

# Case presentation

**MSUD**

- بیمار **سلما**، دختر 2/5 ساله، اهل و ساکن شهرستان جم، استان بوشهر، باتشخیص بیماری MSUD از ده ماهگی
- فرزند اول، حاصل بارداری دوم (یک مورد سقط)، حاصل سزارین با آپگار نرمال، وزن تولد 3750 گرم از پدر و مادر منسوب (دختر عمو-پسر عمو)
- دو فرزند خاله ی بیمار با تابلوی آنومالی CNS (هیدروسفالی؟) در سن 4 ماهگی فوت شده اند.
- از بدو تولد بیقراری و گریه های شدید داشته است.

- اولین بستری 15 روزگی با تابلوی علایم تنفسی باتست مثبت covid 19، که در آنجا پزشک متوجه تشنج می شود و آنتی کانوالسنت تجویز می شود ولی خانواده ادامه نمی دهند.

- مجدد در 3 ماهگی به علت تشنج، اینبار به نورولوژیست مراجعه می کند. درمان برای وی تجویز می شود. (فنوباربیتال) که باز هم فقط چند هفته ادامه می دهند.

- از 4 ماهگی تا 9 ماهگی هر روز تقریباً 10 اپیزود این حرکات غیر عادی را داشته است: اسپاسم و حرکت اندام ها بصورت بالارفتن و بدنبال آن شل شدن اندامها هر بار به مدت 3-4 ثانیه، بدون upward gaze یا کاهش سطح هوشیاری

- در مراجعه مجدد که در سن 9 ماهگی انجام می شود، بیمار در بیمارستان بستری می شود.
- معاینه بالینی ثبت شده در 9 ماهگی:
- Wt=9200g(50<sup>th</sup>), height=80cm(>90), head circumference=44cm(10-25<sup>th</sup>)
- اندام ها اسپاستیک است. DTR3+ و فونتانل قدامی تقریبا در حال بسته شدن است
- neck holding ندارد، به سختی با کمک به حالت نشسته قرار می گیرد. قادر به لبخند زدن است.
- درمان دارویی ضد تشنج شروع شد با لوتیراستام و کلونازپام که بعد با توجه به نوع حرکات تشنجی و EEG به تزریق ACTH با تشخیص infantile spasm تغییر داده شد.
- همزمان W/U های تشخیصی نیز برای وی درخواست شد:
- در MRI مغز شواهدی به نفع وجود لکودیستروفی گزارش شد.
- حین بستری آمونیاک، لاکتات و گاز خون چک شده بود که نرمال بود. سایر آزمایشات معمول شامل CBC و الکتروولیتها و عملکرد کبد و کلیه ها نیز نرمال بود.
- Panel A نیز ارسال شد.

• پاسخ panel A :

- Plasma **Aminoacid profile**: Allo isoleucine: 220( $<2\mu m$ ), Leucine: 2140(48-195 $\mu m$ ), Valine: ? (83-132 $\mu m$ ), Isoleucine: 260(25-105 $\mu m$ )
- **Urine organic acid**: 2-hydroxyisovaleric acid=189mmol/molcr( $>4$ ), 2-ketoisovaleric acid=77.1mmol/molcr( $>2$ ), 2-hydroxyisocaproic acid=141mmol/molcr( $>3.5$ ), 2-ketoisocaproic acid=59mmol/molcr( $>2$ )
- **Plasma Acylcarnitine profile**: normal

## پاسخ بررسی WES نیز تشخیص را تایید کرد.



### Test Results Summary

خلاصه نتایج

#### Primary/Diagnostic Sequence Variant(s) Detected

موتاسیون های دارای اهمیت تشخیصی بیشتر (اولیه)

Gene	Variant coordinates	Associated disease	Phenotype MIM number
<i>DBT</i> NM_001918:exon9	Chr1-100671999 A G c.1209+2T>C	Maple syrup urine disease, type II	248600
dbSNP rsID <sup>a</sup>	ACMG/ClinVar Classification <sup>d</sup>	Zygoty <sup>c</sup>	Inheritance <sup>b</sup>
-	Pathogenic / NR	Hom	AR

#### Incidental/Secondary Sequence Variant(s) Detected:

موتاسیون های دارای اهمیت تشخیصی کمتر (ثانویه):

Gene	Variant coordinates	Associated disease	Phenotype MIM number
-	-	-	-
dbSNP rsIDa	ACMG/ClinVar Classification <sup>d</sup>	Zygoty <sup>c</sup>	Inheritance <sup>b</sup>
-	-	-	-

<sup>a</sup> All variants with dbSNPrsID numbers have minor allele frequencies less than 0.5% unless otherwise stated

<sup>b</sup> AD=Autosomal Dominant; AR=Autosomal Recessive; XL=X-Linked; XLR=X-Linked Recessive; DR= Digenic Recessive

<sup>c</sup> Hom=Homozygous; Het=Heterozygous; Hem=Hemizygous; WT=Wild Type

<sup>d</sup> VUS=Variant of Uncertain Significance, R= Reported, NR= Not Reported

Current homozygous mutation in *DBT* gene (NM\_001918:exon9: c.1209+2T>C) which probably has splicing effect, has not been previously reported in ClinVar. However, it is pathogenic based on most predictors. **This mutation still needs to be confirmed in patient and parents by Sanger sequencing.**

- ویزیت در سن 10 ماهگی بعد از آماده شدن جواب panel A: شیر خوار کاملاً اسپاستیک بود، eye contact نداشت و کمی بدلیل دریافت چند دوز ACTH چهره کوشینگوئید بود. و قادر به نشستن و گردن گرفتن نبود.
- درمانهای لازم شامل تغذیه با شیرو قرص تیامین روزانه 100 میلی گرم برای وی شروع شد.
- اولین برنامه درمانی تغذیه که برای وی تجویز شد: تغذیه با شیر مخصوص (بر اساس در دسترس بودن، چند روز اول 1 ketonex و بعد MSUD maxamide) با مقدار مجاز لوسین 42.5gram/kg از شیر خشک معمولی، میزان اسید آمینه های یک ماه بعد پایین تر از حداقل گزارش شد که مجدد برنامه ی تغذیه ای تغییر داده شد ...
- علاوه بر آن درمانهای ضد تشنج شامل لوبل ادامه داده شد. و گفتار درمانی و کار درمانی که طی این مدت شروع شده بود، ادامه یافت.

- در حال حاضر بیمار در سن 2/5 سالگی:
- از نظر تکاملی مختصری بهتر شده ولی همچنان sever global neurodevelopmental delay دارد. به تنهایی قادر است چند دقیقه بنشیند. کمی از شدت اسپاستیسیته کاسته شده است.
- Weight:10600g(<5thpercentile),Height:88cm(25thpercentile),Head circumference:48cm
- طی این مدت بستری مجدد نیاز نداشته، علایم تشنج کنترل شده است(درمان دارویی با لوبل تحت نظر نورولوژیست)، چند نوبت هم آزمایشات کنترل نشده علاوه بر موارد نرمال در پرونده وی ثبت شده است.
- آخرین سطح اسید آمینه ها با تنظیم دریافت 285mg لوسین مجاز از غذاها و تغذیه روزانه با 12 پیمانه شیر maxamid MSUD به این صورت است:(یک ماه قبل)
- Leu=42.6(48-175), Allo-isoleucine=1.1(<2),Isoleu=22.5(22-105),Val=44.1(83-312)