

Leucinose

Auteur : Professeur Jean-Marie Saudubray^{1,2}

Date de création : août 1998

Mise à jour : mai 2002, mars 2004

¹membre du comité éditorial de l'encyclopédie Orphanet

²Département de pédiatrie clinique de génétique médicale, Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France. Elisabeth.saudubray@nck.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Méthode de diagnostic](#)

[Références](#)

Résumé

La leucinose est due à un déficit des alpha céto-décarboxylases, des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). Elle se transmet sur le mode récessif autosomique et comprend plusieurs formes. La forme classique à début néonatal se manifeste après 3 à 5 jours de vie par des troubles de la conscience, un refus de boire et des signes neurologiques d'intoxication ; l'évolution sans traitement est caractérisée par une aggravation vers un coma profond associé à l'odeur caractéristique des urines (sirop d'érable). La forme subaiguë à révélation un peu plus tardive se présente comme une encéphalopathie avec retard mental, hypotonie majeure, rejet de la tête en arrière et atrophie cérébrale d'évolution extrêmement sévère. La forme intermittente peut survenir à tout âge et se présente comme des accès de comas acidocétosiques à répétition. La forme thiamine-sensible est exceptionnelle, elle est caractérisée par la normalisation en quelques jours des taux de leucine grâce à une administration de thiamine. Dans toutes ces formes, le diagnostic repose sur l'élévation plasmatique et urinaire de leucine, isoleucine et valine, avec présence d'alloisoleucine, parfois notée seulement au cours des accès dans les formes intermittentes. Le traitement d'urgence de la forme aiguë repose sur l'épuration exogène (dialyse, hémofiltration) et/ou endogène (régime hypercalorique sans acides aminés ramifiés qui doit être poursuivi à vie). Tout écart important même bref peut entraîner une décompensation aiguë parfois mortelle quand elle s'associe à une hypertension intracrânienne et à une atteinte des noyaux gris centraux. Le traitement au long cours consiste en un régime diététique strictement limité en acides aminés ramifiés. Le diagnostic anténatal est possible.

Mots-clés

déficit en cétocide décarboxylases, détresse neurométabolique néonatale, erreur innée du métabolisme des acides aminés ramifiés.

Nom de la maladie et ses synonymes

Leucinose

Maladie du sirop d'érable

Déficit en céto-acide décarboxylase

Critères diagnostiques / Définition

C'est la plus fréquente des erreurs du métabolisme des acides aminés ramifiés et aussi la plus ancienne (décrite par Menkès en

1954). Elle se transmet sur le mode récessif autosomique et réalise trois variétés : la forme néonatale grave répondant à un déficit enzymatique subtotal (moins de 1% d'activité résiduelle) des formes subaiguës révélées dans les premiers mois de la vie où l'activité résiduelle en céto-acide décarboxylase est un peu supérieure (1 à 3%), des formes aiguës intermittentes présentant une activité résiduelle

de 2 à 20%, et enfin une forme thiamine-sensible (la thiamine est le cofacteur enzymatique de la sous-unité 1 de l'enzyme, le gène qui code pour cette structure a été localisé sur le chromosome 19 en 19q13.1-q13.2).

Description clinique

La forme classique à début néonatal se manifeste dans la première semaine de la vie après un intervalle libre de 3 à 5 jours par des troubles de conscience, un refus de boire et des signes neurologiques d'intoxication que sont l'hypertonie périphérique, les mouvements anormaux de type boxage ou pédalage et un syndrome pyramidal. Cette forme représente la détresse neurologique métabolique néonatale du type I. Le taux de leucine dépasse généralement 2 mmol/l (26 mg pour 100 ml) alors que ceux de valine et isoleucine sont moins élevés (8 à 10 et 3 à 7 mg pour 100 ml respectivement). Il existe constamment de l'alloisoleucine. La réaction à la dinitrophénylhydrazine qui caractérise les acides alphacétoniques ramifiés est fortement positive. Il n'y a pas d'acidose métabolique majeure. L'évolution sans traitement est caractérisée par une aggravation rapide vers un coma profond accompagné de l'odeur caractéristique des urines (sirop d'érable, curry, caramel brûlé). Le décès survient habituellement en 10 à 15 jours.

La forme subaiguë à révélation un peu plus tardive et atypique, elle se présente comme une encéphalopathie avec retard mental, hypotonie majeure, rejet de la tête en arrière et atrophie cérébrale d'évolution extrêmement sévère.

La forme intermittente se présente comme des accès de comas acidocétosiques à répétition pouvant survenir à n'importe quel âge, déclenchés par des infections intercurrentes. Dans cette forme, les anomalies biochimiques sont présentes uniquement au moment des accès.

La forme thiamine-sensible est caractérisée par la normalisation spectaculaire en quelques jours des taux de leucine sous thiamine à la dose de 20 à 50 mg par 24 heures. C'est une forme exceptionnelle.

Mode de prise en charge incluant les traitements

Le traitement de la forme aiguë repose sur l'épuration d'urgence exogène (dialyse péritonéale, exsanguino-transfusion(s) multiple(s) ou prolongée(s), hémodialyse ou hémofiltration) et/ou endogène (alimentation entérale à débit constant totalement dépourvue des acides aminés ramifiés supplémentée avec une mixture des acides aminés non toxiques, et associée à une insulino-thérapie et éventuellement au traitement par l'hormone de

croissance destinée à faire repartir l'anabolisme). Le traitement au long cours repose sur le régime diététique strictement limité en acides aminés ramifiés (apports de leucine compris entre 350 et 600 mg par 24 heures) qui a prouvé son efficacité au long cours. Malgré ce traitement, des complications aiguës restent possibles au cours d'accès de décompensation déclenchés par des infections intercurrentes. Parmi celles-ci, mentionnons les accès d'hypoglycémie matinale et les formes neurologiques très graves que constituent les accès d'hypertension intracrânienne, mimant des pseudo-tumeurs cérébrales et responsables de décès.

Méthode de diagnostic

Dans toutes ces formes, le diagnostic repose sur l'élévation plasmatique et urinaire de leucine, isoleucine et valine, avec présence d'alloisoleucine, parfois notée seulement au cours des accès dans les formes intermittentes.

Références

- Chuang**, D. T.; Ku, L. S.; Cox, R. P. : Thiamin-responsive maple-syrup-urine disease: decreased affinity of the mutant branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase for alpha-ketoisovalerate and thiamin pyrophosphate. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 79: 3300-3304, 1982.
- Crabb**, D. W.; Deaven, L. L.; Luedemann, M.; Zhang, B.; Harris, R. A. : Assignment of the gene for the E1-alpha subunit of branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase to chromosome 19. *Cytogenet. Cell Genet.* 50: 40-41, 1989.
- Dariusz**, N.; Fisher, C. W.; Cox, R. P.; Chuang, D. T. : Structure of the gene encoding the entire mature E1-alpha subunit of human branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex. *FEBS Lett.* 284: 34-38, 1991.
- DiGeorge**, A. M.; Rezvani, I.; Garibaldi, L. R.; Schwartz, M. : Prospective study of maple-syrup-urine disease for the first four days of life. *New Eng. J. Med.* 307: 1492-1495, 1982.
- Fekete**, G.; Plattner, R.; Crabb, D. W.; Zhang, B.; Harris, R. A.; Heerema, N.; Palmer, C. G. : Localization of the human gene for the E1-alpha subunit of branched chain keto acid dehydrogenase (BCKDHA) to chromosome 19q13.1-q13.2. *Cytogenet. Cell Genet.* 50: 236-237, 1989.
- Morris**, M. D.; Fisher, D. A.; Fiser, R. : Late-onset branched-chain ketoaciduria: (maple syrup urine disease). *J. Lancet* 86: 149-152, 1966.
- Naughten**, E. R.; Jenkins, J.; Francis, D. E. M.; Leonard, J. V. : Outcome of maple syrup urine disease. *Arch. Dis. Child.* 57: 918-921, 1982.
- Naylor**, E. W. : Newborn screening for maple syrup urine disease (branched chain

ketoaciduria).In: Bickel, H.; Guthrie, R.; Hammersen, G. : Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism. Berlin: Springer-Verlag (pub.) 1980. Pp. 19 only.

Nellis, M. M.; Danner, D. J. : Gene preference in maple syrup urine disease. Am. J. Hum. Genet. 68: 232-237, 2001.

Podebrad, F.; Heil, M.; Reichert, S.; Mosandl, A.; Sewell, A. C.; Bohles, H. : 4,5-Dimethyl-3-hydroxy-2[5H]-furanone (sotolone)--the odour of maple syrup urine disease. J. Inherit. Metab. Dis. 22: 107-114, 1999.

Schadewaldt, P.; Bodner-Leidecker, A.; Hammen, H.-W.; Wendel, U. :Whole-body L-

leucine oxidation in patients with variant form of maple syrup urine disease. Pediat. Res. 49: 627-635, 2001.

Scriver, C. R.; Clow, C. L.; George, H. :So-called thiamin-responsive maple syrup urine disease: 15-year follow-up of the original patient. J. Pediat. 107: 763-765, 1985.

Snyderman, S. E. : The therapy of maple syrup urine disease. Am. J. Dis. Child. 113: 68-73, 1967.

Wong, P. W. K.; Justice, P.; Smith, G. F.; Hsia, D. Y.-Y. : A case of classical maple syrup urine disease, 'thiamine non-responsive.'. Clin. Genet. 3: 27-33, 1972.