



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2020-2021

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS

Ed. Cont. Lab. Clin 52: 95 - 106

AMINOACIDOPATÍAS: ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

Daisy Castiñeiras Ramos y Emiliano González Vioque

Laboratorio de Metabolopatías del Hospital Clínico Universitario de Santiago

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce (maple syrup urine disease, MSUD MIM#248600) fue descrita inicialmente en 1954 por Menkes y cols. en cuatro pacientes que iniciaron un severo deterioro neurológico en la primera semana de vida y que fallecieron precozmente, y en los cuales su orina tenía un olor especial similar a los extractos de hojas de arce, lo que dio nombre a la enfermedad. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva debida a la deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH), afectando al metabolismo de los aminoácidos ramificados (BCAA). El complejo BCKDH está implicado en el segundo paso de la vía catalítica de los BCAA (leucina, isoleucina y valina) y está compuesto por cuatro subunidades, codificadas por los genes *BCKDHA* (MIM#608348), *BCKDHB* (MIM#248611), *DBT* (MIM#248610) y *DLD* (MIM#238331). Variantes patogénicas en homocigosis o en heterocigosis compuesta en los genes *BCKDHA*, *BCKDHB* y *DBT*, están asociadas a las forma clásica, intermedia e intermitente de la enfermedad, mientras que los defectos moleculares en el gen *DLD*, que codifica para la subunidad E3, común con otros complejos enzimáticos como el de la piruvato deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa, están asociados a la deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa (MIM#246900), con una presentación clínica en general muy diferente a la MSUD y que con frecuencia es clasificada como una entidad clínica diferente. A nivel bioquímico, la enfermedad se caracteriza por un marcado aumento plasmático de la concentración de leucina, isoleucina y valina, con presencia de aloisoleucina y sus α -cetoácidos (sustratos intermedios del catabolismo normal de estos aminoácidos) que generan neurotoxicidad grave y puede conducir a la muerte.

La frecuencia media en todo el mundo de 1/185.000 recién nacidos, aunque existen grupos étnicos y zonas con una incidencia mucho mayor. Un ejemplo de esto es la comunidad menonita de la antigua orden de Pennsylvania, en la que la presencia de una variante patogénica fundadora, (c.1312T>A en el gen *BCKDHA*) eleva la prevalencia hasta un caso por cada 200 nacimientos, o, en el caso de España, Galicia, que presenta una prevalencia de 1/40.462.

Hasta hace pocos años los niños con Jarabe de Arce, sobre todo en la forma clásica que supone el 80 % de las formas de presentación, tenían muy mal pronóstico, pues la mortalidad era elevada y los que sobrevivían tenían graves repercusiones neurológicas. Sin embargo, desde la introducción de esta patología en los cribados neonatales metabólicos el pronóstico ha mejorado drásticamente. El hecho de que sea una enfermedad tratable mediante la restricción en la dieta de aminoácidos ramificados o el uso de tiamina en los casos sensibles a dicho compuesto, hace que la detección precoz de esta patología, a través del cribado neonatal, pueda cambiar radicalmente la historia natural de la misma.

FISIOPATOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los aminoácidos leucina, isoleucina y valina son aminoácidos esenciales y constituyen la mitad de los requerimientos en dieta de los animales superiores. Sus funciones biológicas comprenden la síntesis proteica, la de ácidos grasos y colesterol, la restauración del balance nitrogenado y un freno del catabolismo que se observa en las condiciones como sepsis y politraumatismo.

La leucina, isoleucina y valina se metabolizan de manera análoga en sus primeros pasos, siendo el inicial la transaminación reversible que da lugar a sus correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKA). El segundo paso de descarboxilación oxidativa de los BCKA es catalizado por el complejo multienzimático deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH) resultando este paso la isovaleril-CoA, α -metil butiril-CoA y isobutiril-CoA, tras una tercera etapa común de deshidrogenación las vías metabólicas de cada aminoácido ramificado divergen. Los metabolitos finales son, de la leucina el acetoacetato y el acetil-CoA el cual puede incorporarse al ciclo de Krebs, por lo que es un aminoácido cetogénico; la valina se metaboliza en propionil-CoA y posteriormente a succinil-CoA, que puede entrar en el ciclo de Krebs o ser convertida en glucosa por gluconeogénesis; la isoleucina se metaboliza acetil-CoA y a succinil-CoA por lo tanto es tanto cetogénico como glucogénico. Los BCAAs son precursores de la síntesis de ácidos grasos y colesterol a través de la acetil-CoA, y también son sustratos energéticos mediante la vía de la succinil-CoA. Además, el bloqueo del BCKA de la isoleucina conduce a la formación de aloisoleucina por racemización no enzimática, encontrada sistemáticamente en los pacientes afectados de MSUD. (Figura 1)

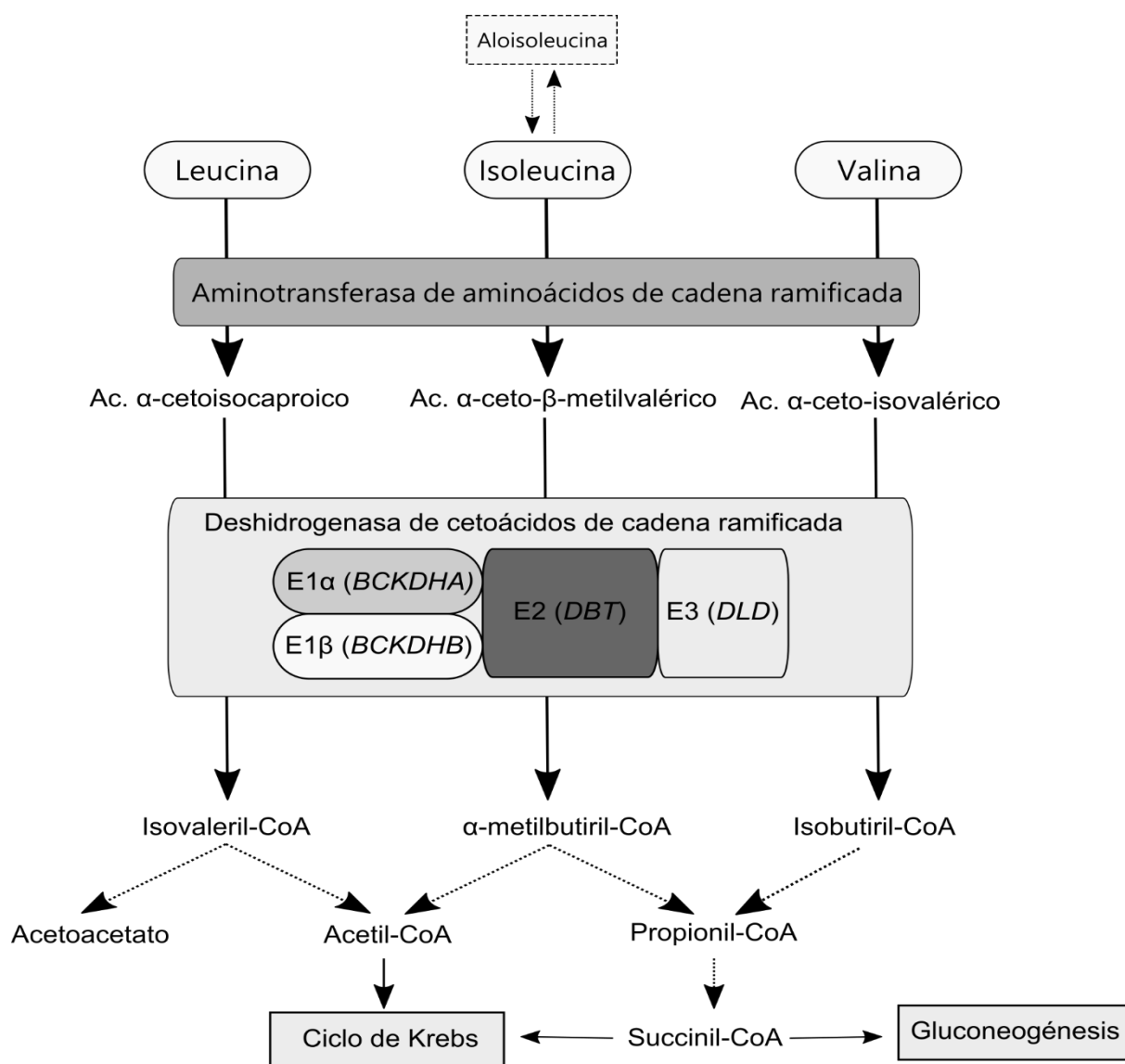


Figura 1. Vía metabólica de los aminoácidos ramificados: bloqueo por deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada. Entre paréntesis se indican los genes codificantes de las 4 subunidades del complejo.

La acumulación tanto de los aminoácidos como de sus metabolitos causan diversas alteraciones metabólicas y bioquímicas que explican la fisiopatología de la enfermedad, especialmente en el caso de la leucina y del ácido α -cetoisocaproico. La leucina y el ácido α -cetoisocaproico poseen una elevada neurotoxicidad, afectando a la síntesis de neurotransmisores, regulación del volumen celular, crecimiento neural y síntesis de mielina. El mecanismo por el cual la leucina ejerce dicha toxicidad es fundamentalmente la interferencia con el transporte de otros aminoácidos neutros a través de la barrera hematoencefálica, disminuyendo la disponibilidad en el cerebro de triptófano, metionina, tirosina, fenilalanina, histidina, valina y treonina, y ocasionando, por lo tanto, una deficiencia de estos aminoácidos a nivel de sistema nervioso central. Dicha deficiencia tiene efectos adversos sobre la síntesis de neurotransmisores como la dopamina, serotonina, norepinefrina

e histamina. El ácido α -cetoisocaproico, así como otros BCKAs, interfieren en las reacciones de transaminación en músculo y cerebro. Se ha demostrado como en modelos experimentales la elevación del ácido α -cetoisocaproico inhibe las reacciones de transaminación en astrocitos, disminuyendo la concentración de glutamato, glutamina, aspartato y piruvato. En muestras postmortem de pacientes con MSUD se ha observado deficiencias acusadas de glutamato, GABA y aspartato en cerebro. En pacientes con la forma clásica de MSUD y mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear se ha observado una disminución de los niveles cerebrales de glutamato inversamente proporcional a los niveles plasmáticos de leucina, resultados también observados en el modelo murino de MSUD.

Otro de los mecanismos a través de los cuales el ácido α -cetoisocaproico ejerce su toxicidad es mediante la inhibición de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Esto explicaría la presencia de niveles elevados de lactato en cerebro de pacientes con MSUD, también observada en el modelo murino de enfermedad. En general la acidosis láctica cerebral en estos pacientes es reversible y no deja secuelas, aunque se ha observado una disminución significativa de N-acetilaspártato en pacientes MSUD mediante espectroscopia de resonancia magnética cerebral, indicando una afectación crónica del metabolismo energético neuronal.

El edema cerebral es una complicación frecuente y potencialmente letal. En su fisiopatología aún no bien conocida, intervienen varios factores. Al iniciarse una descompensación aumenta la concentración plasmática de BCAA y sus BCKA y cuerpos cetónicos, lo cual produciría inicialmente una deshidratación cerebral y como reacción a ella se produciría desde el cerebro una captación de aminoácidos no esenciales, iones y solutos como mio-inositol que actúa como cotransportador del sodio, ocasionando todo ello un edema cerebral, simultáneamente se segrega vasopresina que contribuye a la natriuresis e hiponatremia, con la consiguiente alteración del agua en el espacio intracelular y mayor vulnerabilidad cerebral. Con todo ello se establece una asociación entre hiponatremia, disminución de la osmolaridad plasmática y edema cerebral progresivo que son las causas de la sintomatología durante los periodos de descompensación metabólica.

Debido a la gran heterogeneidad genética y la complejidad metabólica de los aminoácidos ramificados, la MSUD presenta una gran diversidad en la expresión clínica y bioquímica.

Presentación clínica

Existen 5 fenotipos clínicos de MSUD, clasificados por la edad de debut de la enfermedad, gravedad de los síntomas, la tolerancia proteica, el nivel de actividad enzimática y la respuesta a tiamina. Tradicionalmente el fenotipo metabólico en la MSUD ha sido clasificado como clásico o intermedio en función de la actividad enzimática residual de BCKAD. Sin embargo, las diferencias en la presentación clínica no son absolutas: individuos con la forma intermedia o intermitente pueden padecer intoxicaciones metabólicas graves si el estrés fisiológico es suficiente para sobrepasar la actividad residual.

Forma clásica

Es la más frecuente y grave de la enfermedad (75-80 % de los casos), está asociada a variantes patogénicas en los genes *BCKDHA*, *BCKDHB* y *DBT*, es de presentación neonatal y hay un período asintomático que puede durar entre 1 y 2 semanas, dependiendo del grado de deficiencia. La letargia, apnea intermitente, opistótonos y movimientos estereotipados pueden ser evidentes en los primeros días de vida y, en ausencia de tratamiento, conducen al coma y al fallo respiratorio. Después del periodo neonatal, la intoxicación aguda por leucina y el deterioro neurológico se puede desarrollar a cualquier edad. En niños los síntomas de intoxicación son náuseas, anorexia, alteración del nivel de conciencia, distonía y ataxia. En pacientes adultos los síntomas de toxicidad neurológica varían y pueden incluir hiperactividad, alteraciones cognitivas, alucinaciones, alteraciones del sueño, distonía focal y ataxia. Como ya se ha comentado una de las complicaciones más graves asociada a los episodios de intoxicación por leucina es el edema cerebral. Los episodios de encefalopatía asociados a MSUD son reversibles, y no suelen producir daño isquémico. Sin embargo, las alteraciones en la disponibilidad de aminoácidos en sistema nervioso central, especialmente durante el neurodesarrollo, pueden producir defectos neurales estructurales y funcionales asociados a complicaciones psicomotoras a lo largo de la vida del paciente. Así, los pacientes con la forma clásica de MSUD tienen un mayor riesgo de padecer depresión, ansiedad, hiperactividad o enfermedades del movimiento. Otras alteraciones no neurológicas asociadas a la forma clásica pueden incluir las asociadas a la deficiencia iatrogénica de aminoácidos o a la deficiencia nutricional iatrogénica, debidas al tratamiento dietético; la osteoporosis; las infecciones por *Candida*, por el efecto de la leucina sobre el sistema inmune; y la pancreatitis.

Forma intermedia

Está asociada a variantes patogénicas en los genes *BCKDHA*, *BCKDHB* y *DBT*, y a actividades residuales de BCKAD de entre un 3 % y un 30 %.

La mayor parte de los pacientes con la forma intermedia son diagnosticados entre los 6 meses y los 7 años de vida. En muchos casos la distinción entre la forma clásica y la forma intermedia de la enfermedad no es absoluta, y el manejo de los pacientes y las potenciales complicaciones son muy similares.

Forma intermitente

También asociada a variantes patogénicas en los mismos genes que la clásica y la intermedia y a una actividad residual enzimática de entre 5 % y un 20 %, los pacientes suelen tolerar bien la leucina, pero en situaciones de estrés fisiológico, como infecciones, pueden desarrollar manifestaciones bioquímicas y clínicas muy semejantes a la forma clásica.

La forma sensible a tiamina, asociada al gen *DBT*, presentan síntomas parecidos a los de la forma intermedia, pero normalmente necesitan de una combinación de dieta con restricción de BCAA y suplementación de tiamina.

Forma asociada a defectos en la subunidad E3

La deficiencia de la subunidad E3, codificada por el gen *DLD*, es un caso especial. Como se ha comentado anteriormente, esta subunidad es común para el complejo BCKAD, para la α -cetoglutarato deshidrogenasa, y para la piruvato deshidrogenasa. Por lo tanto, los defectos asociados a este gen, tanto a nivel bioquímico, como a nivel clínico son muy variables y diferentes a las otras formas de MSUD, y van desde las manifestaciones neurológicas en edad infantil, hasta la enfermedad hepática aislada en la edad adulta. Sin embargo, la forma más frecuente es la presentación grave asociada a acidosis metabólica, encefalopatía y fallo hepático. Además de los hallazgos bioquímicos típicos de la MSUD, en estos pacientes se observan niveles plasmáticos elevados de lactato, alanina y α -cetoglutarato.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se resume lo más característico de cada uno de los 5 subtipos:

Fenotipo	Edad de inicio	Gen	Subunidad BCKAD	Hallazgos clínicos	Hallazgos bioquímicos
Clásica	1 ^a -2 ^a semana de vida	<i>BCKDHA</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT</i>	E1 α ; E1 β ; E2	Irritabilidad Rechazo alimentación Letargia, hipotonía Distonía Ataxia Convulsiones Cetoacidosis	Elevación BCAAs y aloisoleucina en plasma Leucina >500 μ M Elevación BCKA en orina
Intermedia	6 meses-7 años	<i>BCKDHA</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT</i>	E1 α ; E1 β ; E2	Retraso desarrollo Retraso psicomotor Ataxia Convulsiones	Elevación BCAAs y aloisoleucina en plasma Leucina 400-2.000 μ M Elevación BCKA en orina
Intermitente	Lactante-adulto	<i>BCKDHA</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT</i>	E1 α ; E1 β ; E2	Crecimiento normal Desarrollo psicomotor normal Infección/estrés catabólico: ataxia, convulsiones y/o cetoacidosis	Normal (fase asintomática) Leucina 50-4.000 μ M
Sensible a tiamina	Lactante	<i>DBT</i>	E2	Similar a forma intermedia	Normal en tratamiento Leucina >50 μ M

Fenotipo	Edad de inicio	Gen	Subunidad BCKAD	Hallazgos clínicos	Hallazgos bioquímicos
Deficiencia E3	Lactante	<i>DLD</i>	E3	<p>Inicio similar a forma intermedia</p> <p>Fenotipo neurológico de inicio temprano:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotonía, retraso en el desarrollo, emesis, hepatomegalia, letargia, epilepsia <p>Fenotipo hepático:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nauseas, emesis, hepatomegalia, encefalopatía hepática Acidosis láctica 	<p>Elevación BCAAs, aloisoleucina, lactato, piruvato y alanina en plasma</p> <p>Elevación BCKA en orina</p> <p>Leucina >400 μM</p>

Tabla 1. Clasificación clínica de la MSUD. E3: dihidrolipoil deshidrogenasa; BCAA: aminoácidos de cadena ramificada; BCKA: cetoácidos de cadena ramificada.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Diagnóstico bioquímico

Esta patología está bioquímicamente caracterizada por concentraciones elevadas en sangre de leucina, isoleucina y valina y por excreción urinaria elevada de los cetoácidos correspondientes: α -cetoisocaproico, α -ceto- β -metilvalérico y α -cetoisovalérico. Además, la presencia de aloisoleucina en sangre es patognomónica de MSUD.

El cribado neonatal

El análisis sobre la muestra de sangre impregnada en papel usando MS/MS, mide la valina y la suma de leucina + isoleucina + aloisoleucina + hidroxiprolina (XLeu), pues son compuestos de igual masa molecular ($m/z = 132$). Son por ello útiles los cocientes: Val/Phe, XLeu/Phe, XLeu/Ala. La confirmación del resultado de cribado neonatal debe incluir la separación cromatográfica en plasma (Cromatografía de Intercambio Iónico, LC-MS/MS, HPLC...) de estos isómeros con el fin de excluir resultados falsos positivos.

Diagnóstico enzimático

La demostración del defecto enzimático se lleva a cabo de forma indirecta midiendo la descaboxilación de [1- 14 C] leucina en fibroblastos o linfoblastos.

La actividad enzimática residual de la BCKD en la forma clásica es <2 % con respecto a la normal, y oscila entre 2-30 % en los demás subtipos.

Diagnóstico molecular

Como ya se ha comentado la MSUD es una enfermedad autosómica recesiva causada por la presencia de variantes patogénicas en uno de los 4 genes que codifican las subunidades del complejo multienzimático mitocondrial BCKAD:

BCKDHA (19q13.2), que codifica la subunidad alfa de la BCKA descarboxilasa (E1A)

BCKDHB (6q14.1), que codifica la subunidad beta de la BCKA descarboxilasa (E1B)

DBT (1p21.2), que codifica la subunidad dihidrolipoil transacilasa (E2)

DLD (7q31.1), que codifica la subunidad dihidrolipoil deshidrogenasa (E3)

En 1989 fue descrita la primera variante genética asociada a MSUD, en el gen *BCKDHA*, que codifica para la subunidad E1 α . Los estudios actividad enzimática en fibroblastos del paciente y de sus progenitores demostraron que la actividad BCKAD era del 50 % de la normal en los padres y del 5 % en el paciente. Ambos padres eran portadores de una variante patogénica en heterocigosis, mientras que el paciente era portador de las dos variantes en heterocigosis compuesta. Desde entonces se han descrito casi 200 variantes asociadas a MSUD. En todos los casos las variantes han sido encontradas en estado homocigoto o heterocigoto compuesto en el mismo gen, no habiéndose descrito hasta la fecha ningún caso de herencia digénica. En general, los individuos afectados son heterocigotos compuestos de variantes muy poco frecuentes, no existiendo, salvo en poblaciones muy concretas, variantes patogénicas frecuentes. Por otro lado, el defecto causado por variantes patogénicas en cualquiera de las otras tres subunidades es bioquímicamente indistinguible. Desde un punto de vista genético las diferentes formas de MSUD se clasifican como tipo 1a, asociada al gen *BCKDHA*, que representa el 45 % de los casos; tipo 1b, asociada al gen *BCKDHB*, un 35 % de los casos; y tipo 2, asociada al gen *DBT*, un 20 % de los casos. Es importante señalar que las variantes patogénicas en *DLD* se consideran asociadas a una entidad clínica diferente a la MSUD, la deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa (MIM#246900). En todos los casos se han descrito tanto variantes puntuales, como variaciones del número de copias (CNV) excepto en el caso del gen *BCKDHB*, en el que no se han descrito CNVs asociadas a enfermedad.

No existe una buena correlación genotipo-fenotipo asociada a la MSUD. En general, la gravedad del fenotipo metabólico viene determinada por la afectación de la actividad enzimática del complejo BCKAD en relación a la presencia de BCAA en la dieta y a la demanda de oxidación de BCAA en determinadas situaciones como el ayuno u otras. Situaciones de estrés catabólico. Individuos con el mismo genotipo pueden presentar diferencias en la afectación neurológica causada por las crisis metabólicas, y por lo tanto ser más o menos vulnerables a la aparición de edema, encefalopatía o enfermedad mental.

Esta falta de correlación genotipo-fenotipo hace que la mejor aproximación desde el punto de vista del diagnóstico genético a una sospecha de MSUD sea un panel que incluya los

4 genes. Una aproximación tipo NGS que además permita estudiar la presencia de CNVs a nivel exón, es la técnica de elección.

Tratamiento

El objetivo es alcanzar la rápida normalización de los niveles de BCAA y en especial de la leucina por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico.

Fase aguda: Es urgente el inicio del tratamiento pues puede producir daño neurológico o muerte. Está basado en la reducción de las altas concentraciones de BCAA, disminución del catabolismo e incremento del anabolismo, junto con apoyo nutricional adecuado. Los BCAA tienen un aclaramiento renal bajo, por lo que debe utilizarse técnicas extracorpóreas para su eliminación.

En los casos que el diagnóstico se haga precozmente (antes de los 7 día de vida) y no exista sintomatología neurológica el tratamiento puede iniciarse con medidas dirigidas a conseguir el anabolismo proteico y evitar la instauración del edema cerebral, sin necesidad de técnicas de depuración extracorpóreas.

Fase de mantenimiento: El objetivo es conseguir un estado de nutrición normal con la prevención de deficiencias de macro y micronutrientes, mantener un crecimiento adecuado y evitar las crisis de descompensación.

Debe mantenerse las concentraciones plasmáticas de los BCAA lo más cercanas posible a los valores normales. La leucina por ser el más neurotóxico es el aminoácido "guía" del tratamiento de la enfermedad. Existen grandes diferencias individuales de tolerancia por ello, los aportes de BCAA en cada paciente deben basarse en sus concentraciones plasmáticas, suplementando isoleucina y valina si es preciso. Se recomienda además suplemento de tiamina para todas las formas de MSUD.

Se trata de pacientes que han de seguir restricción proteica a lo largo de toda su vida y monitorización periódica de BCAA, de este modo se pueden detectar precozmente las crisis de descompensación. Hay centros que disponen de metodología para el control de los BCAA en sangre impregnada en papel.

En circunstancias extremas, se ha realizado trasplante hepático para corregir la deficiencia de BCKDH, sin embargo, son pacientes que han de convivir con los riesgos de la inmunosupresión y la eventual necesidad de un nuevo trasplante

BIBLIOGRAFÍA

1. **Chuang DT, Shih VE.** Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). En: Scriver Ch R, Beaudet AL, Sly WS, Valle MD (eds). *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8ed. New York: McGraw-Hill; 2001; p.971-2005.
2. **Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus F.** Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4ed. Madrid: Ergón; 2014; p. 531-542.
3. **Vitoria Miñana I, Merinero Cortes B, Sánchez-Valverde Visus F, Gil Ortega D, Dalmau Serra J.** Enfermedad de orina de jarabe de arce. En; Gil Ortega (eds). *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. 2ed. Madrid: Ergón: 2018; p. 85-94.
4. **Chance DH, Kalas TA, Naylor EW.** The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:17-45.
5. **Wendel U, Ogier de Baulny H.** Branched-Chain organic acidurias/acidemias. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 4ed. Berlín: Springer; 2006; p. 245-262.
6. **Simon E, Fingerhut R, Baumkötter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U.** Maple syrup urine disease: favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 532-537.
7. **Blackburn PR, Gass JM, Vairo FP, Farnham KM, Atwal HK, et al.** Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The application of Clinical Genetics* 2017;10 57-66.
8. **Zhang B, Kuntz MJ, Goodwing GW, edenberg HJ, Crabb DW, Harris RA.** cDNA cloning of the E1 alpha subunit of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase and elucidation of a molecular basis for maple syrup urine disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;573:130-136.
9. **Couce ML, Ramos F, Bueno MA, et al.** Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 9(6): 652-659.
10. **Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH.** Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet*. 2014; 23(R1):R1-R8.

COMISIÓN DE GENÉTICA

Pilar Carrasco Salas, Ana María Cuesta Peredo, Orland Díez Gibert, Emiliano González Vioque, Hada Macher Manzano, Josep Oriola Ambrós, Carmen Palma Milla, Carmen Prior de Castro, Raquel Rodríguez López, María Santamaría González, Cristina Torreira Banzas (Presidenta), Mónica Viejo Díaz.

COMISIÓN DE DIAGNÓSTICO PERINATAL

Daisy Castiñeiras Ramos, Carmen Delgado Pecellin, José María Egea Mellado, Vanesa Escribano Hernández, Yolanda González Irazabal, Rosa M^a López Galera, Lola Rausell Félix, Juan Robles Bauza, Hugo Rocha (*Presidente*), Olaia Rodríguez Fraga, Teresa Rodríguez Nieto, Raquel Yahyaoui Macías.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

Dolors Balsells Roselló, Fernando Calvo Boyero, Anita Dayaldasani Khialani, Aleix Fabregat Bolufer, Nuria Giménez Gómez, Anna Merino González, Nayra Rico Santana (Presidenta) Manuel Rodríguez Espinosa, Teresa Rodríguez Nieto, Pastora Rodríguez Vázquez, Maite Serrando Querol, Maria Carme Villà Blasco, Jhonatan Alexander Wong Arteta.

ISBN: 978-84-09-21183-8 Abril 2021 (Recibido para publicación Junio 2020)