

به نام تعالی

جمع بندی نکات بالینی در برخورد با بیمار *MSUD*

بخش غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و شیراز

الف) کلیات

- ❖ لوسین، والین و ایزولوسین هر سه از آمینواسیدهای ضروری بدن هستند و 35% ساختار پروتئینی عضلات اسکلتی را تشکیل می دهند، بعنوان منبع انرژی وقتند خون هستند و در ایمنی و عملکرد CNS هم دخیل هستند.
- ❖ نقص در مسیر متابولیسم این آمینواسیدها در اختلالات شایع: بیماری شربت افرا، کتوتیک هایپرگلیسمی ها (PA.MMA.IVA) و انواع دیگر ارگانیک اسیدی ها اتفاق می افتد.
- ❖ بیماری MSUD بدلیل نقص در کمپلکس BCKADH ایجاد می شود که 3 زیر واحد دارد. کوفاکتور این کمپلکس آنزیمی، تیامین است.
- ❖ شیوع این بیماری از 1 مورد در هر 86 هزار تا 1 در 180 هزار گزارش شده و اثر فاندی قوی دارد. در استان فارس شیوع آن 5 مورد در هر 100 هزار تولد دارد.
- ❖ رابطه ژنوتیپ با فنوتیپ مستقیم نیست اما ارزیابی ژنی برای شناسایی انواع تیامین رسپانس مفید است (آپتودیت).

ب) تظاهرات بیماری

- ❖ بر اساس شدت نقص آنزیمی به دو فرم کلی کلاسیک و واریانت تقسیم می شود که واریانت های آن شامل انواع اینترمیتنت، اینترمدیت، تیامین رسپانسیو و کمبود E3 تقسیم بندی می شود.

Clinical phenotypes of maple syrup urine disease

Clinical phenotype	Age of onset	Severity	Acute metabolic decompensation	Response to thiamine
Classic MSUD	Newborn	Moderate to severe	Yes (newborn period and with catabolic stress)	No
Intermittent MSUD	Infancy to childhood	Severe	Yes (with catabolic stress)	No
Intermediate MSUD	Infancy to childhood, adult (rare)	Mild to moderate	Rare	No
Thiamine-responsive MSUD	Infancy to childhood	Moderate	Rare	In conjunction with dietary therapy
E3-deficient MSUD	Newborn	Moderate	Rare	No

- ✓ شرح حال تیپیک نوع کلاسیک بشکل نوزادی است که بدو تولد نرمال است ولی بعد از تغذیه با شیر مادر یاشیرخشک، در هفته اول زندگی با کاهش شیر خوردن - استفراغ - خواب آلودگی و بتدریج تحریک پذیری و شلی و کاهش هوشیاری رخ می دهد. بدنبال آن و بینبال آن آینه ، کما و علائم ادم مغزی ، بشکل فونتاتل بالچ و تغییرات مردمک ، برادیکاردی و هایپوترمی و هایپوتونی رخ می دهد. کمی هپاتومگالی با دهیدراتاسیون نیز دارند.
- ✓ زمان شروع علائم بستگی به لود پروتئین دریافتی دارد و در نوزاد شیر مادر خوار گاه در هفته دوم رخ می دهد.
- ✓ یکی از مهمترین ویژه گی های این بیماری دوره های هایپوتونی و هایپر تونی است که بشکل حرکات `boxing/cycling` / اپیستوتانوس/ میوکلونوس و جرک اندام و گاه شلی تنه ولی اندام سفت رخ می دهد. این حرکات شک به تشنج ایجاد می کند و در EEG برست ساپرشن دارند.
- ✓ اپیزود حمله متابولیک مشابه علائم فوق در بیمار شناخته شده نیز بدنبال عفونت ، تغییر تغذیه ، جراحی و هر حالت تشدید کاتابولیسم نیز می تواند رخ دهد. در سنین بالاتر تظاهر حمله کاتابولیسم می تواند بشکل در شکم (پانکراتیت)، استفراغ، بی اشتهایی یا علائم نورولوژیک (دیستونی و آتاکسی، کاهش عملکرد ذهنی و همی پلژی)، هایپر اکتیویتی و اختلالات خواب باشد. یا حمله انسفالوپاتی شبیه انسفالیت های وایرال
- ✓ در حین حمله فرم کلاسیک یا حمله کاتابولیسم در واریانت ها ، بوی واضح شربت افرا به مشام می رسد

(ج) تغییرات آزمایشگاهی

- این نوزادان هایپوگلیسمی دارند (بعلت کمبود آلانین) ولی اصلاح هایپوگلیسمی باعث رفع شلی و تشنج و بهبود حال عمومی نمی شود.
- اسیدوز متابولیک با انیون گپ افزایش یافته (کودکان بیشتر 14 و شیرخواران بیشتر 16) وجود دارد اما شدت اسیدوز نسبت به بقیه ارگامیک اسیدی ها کمتر است و گاه گازهای خونی نرمال است.
- آمونیا نیز نرمال یا مختصر افزایش یافته است (کمتر 130)
- لاکتات بالا در فرم کلاسیک نداریم (مگر شرایطی مثل هایپوکسی) . در فرم با نقص E3 بیماری که معمولاً بعد از 2 ماهگی با هایپوتونی و نقص نورولوژیک پرزنت می کند، اسیدوز لاکتیک با افزایش پیرووات داریم. در این فرم آلانین بالاست پس افت قند و کتونوری نیز نداریم.
- در فرم کلاسیک حین حملات ، کتوتوژنز و کتونوری در همراهی با هایپوگلیسمی رخ می دهد (البته در سنین پایین می تواند بروز نیابد)
- بوی خاص شربت افرا در تظاهر حاد بیماری بشدت بارز و قابل توجه است (افزایش ایزولوسین)
- در آزمایش آمینواسیدهای سرم، افزایش لوسین – والین – ایزولوسین با کاهش آلانین دارند اما پاتوگنومیک بیماری افزایش آلوایزولوسین است. توجه کنیم که تا روز ششم تولد سطح آلوایزولوسین افزایش نمی یابد حتی اگر لوسین بالا هم باشد. مورد دیگر پاتوگنومیک افزایش 2 اکسو 3 متیل والریک اسید در ادرار است.

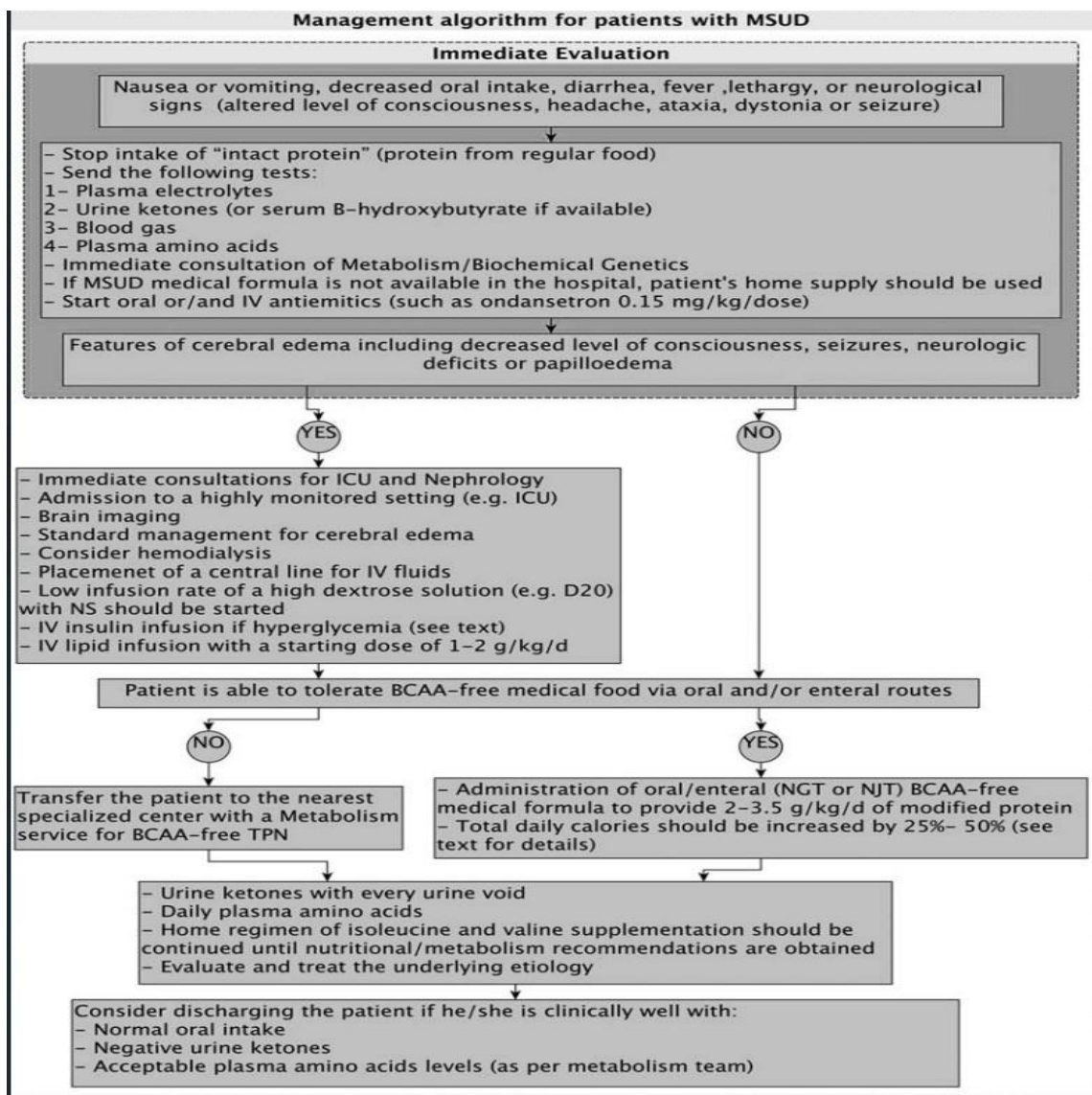
- حداکثر سطح سرمی نرمال نوزادی لوسین 180 /والین 220 وایزولوسین 100 mmol/l می باشد. بصورت نرمال سطح آلو ایزولوسین در هیچ سنی قابل دتکت نمی باشد. در حمله بیمار سطح لوسین بیشتر 380 می شود.
- گاه تا قبل جواب دهی تست اسکترینگ متابولیک، نوزاد با MSUD کلاسیک علامتدار می شود. ولی موارد با نقص انزیمی خفیف یا فرم اینترمیتنت بیماری در تست های اسکترینگ مشخص نمی شود.
- علاوه بر MSUD، در گرسنگی و انواع کتوتیک هایپرگلیسمی ها هم سطح BCAA ها افزایش می یابد. هیدروکسی پرولین در MS/MS مثبت کاذب با لوسین وایزولوسین ایجاد می کند و باید هایپر هیدروکسی پرولینمی خوشخیم رد شود.
- اهمیت افزایش آلوایزولوسین : هایپوگلیسمی با تولید کتون در اطفال دچار کتوتیک هایپوگلیسمی هم داریم که در این کودکان هم کاهش آلانین و تغییرات اسیدهای آمینه شاخه دار دیده می شود. ولی افزایش آلو ایزولوسین دیگر نداریم/ در هر وضعیت کاتابولیسم سطح آمینو اسیدهای شاخه دار می تواند افزایش یابد
- اصل تشخیص تغییرات اسیدهای آمینه شاخه دار در سرم است و افزایش دفع ادراری آنها تاییدی است ولی الزامی نیست/ باید همزمان با دفع افزایش یافته ادراری، سطح خونی BCAA ها نیز بالا باشد وگرنه در اختلالات کبدی و کلیوی و هارت ناپ دفع ادراری بالا ولی سطح سرمی همزمان پایین این آمینو اسیدها دیده می شود/ در UOA ها ما دفع 2 اکسو ایزوکاپروئیک اسید، 2 اکسو 3 متیل والریک اسید، 2 اکسو ایزوالریک اسید نیز داریم.

- فرم اینترمیتنت بیماری می تواند در هر سنی بدنال استرس کاتابولیسم (مصرف زیاد پروتئین -بیماری -جراحی و تروما) دچار کتواسیدوز، آتاکسی و لتارژی، تشنج و کوما در کودک با سابقه عصبی نرمال، رخ دهد. بوی شربت افرا در حین حمله این بیماران نیز پدیدار می شود. این بیماران تا اتمام دوره نوزادی نرمال هستند و حتی تست اسکترینگ نوزادی نرمال دارند. بنابراین تشخیص MSUD باید در هر بیماری با تظاهرات نورولوژیک که خوب نمی شود یا رگرس می کند، درگیری مغزی در رادیولوژی، میکرو و ماکروسفالی، کاهش تغییرات ضریب هوشی دارد، رد شود.

(د) اقدامات درمانی در نوزاد یا کودک با تشخیص MSUD و کریز حاد متابولیک:

- در الگوریتم برخورد با این چنین نوزادی، ابتدا سپسیس و مننژیت رد می شود. بعد اختلالات بیوشیمیایی مثل هایپوگلیسمی و هایپوکلسمی که توجه گر علل تشنج و کاهش سطح هوشیاری باشند رد شود.
- اساس کار در درمان حمله دکامپنسیشن متابولیک رعایت اصول زیر است:

- 1) stop protein intake for 24–72 hours
- 2) provide hydration and calorific support
- 3) correct any metabolic abnormalities
- 4) eliminate toxic metabolites
- 5) address the underlying cause of the metabolic crisis
- 6) consider cofactor supplementation
- 7) minimize associated clinical sequelae



❖ هیدراسین اولیه براساس وضعیت بالینی با سرم نرمال سالین (10-20cc/kg) تا دفع مناسب ادراری رخ دهد. بدلیل خطر ادم مغزی اورلود نشود.

❖ مراقبت از نظر وضعیت تنفسی وپایدار سازی بیمار

❖ آزمایشات اولیه شامل:

- Cbc.diff – Bun.Cr-NA.K-VBG-U/A-Ca.Ph-LFT-Ammonia.Lactate
- در بیماران با کاهش هوشیاری سدیم خون هر 12-24 ساعت چک شود
- If fever or sepsis: ESR, crp, B/C, CXR وشروع انتی بیوتیک وسیع الطیف
- Check BS by glucometer stat and q6hr
- Urine Ketone (پیش بینی رخداد حمله وخروج از آن/ کفایت دریافت کالری وتوقف کاتابولیسم)

❖ Serum DW 10% 1.5* maintenance (MAX 2500CC) In neonate: max 150cc/kg

(مواظب ادم مغزی باشید/ بجای افزایش حجم مایع، درصد سرم قندی را افزایش دهید)

- NA: 155 meq/lit (بعلت اثر رقابتی لوسین در ورود سدیم به مغز با مقدار بالاتر داده می شود)
(سطح سدیم 138-145 نگه داشته شود/ چک سدیم هر 12 تا 24 ساعت)

- K : 20 meq/lit (توجه به دفع ادراری ونارسایی کلیوی)

✓ در صورت هیپوگلیسمی زیر 60 سرم دکستروز (DW 10% 2-4cc/kg) داده شود (قندخون مطلوب 130-200).

✓ در صورت هایپرگلیسمی بیشتر 200، بجای کاهش درصد سرم دریافتی، انسولین انفوزیون شروع شود
(آپتودیت قند بیشتر 130 انسولین داده شود) (0.05-0.2 U/kg/hr)

✓ دیورز مناسب باعث حذف بهتر متابولیت های سمی می شود. ولی از دادن مایع ایزوتون خودداری کنید

❖ دریافت پروتئین بمدت 24-48 ساعت محدود شود. بعد از آن نیز رژیم غذایی باید مبتنی بر کاهش ورود پروتئین و کاهش کاتابولیسم حاد جهت کاهش سطح لوسین تولیدی بدن می باشد.

- افزایش دریافت کالری 25-40 % نسبت به سطح پایه
- در نوزاد شیرخشک فاقد آمینواسیدهای شاخه دار (BCAA) داده شود و برای تامین کالری می توان شیر کاربامیل را با نظر متخصص تغذیه اضافه نمود. شروع زودرس شیرخشک فاقد تمامی اسیدهای آمینه شاخه دار توصیه شده زیرا سطح لوسین را روزانه 50% کاهش می دهد. (در مطالعه دکتر زیادلو شیر X LEU که فاقد لوسین ولی دارای ایزولوسین ووالین است در حمله حاد داده شده بود.)

■ شیر خشک مناسب :

Complex Junior MSUD ^{a, c}	Complex Essential MSD ^{a, c}	Older child/adult (incomplete ^b)	
Complex Junior MSUD ^c	Complex Essential MSD ^c	Complex MSD Amino Acid Blend ^c	Complex MSD Amino Acid Bar ^c
Ketonex-1 ^d	Ketonex-2 ^d	Camino Pro MSUD Drink ^f	MSUD Gel ^g
Ketonex-2 ^d	MSUD Lophlex LQ ^c	MSUD Maxima ^c	MSUD Cooler 15 ^g
BCAD-1 ^e	BCAD-2 ^e	MSUD Maximum ^c	MSUD Express ^g
BCAD-2 ^e		Milupa MSUD 2 ^c	
MSUD Early Years ^c			

■ در صورتی که شرایط جهت شروع شیر خشک فاقد امینواسیدهای شاخه دار فراهم نباشد:

Intralipid: first day 1gr/kg - second day 2gr/kg infusion

توجه: تجویز محلول اینترالیپید نیاز به شرایط استریل درآماده سازی و تزریق دارد. قبل تجویز به شواهد سپسیس از قبیل تب، لکوسیتوز و بالابودن ESR توجه نمایید.

توجه: باتجویز اینترالیپید سطح تری گلیسرید و پلاکت بیمار مانیتور شود.

- شیر IVA آنامیکس/ شیر کومیدا Leu دارای ایزولوسین و والین ولی فاقد لوسین است.
- شیر کومیدا MSUD/ آنامیکس MSUD/ کتونکس فاقد تمام اسیدهای آمینه BCAA است و نیاز به مکمل ایزولوسین و والین دارد.

❖ در بیماران MSUD سطح آمونیا چندان افزایش نمی یابد. ولی در صورت هایپرآمونیا:

(1) مقادیر بیشتر از نرمال سن تا 100: قطع پروتئین دریافتی و سرم قندی کافی است

(2) مقادیر 100: سدیم بنزوات یا فنیل بوتیرات (سدیم فنیل بوتیرات ارجح است)

(در صورت هوشیاری مناسب و تحمل خوراکی) PO 250 mg/kg stat then 80mg/kg q 8hr IV/

✓ در تزریق وریدی ، سدیم بنزوات یا بوتیرات را در 10% Dw 30cc/kg حل کرده در طی 90 دقیقه انفوزیون می کنیم.

✓ به ازای هر 1 گرم سدیم فیل بوتیرات یا بنزوات، 7 ملی اکسیدان از سدیم سرم کاسته شود.

❖ اصلاح اسیدوز با بیکربنات توصیه می شود ولی در بیماران با کاهش سطح هوشیاری از نظر ادم مغزی مراقبت شود.

❖ در کاهش سطح هوشیاری بیماران MSUD خطر اصلی ادم مغزی است، بخصوص اگر با حذف شیر و شروع شیرمخصوص و سرم قندی تغییری در وضعیت هوشیاری ایجاد نشد باید رادیولوژی مناسب (ارج MRI است اما اگر امکان پذیر نبود، CT) و اندازه گیری فشار CSF انجام شود. ($ICP \geq 20$) در مانهای ادم مغزی (نلسون..آیتودیت)

- Mannitol 0/25-1gr /kg infusion in 20-30min

(فولی داشته باشد.. در نارسایی کلیوی احتیاط تجویز دارد.. مواظب اختلال الکترولیتی و افت فشار باشید.. ترجیحا دوز حداقل تجویز شود)

- Saline 3% 5ml /kg over 15 min

(در موارد سدیم خون زیر 160 فقط موثر است. می توان با سرعت 0.5ml /kg/hr آنرا انفوزیون کرد)

- Therapeutic hyperventilation for PCO_2 30-35mmhg (if signs of herniation present below 30)

✓ درمان یک دوز در میان با مانیتول و سالین هایپرتونیک نیز در موارد ادم مغزی شدید قابل تجویز است (مثلا هر 6 ساعت) ولی به همان نسبت الکترولیت ها هم مکرر چک شود.

✓ دیورتیک (لازیکس) نیز بعنوان درمان کمکی می توان بکار برد.

✓ زیر سر را 15 تا 30 درجه بالاتر بیاورید. (البته نباید بیشتر از 40 درجه شود) و در خط مدلاین نگه داشته شود تا برگشت عروقی مختل نشود.

✓ تب را فوراً کاهش دهید/هموگلوبین در رنج نرمال باشد (برای انتوبه بالاتر 11)

✓ در صورت داشتن سابقه تشنج در دادن آنتی کانوالسیو مثل فنی توئین و لووتیراستام و در درجه بعد فنوباریتال درنگ نکنید

✓ در صورت انتوباسیون PIP-PEEP بالا ندهید. قبل از انتوباسیون با نظارت متخصص بیهوشی یا PICU از لیدوکائین استفاده کنید.

❖ همودیالیز یا پریتونال دیالیز نیز در حذف امینواسیدهای شاخه دار از بدن کاربرد دارد. تصمیم گیری برای دیالیز بر اساس کیس است اما لوسین بالای هزار اگر با ادم مغزی شدید یا تشنج مقاوم به درمان، اپیستونوس و یا امونای بالای هزار همراه باشد و نیز مواردی که کاهش هوشیاری و شلی به رژیم غذایی جواب نمی دهد، می توان دیالیز رو توصیه کرد (نه بعنوان اولین اقدام و نه در انواع خفیف)

- چون دفع ادراری لوسین زیاد نیست، در شیرخواران مایع درمانی تنها اگر بمدت 4 ساعت موثر واقع نشد باید بسرعت همودیالیز صورت گیرد (نلسون در تصمیم گیری برای دیالیز تاخیر صورت نگیرد). همزمان با دیالیز باید حتما تامین کالری کافی صورت گیرد تا متابولیسم متوقف شود.
- دیالیز صفاقی در طی 36-48 ساعت و همودیالیز در طی 6 ساعت، سطح لوسین را به کمتر 30% سطح پایه کاهش می دهند. طول زمان پریتونئال دیالیز در مقالات 72-88 ساعت و همودیالیز 5-12 ساعت ذکر شده است. (نلسون: عرض 24 ساعت کاهش شدید BCAA ها رخ می دهد)
- در مورد حذف امونیا نیز دیالیز پریتونئال چندان موثر نیست و زیر 24 ساعت فایده خاصی ندارد و حداقل زمان دیالیز برای نرمال کردن سطح امونیا 1-5 روز است. ولی همودیالیز در طی 10 ساعت، سطح امونیا را به 90% مقدار اولیه می رساند و می توان در طی 24 ساعت دیالیز را خاتمه داد.
- بعد از تغییر وضعیت هوشیاری دیالیز متوقف شده و آمینواسیدهای سرم درخواست شود ولی کاتتر تا پیگیری جواب خارج نشود. مراقبت از نظ پریتونیت و ترومبوز اسی صورت گیرد.

❖ درمانهای تجربی: کوانزیم Q (آنتی اکسیدان) در حمله حاد مفید است (5 mg/kg) .. فنیل بوتیرات (فعال کردن E1) بادوز 500mg/kg .. سیتریک اسید در بهبود اسیدوز و چرخه انرژی

❖ برای دادن کارنیتین در این بیماران توصیه خاصی وجود ندارد زیرا تغییرات آسید کارنیتین نداریم.

❖ در حمله متابولیک بصورت پایه و در بیمار تحت دیالیز روزانه و در بیمار تحت تغذیه یک روز در میان، در زمان بستری چک آمینواسیدهای سرم شود. بعد از پایداری رژیم غذایی و گذشت 5 تا 7 از ترخیص، مجدد آمینواسیدهای خون چک می شود. هدف حفظ آمینواسیدهای شاخه دار در رنج زیر است:

• لوسین 200-300

• ایزولوسین و والین 400-600

- شیر معمولی حاوی لوسین وقتی شروع شود که سطح لوسین نرمال شده باشد: زیر 5 سال کمتر از 200 و بالای 5 سال زیر 300 رسیده باشد.

❖ برای دست یافتن به هدف فوق، علاوه بر حذف لوسین، مکمل ایزولوسین و والین با دوز 20-120mg/kg نیز در طی حملات داده می شود و بعد حمله نیز ادامه می یابد (حتی اگر سطح ایندو در رنج نرمال است، مکمل آنها به شیر مخصوص اضافه شود)

❖ به تمام بیماران مشکوک به MSUD تیامین با دوز 200 mg – 50 روزانه شروع شده و حداقل تا 4 هفته از تولد ادامه می دهیم. (بجز در بیمار با تشخیص قطعی درصد آنزیمی زیر 3%) در فالوآپ آمینواسیدهای خون 1 ماه بعد مانیتور شده و بتدریج شیر معمولی در بیماران پاسخ دهنده ادامه یابد. در هر صورت دادن تیامین در همراهی با رژیم غذایی است.

ب) اقدامات درمانی در نوزاد مشکوک به MSUD:

نوزاد بی علامتی که در تست های غربالگری مشکوک به MSUD است

- 1) بستری شود
 - 2) چک گازهای خونی، آمونیا، LFT، BS، کتون ادرار، CBC
 - 3) ارسال تست آمینواسیدهای سرم و پیگیری جواب آزمایش به فوریت (الوایزولوسین افزایش یافته یاخیر)
 - 4) قطع شیر مادر
 - 5) شروع شیر 1 MSUD ANAMIX /KETONEX (یا بقیه شیرهای فاقد BCAA) PO /NGT
 - 6) شروع مکمل والین و ایزولوسین (از هر کدام 200 mg)
 - 7) تیامین 50-200 mg/day
 - 8) سرم دکستروز (150-180 ml/kg)
 - 9) در صورت سطح لوسین کمتر از 800: بعد از 36 ساعت که تنها شیر msud و سرم دکستروز دریافت کرد و در صورت پایداری شرایط عمومی و نداشتن علائم، روزانه 1 تا 2 پیمانه شیر معمولی به شیر مخصوص اضافه می شود. و براساس شرایط بیمار، اندازه گیری کتون ادرار و نیز نظر متخصص تغذیه بتدریج افزایش می یابد. بعد 5 تا 7 روز مجدد چک آمینواسیدهای سرم شود
- ✓ در سطح لوسین بیشتر از 800: تنها ادامه شیر مخصوص فاقد BCAA و در صورت نیاز TPN

ج) اقدامات درمانی در افراد با ناخوشی خفیف (sick day mangmt):

- 1) در دوران بیماری باید سطح دریافت انرژی را حدود 30% افزایش داد تا وارد کاتابولیسم پروتئین های بدن نشود.
- 2) در روز اول بیماری مصرف پروتئین قطع شود و تنها فرمولای مخصوص msud با حجم 1.2 تا 1.5 برابر دوز پایه خودش در ترکیب با شیرهای کربوهیدراتی مانند کاربامیل داده شود. دادن چربی ممانعتی ندارد. مکمل های ایزولوسین و والین هم ادامه یابد.
- 3) توصیه به مصرف بیشتر مایعات (بخصوص مایعات قندی) شود و در صورت استفراغ، داروی مناسب با مشورت پزشک تجویز شود
- 4) در صورت بیبوست مواد لاکساتیو و مترونیدازول طبق صلاحدید تجویز شود

- (5) در روز دوم یا سوم به بعد، در صورت پایداری شرایط عمومی می توان بتدریج به مقدار کم پروتئین یا شیر خشک معمولی به شیر مخصوص اضافه کرد. دریافت مایعات باید ادامه یابد.
- (6) گاه لازم است در بیماری حاد که اشتهای کودک کم می شود از طرق لوله نازوگاستریک تغذیه ادامه یابد یا مایع درمانی محدود با سرم قندی صورت گیرد.

د) رژیم غذایی و پیگیری های بیماران MSUD:

- هدف درمانی حذف BCAA ها نیست بلکه نگه داشتن آنها در رنج مناسب است تا رشد جسمی و ذهنی مناسب صورت گیرد. رژیم غذایی در کل زندگی باید ادامه یابد.
- در هیچ سنی نباید سطح لوسین از 1.5 تا 2 برابر نرمال فراتر رود (سودوبری)
- مصرف نشاسته، کربوهیدرات، چربی و پاستا محدودیتی ندارد
- سطح قابل قبول آمینواسیدهای شاخه دار:
 - لوسین: در کمتر 5 سال 75-200 در کودکان بالای 5 سال: 300-75
 - والین و ایزولوسین: 400-200
- ✓ کمبود والین و ایزولوسین باعث آکرودرماتیت انتروپیکا می شود.
- ✓ عملکرد ذهنی با سطح لوسین در 6 سال اول زندگی رابطه دارد.
- ✓ دیده شده تحمل لوسین بعد از حدود 5 ماهگی افزایش می یابد. ولی موارد افزایش یافته بستری بعلت لوسین بالاتر 380 در بالای 15 سال بدلیل عفونت و عدم کنترل دقیق رژیم دیده می شود.
- در بیماران پایدار، توصیه به چک آمینو اسید های خون در کمتر از 3 ماهگی بصورت هر 1 تا 2 هفته، 3 ماهگی تا 1 سالگی هر 2 تا 4 هفته و بعد دوره شیرخوارگی هر 3 تا 6 ماه چک شود. و توسط متخصص تغذیه سطح و کیفیت دریافت پروتئینها تنظیم شود.
- مکمل ایزولوسین و والین بر اساس صلاحدید به تغذیه و شیر اضافه شود.
- در بیماران پاسخ دهنده به تیامین، تیامین نیز ادامه یابد.
- مکمل های ضروری به کودک داده شود: Fe-zinc-calcium-selenium-vit A- vitD
- در هر ویزیت کفایت پروتئین (آمینواسیدهای پلاسما/آلبومین) – آنمی (CBC/MMA/HCY/Ferritin) – ویتامین D /ZINC و بیوشیمی چک شود.
- پیوند کبد امیدوارکننده است و باعث تحمل رژیم غذایی طبیعی در کودک می شود. قبل عمل البته باید وضعیت متابولیک کودک پایدار باشد و حمله دکامپنسیشن نداشته باشد. بعد پیوند نیز اضافه کردن BCAA ها با احتیاط و بتدریج صورت گیرد. اما چون خود پیوند کبد پروسه حساس و با عوارض بالایی است و چون تنها 105 فعالیت انزیمی تبدیل BCKDC در کبد صورت می گیرد، تنها در بیمار با حملات متعدد و عدم کنترل با رژیم غذایی پیشنهاد شود.