

Elevada mortalidad y discapacidad en niños mexicanos con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA)

Isabel Ibarra-González, Cynthia Fernández-Lainez, Leticia Belmont-Martínez y Marcela Vela-Amieva*

Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 1 de marzo de 2007

Aceptado: 9 de marzo de 2007

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de jarabe de arce es una enfermedad genética que produce crisis de cetoacidosis y deterioro neurológico progresivo que llevan a un coma fatal. El inicio del tratamiento temprano es determinante en el pronóstico.

Objetivo: Describir las características de una cohorte de pacientes mexicanos con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA).

Material y métodos: Se hizo un análisis retrospectivo de casos de EOJA de 1991 a 2006.

Resultados: Encontramos 36 pacientes (16 niñas y 20 niños). Tres fueron inicialmente detectados mediante tamiz neonatal, uno de ellos realizado en México y los otros dos en el extranjero. Estos últimos recibieron tratamiento oportuno y exhiben desarrollo psicomotor normal. El caso detectado en México no recibió tratamiento adecuado y falleció. Los otros 33 pacientes se diagnosticaron entre los 2 y los 73 meses de edad mediante tamiz metabólico (postsintomático) ante la sospecha clínica. Todos los pacientes sintomáticos presentaron resultado positivo a la prueba de dinitrofenilhidrazina y aminoácidos ramificados elevados. La hipotonía, rechazo al alimento, y las crisis convulsivas fueron los síntomas más frecuentes. En esta cohorte, la mortalidad fue del 50 % (18/36) y el 81.2 % de los sobrevivientes (13/18) muestran actualmente retraso psicomotor.

Discusión: Es necesario establecer en México un modelo de atención integral para la EOJA que incluya la detección presintomática preventiva, el tratamiento temprano, el seguimiento y asesoramiento genético.

Palabras clave:

Jarabe de arce, errores innatos del metabolismo, mortalidad infantil, tamiz neonatal, retraso mental

SUMMARY

Introduction: Maple syrup urine disease (MSUD) is a genetic disorder that produces ketoacidosis crises and neurological complications often leading to death. The age of diagnosis and treatment determine a child's adequate and healthy outcome.

Objective: Describe the characteristics of a pediatric Mexican cohort with MSUD.

Material and methods: Retrospective analysis of MSUD cases seen at our Metabolic Unit between 1991- 2006.

Results: We studied 36 patients; three were initially detected through neonatal screening, one of them done in Mexico and two in the United States. The latter were given timely treatment and developed normally, both intellectually and physically. The patient detected in Mexico was not given adequate treatment and died at 3 months of age. The remaining 33 patients were diagnosed between 2-24 months using standard biochemical tests performed after symptoms became noticeable. All symptomatic patients had high levels of branched-chain amino acids. Hypotonia, refusal to eat and seizures were the most frequent symptoms. The cohort's mortality was 50% (18/36), while 81.2% (13/18) of survivors displayed cognitive impairment.

Discussion: Mexico needs a comprehensive treatment protocol for the care of MSUD patients including newborn screening, early treatment, follow-up and genetic counseling.

Keywords:

Maple syrup urine disease, inborn errors of metabolism, infantile mortality, neonatal screening, cognitive impairment

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades genéticas que afectan principalmente a la infancia cuya consecuencia primordial es la afección neurológica permanente con retraso mental y muerte temprana. En las últimas décadas, gracias a los avances tecnológicos, se ha podido detectar de manera presintomática

un número importante de EIM (cerca de 60) en los primeros días de la vida mediante el tamiz neonatal ampliado (TNA).¹ Esta última estrategia ha logrado modificar la historia natural de algunos EIM de tal manera que ahora en muchos países desarrollados los afectados casi nunca rebasan el horizonte clínico y se mantienen metabólicamente controlados gracias a la instalación oportuna y permanente del tratamiento específico.^{2,3}

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Marcela Vela-Amieva. Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Imán 1, piso 6, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530, México, D.F. Tel/fax: (52 55) 560-3231, 1084-0900, ext. 1332. Correo electrónico: amieva@servidor.unam.mx

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA, OMIM 248600)⁴ también conocida como cetoaciduria de cadena ramificada o leucinosi, es un EIM autosómico recesivo causado por la actividad defectuosa del complejo enzimático de la deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada. Esta deficiencia ocasiona la acumulación de los aminoácidos ramificados, leucina, isoleucina y valina, así como de sus cetoácidos correspondientes.

Los síntomas clásicos de EOJA aparecen entre el cuarto y séptimo día de vida extrauterina (VEU)^{5,6} y se caracterizan por la presencia de cetoacidosis acompañada de signos neurológicos progresivos que van desde letargo hasta coma fatal en pacientes no tratados.

En el mundo, no existe consenso sobre la prevalencia de este trastorno al nacimiento pero se estima cercana a 1:100,000 recién nacidos.^{5,6} Sin embargo, en la población Amish de Pensilvania la prevalencia es de 1:176 recién nacidos.^{5,7}

En la actualidad, el estándar de oro para la detección oportuna de esta enfermedad es el TNA por espectrometría de masas en tándem (MS/MS), que mide de manera precisa y simultánea los tres isómeros ramificados de la leucina (leucina, isoleucina y alloisoleucina) y la valina.⁸

Se confirma el diagnóstico con el análisis de aminoácidos plasmáticos mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) y/o espectrometría de masas en tándem (MS/MS) que muestran el incremento en las concentraciones de leucina, valina e isoleucina, pudiendo en ocasiones observarse un decremento de la concentración de alanina.^{5,9} También es útil cuantificar la actividad enzimática y hacer el estudio molecular.^{10,11}

El tratamiento consiste en una dieta cuidadosamente regulada que proporcione aminoácidos ramificados suficientes ya que son esenciales para garantizar el crecimiento y desarrollo sin exceder la capacidad de degradación enzimática del paciente.⁸ El tratamiento nutricional debe ser prescrito por un equipo especializado en tratamiento del metabolismo y con experiencia en la administración de fórmulas metabólicas especiales. También es importante complementar con 50 a 300 mg/día de tiamina (vitamina B₁), durante cuando menos 3 semanas, dado que dicha vitamina es el cofactor del complejo enzimático de la deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada; además para algunos pacientes es terapéutica (fenotipo respondedor a la tiamina), pues logra restablecer el metabolismo de los aminoácidos ramificados y no tiene efectos adversos conocidos.¹² Algunos pacientes han sido sometidos con éxito a trasplante hepático.^{13,14}

La edad del diagnóstico y el subsiguiente control metabólico son determinantes en el pronóstico de los pacientes con EOJA; mientras más temprano se inicie el tratamiento con el más estricto apego, se tendrá evolución más favorable. En los países desarrollados, estos pacientes alcanzan la vida adulta con desarrollo psicomotor normal.^{15,16}

Varios autores han demostrado que la evolución de los pacientes con EOJA es más favorable en los países que detectan oportunamente los casos mediante el TNA.^{5-8,15} En Pensilvania, Morton y colaboradores han demostrado que los niños afectados con EOJA pueden tener una vida de buena calidad con un mínimo de internamientos y con coeficiente

intelectual prácticamente normal, siempre y cuando se inicia el tratamiento en la primera semana de vida.⁷

En México, la historia es diferente: los niños con EOJA no son detectados a tiempo puesto que el tamiz neonatal obligatorio¹⁷ únicamente incluye al hipotiroidismo congénito y solamente unos cuantos niños que nacen en hospitales privados tienen acceso al TNA para EIM. En este trabajo describimos las características de un grupo de pacientes mexicanos con EOJA.

Material y métodos

Se incluyeron en un estudio descriptivo, observacional y transversal a todos los pacientes con diagnóstico de EOJA de la Unidad de Genética de la Nutrición (UGN) de 1991 a 2006. Se consideraron los siguientes parámetros:

- los tipos de prueba metabólica aplicada que llevó al diagnóstico tales como el TNA (detección presintomática o temprana) o el tamiz metabólico (detección sintomática),
- las principales características clínicas y bioquímicas: los niveles plasmáticos de aminoácidos ramificados cuantifi-

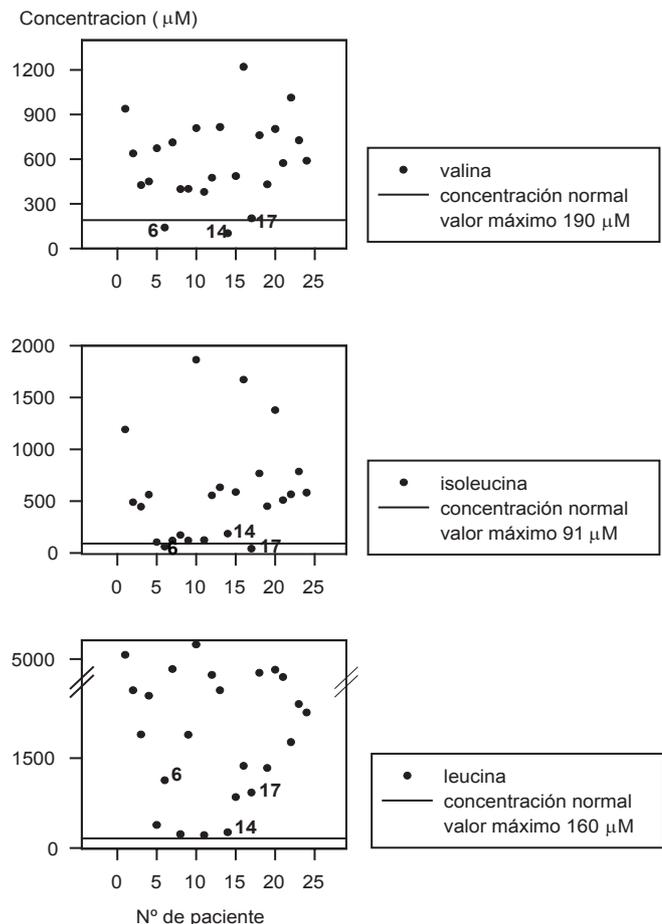


Figura 1. Concentración de aminoácidos ramificados al momento del diagnóstico

Cuadro I. Signos y síntomas presentes al momento del diagnóstico

	Dato clínico	n = 23
Neurológicos	Hipotonía	17
	Crisis convulsivas	13
	Irritabilidad	11
	Letargia	10
	Retraso psicomotor	10
	Espasticidad	8
	Ataxia	3
Digestivos	Rechazo al alimento	14
	Vómito	12
	Diarrea	5
Respiratorios	Apneas	10
Falla para crecer	Retraso estatural	8
	Retraso ponderal	8
Alteraciones bioquímicas	Acidosis	10
	Hiperamonemia	5
	Cetosis	4
	Hipoglicemia	2
Olor sui géneris	Olor sui géneris	11

cados mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) en fase reversa,¹⁸ la presencia de α -cetoácidos en orina mediante la prueba de dinitrofenilhidrazina (DNPH).

Se les aplicó a los padres un cuestionario con las siguientes cuatro preguntas: ¿Le practicaron a su hijo el TNA para EOJA?, ¿a qué edad usted(es) notaron que su hijo tenía alguna anomalía y cuál fue?, ¿qué hicieron ustedes ante esos datos anormales? y ¿qué hizo su médico?

Resultados

Se encontraron 36 pacientes, 16 niñas y 20 niños, provenientes de 35 familias (1 familia tuvo 2 hijos afectados). Se documentó consanguinidad en 11 de las 35 familias. Los embarazos se desarrollaron sin eventualidades, llegando

Cuadro II. Respuesta de los médicos ante la primera consulta de los padres con un hijo afectado por EOJA

Subestimó los síntomas y/o los consideró normales	3/23 (12.5 %)
Dio tratamiento sintomático sin diagnóstico preciso (antirreflujo, anticólicos, antibióticos)	16/23 (69.0 %)
Sospechó trastorno metabólico y decidió hacer estudios de tamiz metabólico y/o cuantificación de aminoácidos	4/23 (18.5 %)

todos los niños a buen término. El 21.2 % de los pacientes procedía del Estado de México, el 12.1 % de Guanajuato, el 9 % de Michoacán y otro 9 % de Sinaloa.

En 3 niños, se diagnosticó la enfermedad mediante TNA (1 estudio se realizó en México en un laboratorio privado y 2 en EUA); estos 2 últimos niños recibieron tratamiento inicial en dicho país dentro de los primeros 15 días de vida y posteriormente, por cambio de residencia, acudieron a nuestra institución; actualmente tienen 4 y 11 años de edad, continúan en tratamiento estricto y su neurodesarrollo es normal. El caso detectado en México, a pesar del resultado positivo del tamiz neonatal, no recibió tratamiento adecuado (fue tratado con dieta hipoprotéica sin suplemento alguno y con largos periodos de ayuno) y fue trasladado a nuestra institución con diagnóstico de EOJA, desnutrición y sepsis, falleciendo a los 3 meses de vida por choque séptico causado por *Pseudomonas aeruginosa*.

Los otros 33 pacientes fueron diagnosticados mediante el tamiz metabólico, ante la sospecha clínica de EIM. Todos estos niños tuvieron positiva la prueba de DNPH, es decir que el 100% presentaron una excreción elevada de α -cetoácidos.

Al momento del diagnóstico, la edad promedio fue de 247 días (de 14 días a 73 meses). La media de las concentraciones iniciales de aminoácidos séricos cuantificados mediante CLAR, fueron: valina 635 $\mu\text{mol/l}$ (valor de referencia: 86-190 $\mu\text{mol/l}$), isoleucina 556 $\mu\text{mol/l}$ (valor de referencia: 26-91 $\mu\text{mol/l}$) y leucina 2747 $\mu\text{mol/l}$ (valor de referencia: 48-160 $\mu\text{mol/l}$) (Figura 1). En esta figura llama la atención que los pacientes 6 y 14 presentaron concentraciones de valina dentro de límites normales y el paciente 17 valores limítrofes. Estos mismos pacientes (6 y 17) presentaron también niveles normales de isoleucina. La leucina se encontró elevada en todos los pacientes sin excepción con un promedio de 17 veces por arriba del valor de referencia (Figura 1).

Únicamente 23 padres contestaron el cuestionario; de estos, el 83 % manifestó haber observado anomalías en sus hijos en la primera semana de vida, por lo que acudieron con algún médico. El 12.5 % de los médicos subestimaron los síntomas considerándolos normales, el 69 % dio tratamiento sintomático inespecífico (antirreflujo, anticólico y/o antibiótico) y sólo el 18.5 % sospechó un trastorno metabólico (Cuadro I). En el cuadro II, se detallan los signos y síntomas encontrados en los pacientes al momento del diagnóstico. En el cuadro III se muestra el perfil de los médicos que atendieron los casos de forma inicial.

Cuadro III. Tipo de médico que tuvo el primer contacto con los pacientes de EOJA (n = 23)

Tipo de médico	n = 23	Institución		Localidad	
		Pública	Privada	Urbana	Rural
Médico general	8	7	1	6	2
Médico familiar	5	5	0	5	0
Pediatra	10	9	1	8	1

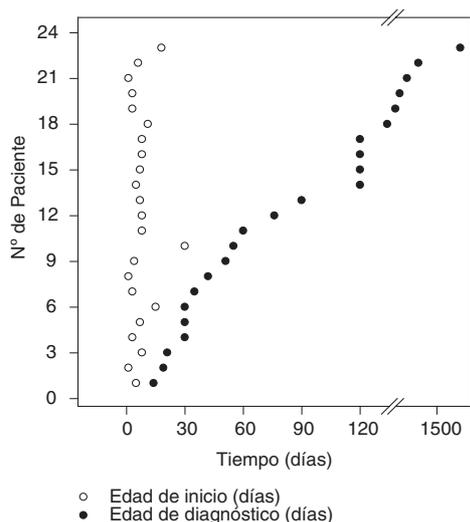


Figura 2. Edad de inicio de padecimiento y edad al momento del diagnóstico

En la figura 2, se presenta el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la confirmación del diagnóstico, mismo que tuvo una media de 240 días (con un mínimo de 9 días y un máximo de 72 meses).

Fallecieron 17 de los 33 pacientes con diagnóstico tardío (51.5%). De los 16 casos sobrevivientes, 15 pacientes (94%) tienen actualmente retraso psicomotor de moderado a grave. Si consideramos a toda la cohorte, (tanto de diagnóstico temprano como tardío), la mitad de los niños (18 de 36) fallecieron y, de los 18 sobrevivientes, 13 (81.2%) padecieron retraso mental.

Discusión

La amplia diversidad fenotípica encontrada en esta cohorte refleja la heterogeneidad genética de la enfermedad que puede ser explicada por los loci que codifican el complejo de la deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada. Se han identificado al menos 63 mutaciones en los diferentes fenotipos y se sabe que, en general, una menor actividad enzimática está asociada con las formas más severas.^{5,8} Por otro lado, si bien la mayoría de los pacientes de este grupo provinieron de los estados de México y Guanajuato, esto no nos permite hacer inferencias epidemiológicas mayores dado el pequeño número de pacientes analizados. Además la mayoría de los niños que ingresan a nuestra institución por cualquier otra patología provienen de esos mismos estados, por estar en nuestra área de influencia.

Los resultados señalan que el diagnóstico se realizó de manera tardía y que únicamente los niños que nacieron en el extranjero recibieron tratamiento oportuno. Llama la atención que, desde los primeros días de vida del recién nacido, los padres manifestaron haber notado los síntomas de la enfermedad (en promedio a los 6 días) y, en el 48% de ellos (11 de 23), haber percibido el olor dulzón característico a miel de arce. También dicen haber mencionado a su médico o

pediatra, desde la primera consulta, la presencia de dicho olor extraño. Aparentemente, ninguno de los médicos tomó en cuenta, inicialmente, este dato. Como se ve en la figura 2, existe un enorme intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico realizado en nuestra unidad; esto refleja la dificultad diagnóstica de esta enfermedad, e indirectamente señala la necesidad, en nuestro país, de implantar, a la mayor brevedad, programas eficientes de detección presintomática (TNA) y de capacitación para que los médicos sospechen este padecimiento y sepan cómo confirmarlo y tratarlo.

La mortalidad tan elevada encontrada en esta cohorte (50%), así como la alta proporción de sobrevivientes que presentaron secuelas de retraso psicomotor (93.7%), nos obliga a establecer estrategias preventivas que han sido exitosas en otros países.¹⁹⁻²¹

Resaltamos que la prueba de DNPH es un buen indicador de la enfermedad y es útil en los pacientes que ya tienen la descompensación metabólica aguda o crónica. Esta prueba urinaria, dada su sencillez y bajo costo, debería estar disponible en todos los servicios de urgencias pediátricas y sería conveniente realizarla de manera rutinaria a todo aquel paciente pediátrico (especialmente si se trata de un recién nacido) que súbitamente inicia con trastornos del estado de conciencia, crisis convulsivas, rechazo al alimento, vómito, trastornos respiratorios y acidosis metabólica que no tengan explicación.

En nuestro estudio, encontramos que la cuantificación simultánea de aminoácidos ramificados en sangre es una herramienta útil para la confirmación diagnóstica de la EOJA; sin embargo dichos aminoácidos deben ser interpretados cuidadosamente, especialmente en los desnutridos, ya que en ocasiones pueden estar en límites normales tal como sucedió en los pacientes 6, 14 y 17.

Como observación adicional, encontramos que en 43.5% de los pacientes, los niveles de otros aminoácidos (diferentes a los ramificados) estaban por debajo de los límites normales lo que puede ser indicio de desnutrición; este fenómeno fue seguramente consecuencia de un manejo nutricional inicial inadecuado al prescribir dietas bajas en proteínas sin contemplar que, a estos pacientes, se les deben restringir únicamente los aminoácidos ramificados y que necesitan recibir un aporte suficiente de proteínas para crecer y desarrollarse adecuadamente. Además, dado su estado crítico, estos pacientes frecuentemente son sometidos a ayunos prolongados, lo cual incrementa el catabolismo y agrava el cuadro metabólico. Se sabe que las deficiencias prolongadas de aminoácidos esenciales causadas por una dieta restringida en proteínas causan pobre crecimiento, anemia y lesiones en la piel que provocan que el paciente se vuelva susceptible a infecciones, inmunodeficiencias, desmielinización y retraso global del crecimiento, fenómenos que pueden llegar a ser tan o más graves que el padecimiento original.^{7,22,23}

En México, al no incluir, de manera consensuada y equitativa, a los EIM (como la EOJA) en los programas nacionales de tamiz neonatal, aunado al pobre conocimiento que los médicos tienen sobre estas patologías, las consecuencias son las muertes innecesarias y niños con discapacidad. Estos pacientes con afecciones genéticas-metabólicas con diagnóstico y tratamiento tardíos, implican mayor

gasto en hospitalizaciones repetidas, rehabilitación y tratamiento de secuelas crónicas.

Morton y colaboradores calculan que el costo del internamiento inicial, con una estancia promedio de 14 días, es, para un neonato con EOJA descompensado, de \$ 55,462 dólares.⁷ En México, no existe ningún estudio similar que calcule el costo de atención de dichos pacientes; sin embargo, según nuestra experiencia, sabemos que estos pacientes requieren hospitalizaciones frecuentes y prolongadas. Si consideramos que el costo día/cama en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría es de \$ 1,467 pesos (sin tomar en cuenta medicamentos, estudios de laboratorio y de gabinete, valoraciones médicas, procedimientos, etc.), podemos evaluar que tan sólo el gasto de hospitalización de estos 33 niños fue aproximadamente de \$ 677,754 pesos, cantidad más que suficiente para implementar un sistema institucional de detección masiva de EOJA.

En nuestro país, los pacientes con EIM no son diagnosticados oportunamente y dado que no existe un registro nacional eficiente de dichas patologías, no se visualiza su importancia epidemiológica y no se implementan medidas de Salud Pública (TNA), ni se previenen nuevos casos mediante orientación adecuada de las familias afectadas por medio de un asesoramiento genético oportuno.

Además, dado que se resta importancia a estas enfermedades, los médicos no reciben la preparación adecuada y no saben interpretar los resultados del TNA, ni saben actuar ante un caso sospechoso, ni conocen la existencia de centros especializados de referencia para EIM (como el nuestro) para el inicio del tratamiento.

Experiencias como la mostrada en este trabajo indican la necesidad de implementar, para todo el gremio médico, programas eficientes de atención integral para estos padecimientos genéticos así como de dar a conocer la existencia de los centros especializados en estos trastornos.

En conclusión, a diferencia de los países desarrollados, en México, la EOJA es un trastorno que se asocia con una elevada mortalidad. En esta cohorte todos los pacientes llegaron a nuestra institución en forma tardía y con graves secuelas neurológicas, excepto aquellos dos a quienes se realizó el TNA en el extranjero y que recibieron tratamiento inmediato. Nuestro estudio señala que esta enfermedad puede ser detectada mediante la aplicación de la prueba de DNPH y la cuantificación de aminoácidos ramificados en sangre. Es necesario establecer en México un modelo de atención integral para la EOJA, incluyendo desde el tamiz neonatal ampliado hasta el seguimiento a largo plazo y el asesoramiento genético.

Este trabajo refleja la necesidad de sensibilizar y capacitar a los médicos y a las autoridades en Salud Pública sobre la existencia de pacientes con EIM y su creciente importancia en la pediatría del siglo XXI.

Agradecimientos

Agradecemos profundamente los comentarios y sugerencias del doctor Silvestre Frenk.

Referencias

1. **Garg U, Dasouki M.** Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: Clinical and laboratory aspects. *Clin Biochem* 2006;39:315-332.
2. **Simon E, Wendel U, Schadewaldt P.** Maple syrup urine disease-treatment and outcome in patients of turkish descent in Germany. *Turk J Pediatr* 2005;47:8-13.
3. **Cederbaum S.** Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:702-706.
4. National Center for Biotechnology Information. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [database]. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM. Accessed sept 18, 2006.
5. **Chuang DT, Shih VE.** Maple Syrup Urine Disease (Branched-Chain Ketoaciduria). En: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D (Eds.) McGraw-Hill Inc., 8a Edición, New York, EUA, 2001, pp 1991-1995.
6. **Ogier de Baulny H, Saudubray JM.** Branched-Chain Organic Acidurias. En: *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (Eds.) Springer, 3a Edición, New York, EUA, 2000, pp 197.
7. **Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI.** Diagnosis and treatment of Maple Syrup Urine Disease: A study of 36 Patients. *Pediatrics* 2002;109:999-1007.
8. **Kaye CI, Committee on Genetics; Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, G Bradley S, Michele A LP.** Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006;118:934-963.
9. **Deng C, Deng Y.** Diagnosis of maple syrup urine disease by determination of L-valine, L-isoleucine, L-leucine and L-phenylalanine in neonatal blood spots by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 792:261-268.
10. **Tajima G, Yofune H, Bahagia Febriani AD, Nishimura Y, Ono H, Sakura N.** A simple and rapid enzymatic assay for the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex using high performance liquid chromatography. *J Inher Metab Dis* 2004;27:633-639.
11. **Rodríguez-Pombo P, Navarrete R, Merinero B, Gomez-Puertas P, Ugarte M.** Mutational spectrum of maple syrup urine disease in Spain. *Hum Mutat* 2006;27:715.
12. **Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM.** Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr* 2006;136(1 Suppl):243S-249S.
13. **Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G, et al.** Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant* 2006;6:557-564.
14. **Khanna A, Hart M, Nyhan WL, Hassanein T, Panyard-Davis J, Barshop BA.** Domino liver transplantation in maple syrup urine disease. *Liver Transpl* 2006;12:876-882.
15. **Snyderman SE.** In response to le Roux et al. *J Inher Metab Dis* 2006;29:690.
16. **le Roux C, Murphy E, Lilburn M, Lee PJ.** The longest-surviving patient with classical maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:190-194.
17. Norma Oficial Mexicana-007-SSA2-1993. Atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del RN, criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Diario Oficial de la Federación Tomo CDXCVI No.5 México, D.F. viernes 6 de enero de 1995.
18. **Velázquez A, Vela M, Ciceron I, Ibarra I, Pérez M, Olivares Z, et al.** Diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Med Res* 2000;31:145-150.
19. **Lin JF, Chiu PC, Hsu HY, Lin SM, Chen YY, Hsieh KS.** An early diagnosis leads to a good prognosis: a patient with maple syrup urine disease—screened by tandem mass spectrometry. *Acta paediatr Taiwan* 2004;45:287-289.
20. **Heldt K, Schwahn B, Marquardt I, Grotzke M, Wendel U.** Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. *Mol Genet Metab* 2005;84:313-316.
21. **Lloyd-Puryear MA, Tonniges T, van Dyck PC, Mann MY, Brin A, Johnson K, et al.** American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force recommendations: how far have we come? *Pediatrics* 2006;117:S194-S211.
22. **Korein J, Sansaricq C, Kalmijn M, Honig J, Lange B.** Maple syrup urine disease: clinical, EEG, and plasma amino acid correlations with a theoretical mechanism of acute neurotoxicity. *Int J Neurosci* 1994;79:21-45.
23. **Riviello JJ Jr, Rezvani I, DiGeorge AM, Foley CM.** Cerebral edema causing death in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991;119:42-45.