

BOALA URINILOR CU MIROS DE SIROP DE ARȚAR – DOUĂ PREZENTĂRI DE CAZ

Cristina Oana Mărginean¹, Carmen Duicu², Claudia Bănescu³, Ana Maria Pitea¹
Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, Facultatea de Medicină –
¹*Disciplina Pediatrie I, Clinica Pediatrie I Tg. Mureș;*
²*Disciplina Pediatrie II;*
³*Disciplina Genetică*

REZUMAT

Boala urinelor cu miros de sirop de arțar face parte dintr-un grup heterogen de afecțiuni, respectiv erorile înnăscute de metabolism.

Scopul lucrării. Ne propunem să prezentăm 2 cazuri diagnosticate în clinica noastră, urmărirea evoluției și a răspunsului la tratament.

Material și metodă. Diagnosticul s-a documentat prin determinarea amino-acizilor serici și urinari. Fiecare caz a fost analizat, urmărindu-se în dinamică datele anamnestice, examenul clinic, examinări paraclinice și de laborator, scheme terapeutice, evoluție.

Rezultate. Vârsta la debutul tipic în primul caz, adică în zilele 5-6 de viață, și la 3 săptămâni de viață la al doilea caz (deși în ambele cazuri alimentația era naturală).

Manifestările clinice la debut. Tabloul neurologic: letargie, apatie, adinamie (primul caz), somnolență, plafonarea privirii, hipotonie (cazul 2); apetit capricios/tulburări de alimentație (acumularea AA și a metaboliților acestora), în ambele cazuri; simptomatologia intercurenței (tuse, rinoree la cazul 2; probabil ITU/ urosepsis în primul caz).

Evoluție. Primul caz, prezentând o formă severă asociază somnolență, hipotonie generalizată, uneori alternând cu crize de contractură tonică/rigiditate, trismus, cu necesitatea ventilației mecanice și în final deces; al doilea caz, cu o formă mai ușoară, a avut evoluție favorabilă dependentă de tratament igienodietetic și medicamentos.

Concluzii. Deoarece postnatal nou-născuții sunt aparent sănătoși din punct de vedere clinic, neexistând o corelație fenotip-genotip, în multe țări a fost adăugată în screening-ul neonatal al afecțiunilor metabolice. Diagnosticul precoce, alături de regimul specific, poate preveni complicațiile, permițând astfel o dezvoltare intelectuală normală a copiilor purtători ai acestor defecte.

Cuvinte cheie: boala urinelor cu miros de sirop de arțar, leucinoză, boală metabolică, copil

INTRODUCERE

Boala urinelor cu miros de sirop de arțar (Maple syrup urine disease, MSUD) este o tulburare a metabolismului amino-acizilor cu lanț ramificat în care se acumulează în fluidele corpului cantități crescute de leucină, izoleucină, valină și oxiacizi corespunzători acestora (1,2). Boala a fost descrisă pentru prima dată în 1954 de către Menkes, Hurst și Craig, care au observat un miros neobișnuit, asemănător celui de sirop de arțar în urina unor copii care au murit de o encefalopatie progresivă în primele săptămâni de viață (3).

Aceasta este inclusă în categoria de acidurii organice comune (ca aminoaciduria cu lanț ramificat),

prin nivelul crescut de amino-acizi cu lanț ramificat (valina, leucina și izoleucina) și este, de asemenea, menționată ca acidurie organică. Printre cele mai importante caracteristici clinice trebuie menționate: mirosul de zahăr ars în urină, convulsii, retard mental sever, vărsături, acidoză, comă și deces în primul an de viață (în forma clasică de MSUD) (1-4). Incidența raportată este 1:100.000 (cu o prevalență mai mare la anumite populații) (1).

În articolul de față prezentăm două cazuri de MSUD diagnosticate în clinica noastră (Clinica Pediatrie I Tg. Mureș, România), în ultimele luni, un caz cu debut tipic la 5-6 zile de viață și un caz cu debut la vârsta de 3 săptămâni (la nou-născuți alăptați), cu predominanța simptomelor neurologice ca

Adresa de corespondență:

Dr. Cristina Oana Mărginean, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, Str. Gh. Marinescu, nr. 38, Târgu Mureș, cod 540139
 e-mail: marginean.oana@gmail.com

manifestări clinice la debut, asociind simptomele unei intercurențe (infecție de tract urinar/urosepsis și, respectiv, boală respiratorie). În evoluție, primul caz a asociat somnolență, hipotonie generalizată, uneori alternând cu crize de contracturi tonice/rigiditate, trismus, nevoia de ventilație mecanică și, în final, moartea, în timp ce al doilea caz a avut o evoluție favorabilă sub tratament igienico-dietetic, mai special din punct de vedere nutrițional și tratament medical.

PREZENTĂRI DE CAZ

Cazul 1

Nou-născut de sex feminin, 10 zile de viață, primul copil, din prima sarcină, patologică (infecție genitală în trimestrul II, III), naștere la termen, pe cale naturală, greutate la naștere, GN 3.100 g, Scor APGAR 10, alăptat, vaccinat în maternitate, vitaminizat, a prezentat debutul bolii cu 4-5 zile anterior internării cu apatie, adinamie, alimentație dificilă, refuzul alimentației, hrănirea nou-născutului cu o cantitate tot mai mică de lapte matern. Examenul pediatric într-un spital teritorial a evidențiat stare de obnubilare, cu contractură tonică, iar analizele de laborator efectuate au decelat un nivel al glicemiei de 10 mg/dl (care a crescut la 120 mg% după administrare de glucoză intravenos), motive pentru care nou-născutul a fost trimis în serviciul nostru – secția Terapie Intensivă Copii.

La internare: stare generală profund alterată, nu raspundea la stimuli, curbă poderală descendentă, G: 2.750 g, distrofic, tegumente și mucoase palide, marmorate, turgor cutanat diminuat, țesut conjunctiv-adipos slab reprezentat, hipotonie musculară generalizată, fontanela anterioară 3/2 cm, ușor deprimată, frecvența respiratorie 32/min, saturație în oxigen SO_2 97-98%, alura ventriculară 180-200 bătăi/minut, abdomen globulos, ficat la 2 cm sub rebordul costal drept, fără semne de iritație meningeană, dar cu perioade de hipotonie alternând cu hipertonie generalizată.

Treptat s-au asociat adinamia, apatia, au apărut semne de deshidratare cu acidoză severă, diureză redusă. S-a instituit terapie de rehidratare, echilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică, antibioterapie pentru suspiciunea de sepsis, tratament de substituție.

Testele de laborator au exclus hipotiroidismul, meningita (LCR normal). A fost pus în evidență un sepsis cu punct de plecare urinar (hemocultură: Candida, analizele microbiologice de urină: Candida parapsilosis 100.000 UF/ml).

Examenul RMN: fără modificări parenchima-toase cerebrale care să pledeze în favoarea unui

proces înlocuitor de spațiu intracerebral, structurile liniei mediane păstrate.

Insulina plasmatică 12,9 μ U/mL (normal 3-17) exclude hiperinsulinismul ca și cauză a hipoglicemiei.

Evoluția clinică a fost, însă, necorespunzătoare, s-a impus intubația oro-traheală, fiind necesară ventilația mecanică.

Data fiind evoluția nefavorabilă, s-a ridicat suspiciunea unei boli de metabolism, s-au determinat nivelurile serice ale aminoacizilor, decelându-se deficitul de metabolizare a izoleucinei, valinei și leucinei – boala urinelor cu miros de sirop de arțar; valoarea în plasmă a amino-acizilor amintiți fiind (mg/dl) 1,8 izoleucina (normal pentru nou-născut 0,4-1,1), leucina era 13,5 (normal pentru nou-născut 0,8-2,4) și valina 4,4 mg (normal pentru nou-născut 0,9-1,6), acești amino-acizi au fost detectați în urină (în mg /g creatinină): 3,19 izoleucina; 2,41 leucina și 15,9 valina (sub 4 ani, în conformitate cu valorile laboratorului, nivelurile normale sunt sub 3 mg/g creatinină pentru izoleucină, leucina sub 2 și valina sub 5).

TABELUL 1. Teste de laborator la cazul 1 – la internare

Hemoleucograma completă (selectiv)	
Leucocite (pe mm^3)	12.100
Trombocite (pe mm^3)	603.000
Hemoglobină (g/dl)	13,8
Hematocrit (%)	38,4
Proteine serice (g/l)	5,1
Transaminaze	
GOT/AST (IU)	59
GPT/ALT (IU)	18
Bilirubina directă	0,67
Lactat dehidrogenaza (IU)	1.093
Uree (mg/dl)	23,2
Creatinină	0,73
Glicemie (mg/dl)	59-67
Analiza gazelor sanguine (Astrup)	
pH	7,305
pO ₂ (mmHg)	165
pCO ₂ (mmHg)	42,3
SaO ₂ (%)	99,8%
Calciu	1,48
Na	124
K	3,5
Cl	107
Urina	
Densitate	1.000
pH	7
Proteine	negativ
Glucoză	negativ
Corpi cetonici	negativ
Hematii	10
Leucocite	25

Ulterior s-a inițiat nutriția enterală și parenterală specifice, dar în ciuda acestor măsuri starea sugarului s-a deteriorat treptat și a decedat la vârsta de 32 de zile, cu semne de insuficiență cardiorespiratorie acută.

Cazul 2

Al doilea caz pe care îl prezentăm este un sugar de sex feminin, în vârstă de 6 săptămâni, al doilea copil, din adouă sarcini, patologică (polihidramnios), nașterea naturală la termen, GN 3.500 g, Scor APGAR 10, alăptat timp de 3 săptămâni, apoi hrănit cu formulă de lapte, vaccinat și vitaminizat pentru profilaxia rahitismului, s-a prezentat pentru apnee, hipotonie generalizată, un episod fiind însoțit de devierea ochilor în plan orizontal.

Debutul a fost brusc, la vârsta de 3 săptămâni, cu simptome neurologice (somnia, plafonarea privirii), tulburări de alimentație (apetit capricios), asociate cu intercurență respiratorie (tuse, rinoree), motiv pentru care este internată în serviciul de terapie intensivă din alt oraș (cu suspiciunea unei pneumonii de aspirație), unde a necesitat suport ventilator prin IOT (pentru perioade repetate de apnee); pe perioada internării a asociat febră, manifestări convulsive, edeme generalizate, iar la tentativa de sevraj ventilator, crize de apnee cu hipercapnie.

Analizele de laborator au evidențiat tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice (acidoză mixtă, predominant metabolică, cu lactat mult crescut), hipoproteinemie, anemie. A urmat tratament igienodietetic și medicamentos complex (reechilibrare hidro-electrolitică, antibiotice cu spectru larg, suport inotropic pozitiv, imunoglobuline iv, albumină, anticonvulsivante, simptomatice, ventilație mecanică prin IOT; a fost alimentată cu LP delactozat), cu evoluție nefavorabilă, motiv pentru care a fost transferată, la solicitarea părinților, în Clinica Pediatrie I Tg. Mureș, Secția ATI copii.

Examenul fizic la **internare**: stare generală alterată, ventilație mecanică controlată prin intubație oro-traheală (SO₂: 98-100%), greutate 3.900 g, afebrilă, facies palid, tegumente palide, cianoză periorală, fontanela anterioară 2/3 cm, ușor bombată; stabilă cardiac, 144 de bătăi cardiace/minut, ficat la rebord, pacientă inconștientă, sub medicație anestezică și sedativă.

Rezultatele analizelor de laborator la internarea în serviciul nostru sunt enumerate în Tabelul II.

TABELUL 2. Analize de laborator pentru cazul 2 – la internare

Hemoleucograma completă (selectiv)	
Leucocite (pe mm ³)	11.500
Trombocite (pe mm ³)	425.000
Hemoglobină (g/dl)	9,9
Hematocrit (%)	32
Albumine serice (g/l)	3,3
Transaminaze	
GOT/AST (IU)	56
GPT/ALT (IU)	26
Bilirubina totală	0,1
Amilaze	3
Uree (mg/dl)	35
Creatinină	0,49
Glicemie (mg/dl)	123
CK	49
Analiza gazelor sanguine (Astrup)	
pH	7,17
pCO ₂ (mmHg)	>115
SaO ₂ (%)	98
Calciu	1,38
Na	143
K	3,9
Urina	
Densitate	1.005
pH	8
Proteine	30
Glucoză	normal
Corpi cetonic	negativ
Hematii	50
Leucocite	negativ

Pacienta a beneficiat de tratament de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, substituție (masă eritocitară), antibioterapie cu spectru larg, depletiv, anticonvulsivant, neurotrofic și neuroborant, simptomatice.

Examinarea IRM cerebrală nu a evidențiat modificări (malformații vasculare sau procese înlocuitoare de spațiu), excluzându-se posibile etiologii organice care să explice prezența tabloului clinic neurologic.

Hemoleucograma a fost normală, puncția lombară a arătat un lichid cefalorahidian clar, ceea ce exclude meningita. Procalcitonina a fost <0,5 ng/ml; TSH <1mUI/L exclude hipotiroidismul.

Consultul de cardiologie pediatrică. Diagnostic: defect septal ventricular tip ostium secundum, defect septal interatrial, canal arterial persistent mic.

Testele microbiologice (cultura de urină, hemo-cultura, coprocultura) au fost negative.

Examinarea RMN cerebrală nu a evidențiat modificări (malformații vasculare sau tumori), excluzând etiologii posibil organice pentru a explica tabloul clinic neurologic.

La reluarea alăptării, respectiv a administrării formulei de lapte praf, simptomele neurologice au reapărut (manifestări convulsive, hipotonie, care au fost asociate cu modificări de reflexe, tendință la opistotonus, ușoară rigiditate, apnee, desaturare – necesitând în repetate rânduri suport ventilator); s-a decelat acidoză metabolică, ceea ce ridică suspiciunea de boală metabolică.

Testarea pentru tulburări metabolice evidențiază: galactoză neonatală, galactozo-1-fosfat-uridil-transferaza, 17-OH-progesteron și biotinidaza – normale.

Determinarea amino-acizilor serici (mg/dl): Valina 3,7 (0,7-3,4 mg/dl normal la sugari), leucina 2,9 (0,6-2,4 normal), izoleucina 2,1 (normal 0,2-1,7), restul amino-acizilor testați fiind în limite normale.

Asociat pacienta prezintă malformație cardiacă congenitală fără repercusiuni hemodinamice semnificative.

S-a transferat la cererea părinților într-o secție de pediatrie dintr-un municipiu apropiat localității de domiciliu, în stare generală bună, afebrilă, stabilă hemodinamic și respirator (fără suport ventilator).

DISCUȚII

Au fost descrise o serie de variante de oxiacidurii cu lanț ramificat. Boala urinelor cu miros de sirop de arțar (Maple Syrup Urine Disease, MSUD) are cinci subtipuri/forme clinice (5): clasică, intermediară, intermitentă, tiamin-sensibilă, și deficit de E3 (6).

Cea mai frecventă formă este MSUD clasic, cu simptome apărute la nou-născuți între 4-7 zile de viață (în funcție de regimul de hrănire, alăptarea putând amâna debutul simptomelor până la 10-14 zile de viață) (1,6); în general, fără tratament specific, progresează de la malnutriție la comă și deces (5).

La naștere, copiii cu MSUD clasic par normali, dar sunt bine doar pentru câteva zile. Primele simptome nu sunt specifice, cum ar fi vărsături sau dificultăți de alimentație, ca în primul caz prezentat mai sus.

Într-o săptămână – 10 zile, nou-născuții devin letargici, apoi apare o deteriorare neurologică rapid progresivă (6-8). Pot avea perioade de hipotonie, cu lipsa reflexului Moro, alternând cu hipertonie și rigiditate musculară generalizată, cu poziție de opistotonus (interpretat în mod eronat ca meningită sau septicemie). De multe ori hipotonia sau apneea sunt declanșate de ingestia de alimente. Copilul prezintă mișcări anormale ale ochilor, convulsii, simptome care duc la apnee, comă și deces.

Urina și transpirația au un miros special de sirop de arțar (2,8), la primul caz prezentat, personalul medical a observat un miros de caramel la manipulara nou-născutului în incubator.

În forma clasică enzimele au o activitate de 1-2% (2); la cazurile noastre, determinarea activității enzimei nu a fost posibilă, încadrarea lor s-a făcut doar în conformitate cu vârsta de debut și aspectele clinice.

La pacienții cu formă clasică de MSUD nivelurile de aminoacizi cu lanț ramificat sunt foarte mult crescute în fluidele corpului – sânge, urină și altele, creștere de peste 10 ori a nivelului leucinei și creșteri semnificative ale valinei și izoleucinei (1).

În cazurile de MSUD non-clasic, debutul poate fi mai târziu, ca și în cazul al doilea prezentat mai sus.

Forma intermitentă se caracterizează prin episoade acute care apar condiții de stres, iar activitatea enzimatică este de 8-16%.

Forma ușoară (intermediară) are același tablou clinic, la care se adaugă un retard mental ușor sau moderat, mirosul caracteristic al urinei. În această formă, activitatea enzimatică este 2-8%. Acești pacienți pot să răspundă la tratamentul cu tiamină în doze mici (10 mg/24 ore) sau doze foarte mari (200 mg/24 ore), după circa 3 săptămâni de tratament.

Forma asociată cu acidoză lactică se caracterizează prin deficit de E3, subunitate implicată în sinteza 2-ketoglutarat-dehidrogenazei sau piruvat-dehidrogenazei (2,6,8).

Examinările diagnostice arată acidoză metabolică severă, cetoză și hipoglicemie. Reamintim hipoglicemia marcată (10 mg) decelată la cazul 1 în primul set de analize efectuat în teritoriu, iar pentru al doilea caz menționăm că evoluția a fost ondulantă, cu ameliorare clinică și biologică, detubare (decisă medical sau prin mișcări active ale sugarului), urmată de manifestări neurologice (hipotonie musculară, clonii, convulsii etc.), crize de apnee, episoade de desaturări, cu acidoză – în general cu alterarea statusului după administrarea meselor de lapte.

Leucina, izoleucina și valina, ca și ceto-acizii acestora au valori crescute în plasmă și urină.

Ideal este diagnosticul prenatal.

Deoarece postnatal nou-născuții sunt aparent sănătoși din punct de vedere clinic, neexistând o corelație fenotip-genotip, în multe țări boala a fost adăugată în screening-ul neonatal al afecțiunilor metabolice. În țara noastră acesta se efectuează doar pentru anumite afecțiuni, MSUD nefiind printre acestea (în România nou-născuții sunt testați pentru fenilcetonurie, hipotiroidism și hipoacuzie,

în rest contravaloarea testărilor trebuie suportată de către părinți și de cele mai multe ori nu se efectuează).

Problemele de diagnostic diferențial implică asfixia neo-natală, cauzele de hipoglicemie, cu care ne-am confruntat în managementul primului caz, în special sepsisul; ambele cazuri prezentate de noi au fost inițial abordate ca septicemii, la primul nou-născut tabloul bolii metabolice suprapunându-se peste un urosepsis, iar cazul al doilea prezentând o intercurență respiratorie pentru care tratamentul s-a inițiat înaintea prezentării în serviciul nostru, dar care a influențat abordarea diagnostică.

În plus, nu avem un compartiment/departament de boli metabolice, ne întâlnim rar cu asemenea cazuri și nu există protocoale sau ghiduri de diagnostic și tratament; aspecte asemănătoare au fost descrise și de alți practicieni (9).

Boala poate fi controlată pentru a asigura o evoluție bună, cu creștere și dezvoltare adevărate și rată redusă de spitalizare. Diagnosticul precoce, alături de regimul specific, pot preveni complicațiile, permițând astfel o dezvoltare intelectuală normală a indivizilor purtători ai acestor defecte; sunt raportate cazuri care supraviețuiesc în a cincea decadă a vieții (10). Pacienții pot prezenta sechele neurologice sau retard mental instalat după episodul acut,

iar funcția neurologică se poate degrada rapid la orice vârstă, prin intoxicația metabolică în contextul unei injurii acute; în condiții de stres (infecții, intervenții chirurgicale), poate surveni ceto-acidoza cu edem cerebral și evoluție fatală.

Tratamentul (6,7,9,11) constă în corectarea hipoglicemiei și acidozei, cu aport caloric parenteral adecvat, alcalinizare, hidratare, dializă peritoneală; aceasta este eficientă la pacienții cu apnee și infecții respiratorii, recomandându-se chiar hemodiafiltrarea extracorporeală continuă (fiind metoda de reducere a concentrației leucinei).

Tratamentul cronic este reprezentat de regimul dietetic special, într-o primă etapă cu preparate lipsite de aminoacizi cu lanț ramificat, 10-300 mg/zi, ulterior cu o cantitate mică din acești aminoacizi (fiind aminoacizi esențiali, sunt necesari organismului).

Se tratează și se supraveghează corect intercurențele, iar părinții trebuie să recunoască prompt orice simptom.

Managementul eficient al tulburărilor biochimice complexe necesită abordare integrată pediatrică și nutrițională, precum și controlul factorilor care pot influența metabolismul proteic endogen, concentrația plasmatică a aminoacizilor și osmolaritatea serică (4,11).

Maple urine syrup disease – two cases presentations

Cristina Oana Marginean¹, Carmen Duicu², Claudia Bănescu³, Ana Maria Pitea¹

University of Medicine and Pharmacy Tg. Mures,
Faculty of Medicine The Clinic of Pediatrics I Tg. Mures,

¹Discipline Pediatrics I;

²Discipline Pediatrics II;

³Discipline Genetics

ABSTRACT

Maple urine syrup disease (MSUD) is part of a heterogenous group of inborn errors of metabolism.

The aim of the paper was to present 2 cases of MSUD diagnosed in our clinic, their evolution and response to treatment.

Patients and method. The diagnosis was documented by determining serum and urinary aminoacids. Each case was examined and evaluated in dynamics in terms of clinical, laboratory, treatment and evolution.

Results. The MSUD onset-age in the first case was in the 5th-6h days and 3rd week for the second case (both were breastfed).

The onset of clinical manifestations: lethargy, apathy, adinamy(first case), drowsiness, capping the eyes, hypotonia(second case); capricious appetite/eating disorders in both cases, intercurrent symptoms (cough, rhynorrhoea in the second case, probably urosepsis in the first case).

Evolution: the first case who had a severe type: associated drowsiness, generalized weakness, sometimes alternating with bouts of tonic contractions/rigidity, tendency to opistotonus, changes in reflexes, trismus, needing mechanical ventilation and ultimately death; the second case (a milder type) had a favorable evolution dependent on hygienic-dietary and drug-treatment.

Conclusions Since postnatal infants are apparently clinically healthy, there are no genotype-phenotype correlation, in many countries it has been added in the neonatal screening of metabolic diseases. Early diagnosis, along with specific treatment can prevent complications allowing a normal intellectual development of children with such defects.

Key words: maple urine syrup disease (MSUD), metabolic disease, child

BACKGROUND

Maple syrup urine disease (MSUD) is a disorder of branched-chain amino acid metabolism in which elevated quantities of leucine, isoleucine, and valine and their corresponding oxoacids accumulate in body fluids (1,2). The disease was first described in 1954 by Menkes, Hurst and Craig, who observed an unusual odor quite like that of maple syrup in the urine of infants who died of a progressive encephalopathic disease in the first weeks of life (3).

It is included in the category of common organic aciduria (as branched chain aminoaciduria) due to elevated branched chain amino acids (valine, leucine and isoleucine) and it is also referred to as organic aciduria. Among the most important clinical features are to be mentioned: burnt sugar odor in urine, convulsions, severe mental retardation, vomiting, acidosis, coma and death within the first year of life (while talking about classical form of MSUD) (1-4). Reported incidence is 1:100 000 (with higher prevalence in certain populations) (1).

In the present article we report two cases of MSUD diagnosed in our clinic (Pediatric Ist Clinic Tg. Mures, Romania) in the last months, a case with

typical onset at 5-6 days of life and a case with onset at 3 weeks of age (in breast-fed newborns), with the predominance of neurological symptoms as clinical manifestations at onset, associating the symptoms of an intercurrent disease (urinary tract infection/ urosepsis and a respiratory disease, respectively). In evolution, the first case associated drowsiness, generalized weakness, sometimes alternating with bouts of tonic contractures/ stiffness, trismus, the need for mechanical ventilation and ultimately death, while the second case had a favorable evolution under the hygienic-dietary medical and nutritional treatment.

CASE REPORTS

Case 1

Female term-born baby, delivered naturally, of 10 days, BW: 3,100 g, Apgar 10, breast fed, from pathologic pregnancy (mother's genital mycotic infection during II, III terms of pregnancy), which presented the disease onset 4-5 days before admission with apathy, adinamy, feeding refusal, the newborn feeding on less and less amount of breast milk. Pediatric examination in a local hospital re-

vealed obtundation with tonic contraction and laboratory examinations detected glucose value of 10 mg / dl (value that reached 120 mg / dl after i.v. glucose), which is why the case was referred to our Children Intensive Care Service.

On admission: profoundly altered general status, areactivity, downward weight curve (G 2750 g), pale and mottled skin and mucous membranes, decreased skin turgor, underrepresented adipose tissue, generalized muscle weakness, anterior fontanel 3/2 cm, slightly depressed, respiratory rate 32/min, O₂ saturation 97-98%, heart rate 180-200 beats/minute, globular abdomen, liver 2 cm below the right costal margin, with no signs of meningeal irritation, with hypotonia alternating with periods of generalized hypertonia.

Gradually adinamia, apathy were associated, signs of dehydration with severe acidosis and low urine output appeared. Electrolyte and acido-basic rehydration therapy was instituted and antibiotic for suspected sepsis, as substitution treatment.

Laboratory tests have excluded hypothyroidism, meningitis (normal CSF). A starting point with urinary sepsis was revealed (hemoculture: *Candida*, microbiological analysis of urine: *Candida parapsilosis* 100,000 FU/ml).

MRI Exam: no brain parenchymal changes that would plead for a replacement process of intracerebral space, midline structures preserved.

Plasma insulin: 12.9 µU/mL (normal 3-17) excluded hyperinsulinism as a cause of hypoglycemia. The clinical evolution was, however, poor and oro-tracheal intubation was required for mechanical ventilation.

Given the unfavorable evolution there was suspicion of a metabolic disease, the serum amino acids were determined showing metabolic processing deficiency of isoleucine, valine and leucine – the disease of maple syrup urine smell, plasma levels of amino acids was (mg/ dl) 1.8 for isoleucine (Normal range 0.4 – 1.1 for new-borns).

Leucine was 13.5 (NV 0.8 to 2.4) and valine 4.4 mg (NV 0.9 to 1.6) and levels of these amino acids were detected in urine (in mg / g creatinine): 3.19 for isoleucine, 2.41 leucine and 15.9 valine, respectively (children under 4 years, according to laboratory normal values are below 3 mg / g creatinine for isoleucine, leucine below 2 and valine below 5).

Specific enteral and parenteral nutrition was subsequently attempted but despite these measures the newborn's condition gradually deteriorated and died at the age of 32 days with signs of acute cardiorespiratory failure.

TABLE 1. Laboratory findings for case 1 – on admission

Complete blood count (selection)	
White blood cells (per mm ³)	12,100
Platelets (per mm ³)	603,000
Hemoglobin (g/dl)	13.8
Hematocrit (%)	38.4
Serum proteine (g/l)	5.1
Transaminase	
GOT/ AST (IU)	59
GPT/ ALT (IU)	18
Direct bilirubin	0,67
Lactic dehydrogenase (IU)	1,093
Blood urea (mg/dl)	23.2
Serum creatinine	0.73
Glycemia (mg/dl)	59-67
Blood gas analysis (Astrup)	
pH	7,305
pO ₂ (mmHg)	165
pCO ₂ (mmHg)	42.3
SaO ₂ (%)	99.8%
Calcium	1.48
Na	124
K	3,5
Cl	107
Urinalysis	
Density	1,000
pH	7
Protein	negative
Sugar	negative
Acetone body	negative
Red blood cells	10
White blood cells	25

Case 2

The second case we present is a female infant, 6 weeks of age, second child, from the second pregnancy, pathological pregnancy (polihidramnios), natural term birth, BW: 3,500 g, Apgar 10, breast-fed for 3 weeks, than fed with formula, vaccine and vitamine administration for rickets prophylaxy, presented for apnea, generalized hypotonia, an episode is accompanied by eye deviation in the horizontal plane.

The onset was sudden at the age of 3 weeks, with neurological symptoms (drowsiness, eye capping), eating disorders (capricious feeding), associated with intercurrent respiratory cough, running nose, therefore the case was hospitalized in intensive care unit of another university centre where she required ventilatory support with oro-tracheal intubation (for repeated periods of apnea); during hospitalization fever, convulsive manifestations, generalized edema were associated, with apnea, and hypercapnia upon attempt to discontinue ventilation.

Laboratory analyses reflected fluid and electrolyte disorders (mixed acidosis, predominantly metabolic with highly increased lactate concentrations), hypoproteinemia, anemia. Complex medical and

hygienic-dietary treatment followed (electrolyte re-balancing, broad-spectrum antibiotics, inotropic support, i.v. immunoglobulin, albumin, anticonvulsants, symptomatics, food with lactose free milk) with unfavorable evolution. For this reason the case was transferred at parents' request to Pediatrics Clinic I Tg. Mures, Pediatrics Intensive Care.

Physical examination at **admission**: severely impaired general condition, controlled mechanical ventilation through oro-tracheal intubation (oxygen saturation: 98-100%), weight 3,900 g, pallor, perioral cyanosis, anterior slightly domed fontanel 2/3 cm wide, 144 heart beats / min, liver sliding along the edge, the patient was unconscious under anesthetic and sedative medication.

Laboratory findings on admission in our service are listed in Table 2.

TABLE 2. Laboratory findings for case 2 – on admission

Complete blood count (selection)	
White blood cells (per mm ³)	11,500
Platelets (per mm ³)	425,000
Hemoglobin (g/dl)	9.9
Hematocrit (%)	32
Serum albumin (g/l)	3.3
Transaminase	
GOT/AST (IU)	56
GPT/ALT (IU)	26
Total bilirubin	0.1
Amylase	3
Blood urea (mg/dl)	35
Serum creatinine	0.49
Glycemia (mg/dl)	123
CK	49
Blood gas analysis (Astrup)	
pH	7.17
pCO ₂ (mmHg)	>115
SaO ₂ (%)	98
Calcium	1.38
Na	143
K	3.9
Urinalysis	
Density	1,005
pH	8
Protein	30
Sugar	normal
Acetone body	negative
Red blood cells	50
White blood cells	Negative

The patient received treatment for electrolyte and acid-base balancing, substitution treatment (packed red blood cells), broad-spectrum depletion antibiotics, anticonvulsants, and neurotrophic neuroborator symptomatic treatment.

Hemoleucogramme was normal, **lumbar puncture** showed clear cerebrospinal fluid, which excludes meningitis. **Procalcitonin** was <0.5ng/ml. **TSH** <1mUI / L excludes hypothyroidism.

Pediatric cardiology consultation: Diagnosis: ventricular septal defect, ostium secundum type, interatrial septal defect, small persistent ductus arteriosus .

Microbiological tests (urine culture, blood culture, coproculture) were negative.

Brain MRI examination revealed no changes (vascular malformations or tumors), excluding possible organic etiologies to explain the presence of neurological clinical picture.

On resumption of breast feeding / formula milk powder neurological symptoms reappeared (convulsive manifestations, hypotonia, which were associated with changes in reflexes, opisthotonic trend, mild rigidity, apnea, desaturation – requiring repeated ventilatory support) metabolic acidosis was found, which raised suspicion of a metabolic disease.

Testing of metabolic disorders: neonatal galactose galactose-1-phosphate-uridil-transferase, 17-OH-progesterone, biotinidase – normal.

Determination of serum amino acids (mg/dl): Valine 3.7 (0.7 to 3.4 mg/dl NV for infants), Leucine 2.9 (0.6 to 2.4 NV), Isoleucine 2.1 (NV 0.2 to 1.7), the remaining amino acids were normal.

The patient had associated congenital heart malformation without significant hemodynamic repercussions.

At parents' request, the patient was transferred to a pediatric clinic in a nearby town in good general condition, afebrile, hemodynamically stable and breathing without ventilatory support.

DISCUSSIONS

A number of variants of branched-chain oxoaciduria have been described. Maple Syrup Urine Disease (MSUD) has five subtypes/clinical forms (5): classical, intermediate, intermittent, thiamine-responsive, and E3-deficient (6).

The most common form is the classical MSUD, with symptoms developing in neonates between 4–7 days of life (depending on feeding regimen, breastfeeding being able to postpone the onset of symptoms over 10-14 days of life) (1,6); generally, without specific treatment, it progresses from poor feeding to coma and death (5).

At birth, infants with classical MSUD appear normal, but they are well just for a few days. The first symptoms are not specific, like vomiting or difficulty to feed, as in case study one presented above.

Within a week – 10 days they become lethargic, and then a rapidly progressive neurological deterioration appears (6-8). They may have periods of flaccidity, with absence of Moro reflex, alternating with hypertonicity and general muscular rigidity with opisthotonic position (erroneously interpreted as meningitis or septicemia). Many times hypotony or apnea were triggered by the food intake. The infant presents abnormal eye movements, convulsions, symptoms which proceed to apnea, coma, and death.

Urine and sweat have a particular smell of maple syrup (2,8); in the first case presented, the infant was incubated and the medical staff noticed an odor of caramel at handling of patient.

In the classical type enzymes have an activity of 1-2% (2); in our cases, the determination of enzyme activity was not possible, their framing was done only according to the onset age and clinical aspects.

In patients with the classical form of MSUD the levels of branched chain amino acids (BCAA), are greatly increased in the blood, urine and other body fluids, with more than 10 fold increase in leucine levels (more than 50% of BCKA being derived from leucine) and significant elevation in valine and isoleucine (1).

In cases of nonclassic MSUD, onset may be later, as in our second case presented above.

The intermittent form is characterized by acute episodes that occur under stress, and enzyme activity is 8-16%.

Mild (intermediate) form has the same clinical picture, plus an easy or moderate mental retardation, characteristic smell of urine. In this form, enzyme activity is 2-8%. These patients may respond to treatment with thiamine in small doses (10 mg/24 hours) or very high doses (200 mg/24 hours), after about 3 weeks of therapy.

The form associated with lactic acidosis is characterized by deficient E3, subunit involved in the synthesis of 2-ketoglutarate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase (2,6,8).

Diagnostic examinations show severe metabolic acidosis, ketosis and hypoglycemia. We should mention marked hypoglycaemia (10 mg) detected in case 1, while the second case had a wavy evolution, with clinical and biological improvement, extubation followed by neurological manifestations (hypotonia, clones, convulsions, etc.), bouts of apnea, episodes of desaturation, acidosis and altered status after milk-taking meals.

Leucine, isoleucine and valine as well as their keto acids were elevated in plasma and urine. Ideally, the diagnosis is prenatal.

Because postnatally infants are apparently clinically healthy, as there is no phenotype-genotype correlation, in many countries it was added to neonatal screening of metabolic diseases. In our country this is made only for certain diseases and MSUD is not among them (in Romania newborns are screened for phenylketonuria, hypothyroidism and hearing loss, otherwise the value of testing must be borne by parents and, therefore, it is often not performed).

Differential diagnostic problems involve neonatal asphyxia, causes of hypoglycemia, which we faced in the management of the first case, and especially sepsis; both cases were originally approached by us as sepsis, in the first newborn the metabolic disease picture overlapping with urosepsis, while in the second case it presented intercurrent respiratory impairment for which treatment was initiated before presentation in our service, but which influenced the diagnosis;

Moreover, we do not have a section / department of metabolic diseases, such cases are rare and there are no protocols or guidelines for diagnosis and treatment. Similar issues have been described by other fellow practitioners (9).

The disease can be controlled to ensure good development with adequate growth and development and low rate of hospitalization. Early diagnosis, along with specific rules may prevent complications, allowing a normal intellectual development; cases of survival in the fifth decade of life are reported (10).

Patients may present mental retardation or neurological sequelae installed after the acute episode and neurologic function may deteriorate rapidly at any age by metabolic poisoning in the context of an acute injury; in conditions of stress (infection, surgery), keto-acidosis can occur with cerebral edema and fatal outcome.

The treatment (6,7,9,11) consists in correction of hypoglycaemia and acidosis, with appropriate parenteral caloric intake, alkalization, hydration, peritoneal dialysis; it is effective in patients with apnea and respiratory infections, even continuous extracorporeal hemodiafiltration is strongly recommended (as method of leucine concentration reduction)

Chronic treatment consists in special dietary needs, in a first stage with preparations without

branched chain amino acids, 10-300 mg / day, then a small amount of these amino acids (as they are essential amino acids for the body). Intercurrences are properly treated and supervised and parents need to recognize any symptoms promptly.

Effective management of complex biochemical disorders requires integrated pediatric and nutritional approach as well as control of the factors that can influence the endogenous protein metabolism, plasma concentrations of amino acids and serum osmolarity (4,11).

Acknowledgements

This paper is partially supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/89/1.5/S/60782.

This paper is partially supported by the project NASR 421/2010: „Correlations between the elasticity of the caudate lobe and other lobes of the liver in children by real-time elastography, with implications for liver transplantation“.

REFERENCES

1. **Vaidyanathan K., Narayanan M.P., Vasudevan D.M.** – Organic Acidurias: An Updated Review. *Ind J Clin Biochem*, April 2011, DOI 10.1007/s12291-011-0134-2
2. **Peinemann F., Danner D.J.** – Maple syrup urine disease: 1954 to 1993. *J Inherit Metab Dis* 1994; 17:3-15
3. **Menkes J.H., Hurst P.L., Craig J.M.** – New syndrome: progressive infantile cerebral dysfunction associated with unusual urinary substance. *Pediatrics* 1954; 14:462
4. **Schwahn B., Wendel U., Schadewaldt P., Falkenberg N., Monch E.** – Diurnal changes in plasma amino acids in maple syrup urine disease. *Acta Paediatr* 1998; 87:1245-6
5. **Levy P.A.** – Inborn Errors of Metabolism, Part 2: Specific Disorders. *Pediatr. Rev* 2009; 30:e22-e28; DOI:10.1542/pir.30-4-e22
6. **Bodamer O.A., Lee B., Renner C.J., Windle M.L., Feld L.G., Petry P.D., Buehler B.** – Maple Syrup Urine Disease. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/946234>, accessed on 2011 Juny, 5
7. **Leonard J.V., Morris A.A.M.** – Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatrica*, 2006; 95: 6-14
8. **Nyhan W.L., Barshop B.A., Ozand P.T.** – Atlas of Metabolic Diseases Second ed. Hodder Arnold, London 2005
9. **Hawkes C.P., Walsh A., O'Sullivan S., Crushell E.** – Doctors' knowledge of the acute management of Inborn Errors of Metabolism. *Acta Paediatrica* 2010;100,461-463
10. **Le Roux, Murphy, Lilburn Maggie, Lee P.J.** – The longest-surviving patient with classical maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:190-194
11. **Kelley R.I., Morton D.H., Strauss K.A., Robinson D.L., Puffenberger E.G.** – Diagnosis and Treatment of Maple Syrup Disease: A Study of 36 Patients. *Pediatrics* 2002; 109:999-1009