

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

Raúl Alberto Ponton*

RESUMEN: En esta monografía se trata el tema de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, su base genética, su fisiopatología, sus manifestaciones y diferentes formas clínicas, así como su tratamiento fundamentalmente nutricional.

Palabras claves: enfermedad de la orina - base genética - formas clínicas - tratamiento nutricional.

ABSTRACT: *Nutrition Related Diseases Genetic Inborn Errors of Metabolism Maple Syrup Urine Disease.*

This paper examines the Maple Syrup Urine Disease, its genetic origin, pathophysiology, manifestations, various clinical presentations as well as its treatment, mainly dietary.

Key words: urine disease - genetic origin - dietary treatment - clinical presentations.

Introducción

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA) se denomina también con los siguientes sinónimos: *Maple syrup urine disease (MSUD)*, cetonuria de cadena ramificada, cetoaciduria de cadena ramificada.

Se trata de un error congénito del metabolismo, debido al fallo de la descarboxilación oxidativa de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina (BCAA).

Esta descarboxilación oxidativa se lleva a cabo por un complejo enzimático: deshidrogenasas de alfa-cetoácidos de cadena ramificada (*BCKDH-branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase*) que actúan mediante la colaboración del pirofosfato de tiamina como coenzima; como resultado de esta reacción química que se realiza a nivel de la membrana mitocondrial, son transformados leucina, isoleucina y valina en ácidos alfa-cetoisocaproico, alfa-ceto-beta-metilvalérico y alfa-cetoisovalérico respectivamente, luego estos compuestos son degradados siguiendo la vía metabólica produciendo acetil-coenzima A, acetoacetato y succinil-coenzima A, para finalmente a través del ciclo de Krebs-SzentGiörgy resultar en dióxido de carbono y agua.

El complejo de deshidrogenasas de los alfa-cetoácidos de cadena ramificada (BCKHD),

* *Raúl Alberto Ponton* es Médico Pediatra, graduado en la Universidad Nacional del Litoral. Se desempeña como profesor titular de la cátedra de Nutrición Infantil y la de Fisiopatología del Niño y Dietoterapia Infantil, de la carrera de Licenciatura en Nutrición, en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano.

está formado por 3 unidades codificadas por diferentes genes, designadas E1, E2 y E3, además de 2 enzimas reguladoras (BCKDH fosfatasa y BCKDH quinasa); el componente E1 está formado a su vez por 2 subunidades E1alfa y E1beta, formando un tetrámero E1alfa2-E1beta2; la unidad E3 interviene también con los complejos piruvato deshidrogenasa y alfa-cetoglutarato deshidrogenasa. Como consecuencia del fallo de este complejo enzimático, se produce acumulación de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina y sus alfa-cetoácidos correspondientes.

El fallo de la unidad E3 además produce acumulación de ácidos pirúvico, láctico, alfa-ceto-glutarico, 2-hidroxi-butírico, 3-hidroxi-butírico y 3 hidroxiisovalérico por su participación con los complejos piruvato y alfa-cetoglutarato deshidrogenasas.

La enfermedad de comienzo precoz, entre los 4 a 7 días de vida, presenta de entrada vómitos y dificultades en la alimentación, a lo cual siguen letargo, deterioro neurológico progresivo y coma, ocurriendo la muerte en pocas semanas si los pacientes no son tratados.

El nombre de la enfermedad se debe al particular olor a jarabe de arce (similar al azúcar quemado) que exhalan estos pacientes por la orina y otras secreciones corporales, este olor es debido a la presencia en orina de una sustancia llamada sotolona (4,5 dimetil-3-hidroxi-2 (5H) furanona).

Gortz y colabs (2003) después de estudios realizados en células nerviosas cultivadas de corteza cerebral e hipocampo de ratas, sugieren que la disfunción aguda que se produce en esta enfermedad, se debería principalmente a un desbalance de los neurotransmisores glutamato y GABA en las sinapsis glutamato/gabaérgicas como consecuencia de la alteración de la relación leucina/alfa-cetoisocaproato en los tejidos cerebrales.

Nomenclatura

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) causada por mutación del gen de la subunidad E1 alfa se designa como tipo IA, cuando la mutación se produce en la subunidad E1 beta se designa como tipo IB, si la causa está en la unidad E2 como tipo II, si es en la unidad E3 como tipo III y cuando la causa está en la fosfatasa o en la quinasa específica como tipo IV y V respectivamente (Chuang y Shih, 2001)

Hay 5 formas clínicas: forma clásica, forma intermedia, forma intermitente, forma con respuesta a la tiamina y forma por deficiencia de la unidad E3 con acidosis pirúvica y láctica.

Herencia: todas las formas clínicas tienen un tipo de herencia autosómica recesiva, siendo por lo tanto mucho más frecuentes en las poblaciones con un alto grado de consanguinidad.

El gen que codifica la transcripción de la subunidad E1 alfa está situado en el locus 19q13.1 y en el locus 19q13.2, el de la subunidad E1 beta en 6p21.22, el de la unidad E2 en 1p31 y el de la E3 en 7q31-32 (Johnson y colabs, 1997).

Las mutaciones en los genes de las distintas unidades (E1, E2 y E3) causan MSUD, pero no hay buena correlación entre los cambios moleculares y los fenotipos clínicos existentes, salvo para la forma E3 que es específica para la mutación del gen de E3.

Los pacientes de la forma clásica pueden tener déficit de las subunidades E1 alfa o E1 beta, o de la unidad E2, mientras que en las formas leves o intermitentes pueden ser heterocigotos para varias subunidades con 2 alelos distintos.

Frecuencia

Salvo para la comunidad mennonita al este del estado de Pennsylvania en EEUU, donde la frecuencia es tan alta como 1/176 nacimientos (DiGeorge y colabs,1982), la frecuencia es aproximadamente de 1/180.000 en los países anglosajones y de 1/60.000 en los países latinos.

No existe predilección por ningún sexo y la enfermedad aparece en todos los grupos étnicos aunque con distinta prevalencia.

Morbilidad y mortalidad

Los niños que presentan la forma clásica de comienzo temprano muestran un elevado retardo mental y fallecen en las primeras semanas o meses de vida. Los que padecen la forma tardía (intermedia, intermitente) pueden mostrar alguna forma de retardo mental o neurológico, dependiendo de la actividad residual del complejo de deshidrogenasas de cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH). La morbilidad puede prevenirse con un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado y evitando episodios de descompensación (infecciones, cirugía, traumatismos).

Historia

Menkes y colaboradores (1954) informaron sobre un nuevo síndrome en 4 hermanos que presentaban un cuadro de disfunción cerebral progresiva con excreción por orina de una sustancia no habitual con olor que recordaba al jarabe de arce, por lo cual denominaron a este síndrome con el nombre de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (en inglés: *Maple Syrup Urine Disease o MSUD*). Westall y colaboradores (1957) encontraron niveles elevados de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) en sangre y luego Menkes (1959) aisló los correspondientes cetoácidos en la orina de estos pacientes y sugirió que el trastorno se debía al bloqueo de la decarboxilación oxidativa de los BCAA, hecho que fué confirmado por Dancis en 1960.

Manifestaciones clínicas

1. *Forma clásica grave*: esta es la forma más grave y se presenta precozmente en lactantes por otra parte normales al nacer, pero tan pronto como la primera semana de vida (4 a 7 días) tienen vómitos y dificultades para alimentarse y luego letargo, hipertonia y/o hipotonía, deterioro neurológico progresivo, convulsiones y coma, produciéndose la muerte en pocas semanas o meses si no son tratados. Todos estos síntomas y signos pueden simular otros cuadros como sepsis generalizada o meningitis y el desorden metabólico genera una intensa acidosis metabólica e hipoglicemia, pero estos cuadros no se corrigen con las medidas habituales para tratar la acidosis y la hipoglicemia. DiGeorge y colabs (1982) hicieron importantes observaciones en el curso de MSUD clásicas que en los primeros 4 días de vida eran tratados con una dieta desprovista de aminoácidos de cadena ramificada. Si bien los BCAA eran normales

en la sangre del cordón, la leucina estaba significativamente elevada entre las 4 y 14 horas de vida, lo que permitía un diagnóstico temprano; no obstante Shih (1984) enfatizó que en MSUD clásica, el diagnóstico puede ser ignorado cuando el screening se realiza en los recién nacidos, debido a los bajos niveles sanguíneos de leucina.

El diagnóstico se sospecha por el olor particular que tienen la orina, el sudor y otras secreciones y se confirma al comprobar los niveles sanguíneos elevados de leucina, isoleucina y valina, junto con la presencia de aloisoleucina, un estereoisómero que aparece cuando están elevados los niveles de leucina, que además suele estar más elevada que los otros BCAA, también es común que estén bajos los niveles de alanina.

Los cetoácidos correspondientes de BCAA se detectan en la orina con el reactivo 2-4 dinitrofenilhidracina al 0,1% en CIH 0,1 N, formándose un precipitado amarillo.

Por cromatografía gaseosa con espectrometría de masa se puede medir en orina: lactato, piruvato, alfaetoglutarato y alfa-hidroxiisovalerato.

La MSUD clásica es la forma más común de este trastorno y 50% o más de los BCKA son derivados de la leucina, siendo la actividad residual del complejo BCKDH menor al 2% de la normal (Chuang y Shih, 2001).

También se puede medir la actividad enzimática en linfocitos o en cultivo de fibroblastos y hacer el diagnóstico prenatal en cultivo de células amnióticas o de vellosidades coriales.

Tratamiento

Los aspectos fundamentales en el tratamiento de la MSUD son el manejo de la descompensación metabólica aguda y el mantenimiento con una dieta restringida en aminoácidos de cadena ramificada.

En el tratamiento de la fase aguda el objetivo es eliminar rápidamente los BCAA en exceso y sus metabolitos de los líquidos y de los tejidos del organismo.

Si bien la hidratación con infusiones de glucosa (5 a 7 mg/kg/minuto) y electrolitos es necesaria para corregir la hipoglicemia y evitar el catabolismo, la depuración renal de estos compuestos es limitada, por lo que se recurre habitualmente a la diálisis peritoneal como tratamiento más rápido y efectivo, lográndose de esta forma un descenso de los niveles sanguíneos de BCAA y sus metabolitos, corrigiéndose de esta forma la acidosis metabólica.

Una vez compensado el paciente en su fase aguda, se instituye una dieta restringida en BCAA, para lo cual existen fórmulas especiales (MSUD Mead-Johnson, MSUD 1 Milupa, MSUD 2 Milupa, MSUD ANALOG-SHS, MSUD MAXAMAID-SHS). Estas dietas deben ser monitorizadas estrictamente por exámenes de laboratorio periódicos, ya que tratándose de aminoácidos esenciales que no se pueden sintetizar en el organismo, se debe asegurar un aporte adecuado para evitar la depleción y el catabolismo con empeoramiento del cuadro metabólico.

Se ha descrito un cuadro semejante a la acrodermatitis enteropática (síndrome de Dambolt-Cross, síndrome de Brandt) en pacientes con déficit de BCAA.

El tratamiento dietético debe seguirse de por vida.

Es conveniente administrar siempre clorhidrato de tiamina (10 a 20 mg/día) durante un mes para determinar la respuesta a la tiamina.

Kaplan y colabs (1989) mediante tests psicométricos observaron que el tratamiento precoz mejora notablemente el coeficiente intelectual, mientras que el deficiente control bioquímico puede afectarlo adversamente.

Wendel y colabs (1999) llegaron a la conclusión de que observando los riesgos y costos del homotransplante hepático y teniendo en cuenta que los resultados no difieren en forma significativa del tratamiento clásico con manejo dietético estricto, el homotransplante no representa una opción válida en el tratamiento de la MSUD clásica.

Chuang y colabs (1998) hallaron que las chaperoninas GroEL y GroES promovían el plegamiento y ensamblaje de los componentes de la unidad E1 decarboxilasa (tetramero E1 alfa 2- E1beta 2) del complejo BCKDH de Escherichia Coli, luego se encontró que la mutación homocigota Y393N-alfa presente en pacientes MSUD de la comunidad mennonita, impedía el ensamblaje de la subunidad E1-alfa con la subunidad E1-beta normal y este defecto se asociaba con una rápida degradación de las subunidades E1-beta normales en células MSUD cultivadas. Mediante la transducción, a través de retrovirus, de linfoblastos de pacientes MSUD mennonitas con cDNA (DNA clonado) de la subunidad E1 alfa, resultó en una restauración completa de la actividad del complejo BCKDH, esto fue acompañado por la estabilización de la subunidad E1beta normal a través del ensamblaje con la subunidad E1alfa recombinante. Estos experimentos demostraron la factibilidad de la corrección definitiva de la MSUD tipo IA (deficiencia de subunidad E1alfa) y proveyó una base para el desarrollo de la terapia génica.

2. Forma intermitente

Morris y colaboradores (1961) describieron el caso de una niña de 2 años de edad que estuvo asintomática hasta los 16 meses de vida, cuando comenzó con episodios recurrentes de ataxia, letargo y semicoma, con niveles elevados de BCAA y BCKA, luego de una otitis media; en forma similar su hermano menor fue normal hasta los 10 meses de vida cuando presentó un episodio agudo y comenzó con el cuadro neurológico. La restricción dietética fue efectiva (Morris y colaboradores, 1966).

En la forma intermitente los niños normales al nacer presentan vómitos, ataxia, letargo, coma y orina con olor a jarabe de arce ante situaciones como un stress quirúrgico o infeccioso, al sobrevenir estas crisis la sintomatología no difiere de la forma clásica, pudiendo llevar a la muerte si no se tratan adecuadamente, por lo tanto es necesario un alto grado de sospecha clínica y los exámenes de laboratorio que dan resultados similares a los de la forma clásica.

El tratamiento es semejante al de la forma clásica durante la fase aguda, siendo aconsejable la restricción dietética de BCAA, a pesar de que toleran una dieta normal fuera de los episodios agudos.

3. Forma leve o intermedia

Schulman y otros (1970) describieron por primera vez esta forma clínica en una niña de 19 meses que había sido evaluada por retardo mental severo, tenía un desarrollo físico nor-

mal, moderada acidosis metabólica y niveles aumentados de BCAA en sangre y BCKA en orina. El tratamiento con tiamina no dio resultado pero si la restricción dietética. Tenía un 15 a 25% de actividad residual de BCKDH en leucocitos y fibroblastos.

En esta forma clínica los niños afectados muestran retardo mental leve o moderado y niveles sanguíneos elevados de BCAA, con olor a jarabe de arce y BCKA en orina, siendo generalmente diagnosticados en el curso de una intercurencia aguda como en la forma intermitente.

La actividad residual del complejo BCKDH oscila en el rango intermedio entre la forma grave y la intermitente.

Debido a su similitud con la forma que responde a la tiamina es conveniente siempre ensayar el tratamiento con esta vitamina.

4. Forma de MSUD con respuesta a la tiamina

Scriver y otros (1971) describieron una variante de MSUD en la cual la hiperaminoaciduria era completamente corregida con clorhidrato de tiamina (10 mg /día).

La actividad residual del complejo BCKDH en esta forma clínica está entre el 30 y el 40% del rango normal, de forma similar a la intermitente y se cree que el defecto primario es una reducida afinidad del complejo BCKDH por el pirofosfato de tiamina.

Zhang y colaboradores (1990) encontraron en dos casos de esta variedad, que la secuencia del gen de la subunidad E1alfa era normal y esto fue considerado consistente con alguna de las siguientes posibilidades: A) que el sitio de ligadura de la tiamina comprometido estuviera en la subunidad E1 beta; B) que el sitio de ligadura estuviera en la subunidad E1 alfa, pero una mutación en otra parte del complejo alterara la afinidad del sitio de ligadura por una interacción alostérica; o C) que la respuesta a la tiamina se debiera a la estabilización de la enzima con una mutación en otro lugar de la E1beta o en la unidad E2.

5. Forma clínica con deficiencia de E3 y acidosis láctica

En esta forma se combina el déficit de BCKDH, piruvato deshidrogenasa y alfa-cetoglutarato deshidrogenasa; esto se debe a que la unidad E3 es un componente del complejo de multienzimas deshidrogenasas mitocondriales (Chuang y Shih, 2001).

Robinson y colabs. (1977) reportaron el caso de un niño, hijo de padres consanguíneos (primos hermanos), que murió a los siete meses de edad. El niño estuvo bien hasta los dos meses de vida, pero en forma súbita se enfermó con respiración irregular e hipertonia muscular, atrofia óptica bilateral y acidosis metabólica con niveles sanguíneos elevados de piruvato, lactato, alfa-cetoglutarato y BCAA y episodios de hipoglicemia. El tratamiento con tiamina no tuvo respuesta y los tejidos obtenidos de la necropsia mostraron deficiencia del complejo de piruvato deshidrogenasa y específicamente de dihidrolipoil-deshidrogenasa.

La dihidrolipoamida deshidrogenasa es otro de los componentes del complejo piruvato deshidrogenasa, alfa-cetoglutarato deshidrogenasa y BCKDH.

Robinson (1981) reportó un caso similar, en el cual los padres eran normales, pero uno de ellos tenía una disminución de la actividad enzimática de alrededor del 30 a 40% de lo normal.

En un caso de deficiencia de E3, Matalon y otros (1981) encontraron que la administración oral de ácido lipoico resultó en una casi total depuración de la anormal aciduria orgánica y mejoría clínica.

El ácido lipoico desempeña un importante papel como coenzima en las reacciones de las deshidrogenasas mitocondriales.

Craigien y otros (1996) reportaron el caso de una niña de seis meses que presentaba hipotonía, acidosis láctica y una RMN del cerebro compatible con encefalomielopatía necrotizante subaguda (enfermedad de Leigh), los exámenes de laboratorio mostraron deficiencia de lipoamida deshidrogenasa. El tratamiento con ácido lipoico y luego con dicloroacetato logró una significativa pero transitoria declinación de los niveles séricos de ácido láctico, pero no mejoría clínica.

Se trata de una forma bastante rara y los lactantes enfermos presentan acidosis metabólica, hipotonía o hipertonía muscular con deterioro neurológico progresivo y muerte en la primera infancia.

El laboratorio es característico con lactacidemia, piruvicoacidemia, aumento de los BCAA y eliminación por orina de lactato, piruvato, alfa-cetoglutarato y BCKA.

En algunos países de la cuenca del Mar Mediterráneo es usada tradicionalmente una infusión preparada con fenugreco (*trigonella foenum grecum* L), para tratar la fiebre y algunos malestares digestivos, y la orina de los que beben esta infusión suele tener un olor semejante al del jarabe de arce; esto es debido como en el caso de la MSUD a la presencia en la orina de sotolona (4,5 dimetil-3-hidroxi-2(5H) furanona). El uso de esta infusión puede producir cuadros de somnolencia y algunas manifestaciones neurológicas leves, pero es posible confundirlo en estos países con la verdadera MSUD (Monastiri y otros, 1997).

Recibido: 27/07/04. Aceptado: 08/08/04

BIBLIOGRAFÍA

- CRAIGIEN, W. J. "Leigh disease with deficiency of lipoamide dehydrogenase: treatment failure with dichloroacetate" en *Pediat.Neurol.* 14, pp. 69-71, 1996.
- CHUANG, D. T.; SHIH, V. E. "Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria)" en: SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A. L.; SLY, W. S.; VALLE, D (Eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. New York: McGraw-Hill (8th ed.) 2001, pp. 1971-2005.
- CHUANG, D. T. "Maple syrup urine disease: it has come a long way" en *J. Pediatr.* 1998 Mar. 132 (3 Pt 2), pp. 17-23.
- DANCIS, J.; LEVITZ, M.; WESTALL, R. G. "Maple syrup urine disease: branched-chain ketoaciduria" en *Pediatrics* 25, pp. 72-79, 1960. Pub. Med ID: 13813934.
- DI GEORGE, A. M.; REZVANI, I.; GARIBALDI, L. R.; SCHWARTZ, M. "Prospective study of maple syrup urine disease for the first four days of life" en *New Eng. J. Med.* 307, pp. 1492-1495, 1982.
- GORTZ, P.; KOLLER, H.; SCHWAHN, B.; WENDEL, U.; SIEBLER, M. "Disturbance of cultured rat neuronal network activity depends on concentration and ratio of leucine and alpha-isocaproate: implication for acute encephalopathy of maple syrup urine disease" en *Pediatric. Res.* 53, pp. 320-324, 2003.

- JOHNSON, M.; YANG, H. S.; JOHANNING, G. L.; PATEL, M. S. "Characterization of the mouse dihydrolipoamide dehydrogenase (Dld) gene: genomic structure, promoter sequence and chromosomal localization" en *Genomics* 41, pp. 320-326, 1997.
- KAPLAN, P.; MAZUR, A.; FIELD, M. "Psychometric assesment in maple syrup urine disease: prospective, controlled pilot study". (Abstract) *Am.J.Hum.Genet.* 45 (suppl.): A7 only, 1989.
- MATALON, R.; MICHALS, K.; STUMPF, D.; GOODMAN, S.; PARKS, J. "Lactic acidosis due lipoamide dehydrogenase (LAD) deficiency: improvement after lipoic acid". (Abstract) *Am. J. Hum Genet.* 33, p. 48A, 1981.
- MENKES, J. H. "Maple syrup urine disease: isolation and identification of organic acids in the urine" en *Pediatrics* 23, pp. 348-353, 1959.
- MENKES, J. H.; HURST, P. L.; CRAIG, J. M. "A new syndrome: progresive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance" en *Pediatrics* 14, pp. 462-467, 1954.
- MONASTIRI, K.; LIMAME, K.; KAABACHI, N.; KHARRAT, H.; BOUSNINA, S.; POUSSE, H.; RADHOUANE, M.; GUEDDICHE, M. N.; SNOUSSI, N. "Fenugreek odour in maple syrup urine disease" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 20, pp. 614-615, 1997.
- MORRIS, M. D.; FISHER, D. A.; FISER, R. "Late-onset branched-chain ketoaciduria: (maple syrup urine disease)". *J. Lancet* 86, pp. 149-152, 1966.
- MORRIS, M. D.; LEWIS, B. D.; DOOLAN, P. D.; HARPER, H. A. "Clinical and biochemical observations on an apparently nonfatal variant of branched-chain ketoaciduria (maple syrup urine disease)" en *Pediatrics* 28, pp. 918-923, 1961.
- ROBINSON, B. H.; TAYLOR, J.; KAHLER, S. G.; KIRKMAN, H. N. "Lactic acidemia, neurologic deterioration and carbohydrate dependence in a girl with dihydrolipoyl dehydrogenase deficiency" en *Europ. J. Pediat.* 136:35-39, 1981.
- ROBINSON, B. H.; TAYLOR, J.; SHERWOOD, W. G. "Deficiency of dihydrolipoyl dehydrogenase (a component of the pyruvate and alpha-ketoglutarate dehydrogenase complexes) a cause of congenital lactic acidosis in infancy" en *Pediat. Res.* 11, pp.:1198-1202, 1977.
- SCHULMAN, J. D.; LUSTBERG, T. J.; KENNEDY, J. L.; MUSELES, M.; SEEGMILLER, J. E. "A new variant of maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). Clinical and biochemical evaluation" en *Am. J. Med.* 49, pp.118-124, 1970.
- SCRIVER, C. R.; MACKENZIE, S.; CLOW, C. L.; DELVIN, E. "Thiamine responsive maple syrup urine disease" en *Lancet* I., pp. 310-312, 1971.
- SHIH, V. E. "Maple syrup urine disease". (Letter). *New England J. Med.* 310, pp. 596-597, 1984.
- WESTALL, R. G.; DANCIS, J.; MILLER, S. "Maple syrup urine disease" en *Am. J. Dis. Child* 94, pp. 571 only, 1957.
- ZHANG, B.; WAPPNER, R. S.; BRANDT, I. K.; HARRIS, R. A.; CRABB, D. W. "Sequence of the E1-alpha subunit of branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase in two patients with thiamine- responsive maple syrup urine disease" en *Am. J. Hum. Genet.* 46, pp. 843-846, 1990.