

Maple syrup urine disease

مرض البول القيقبي

الفئة

متلازمة أيضية

مجموعة الصلة

عيوب خلقية في الأيض من النوع تسمم (IT-IEM)

الوراثة

صبغية جسمية متنحية

الجينات ذات الصلة

BCKDHB, BCKDHA, DBT

الأعراض

يتم تصنيف مرضى MSUD لثلاث مجموعات وفقاً لشدة مرضهم - المرض الكلاسيكي (الشديد)، المرض المعتدل والمرضى المتقطع (الخفيف). يولد الأطفال الرضع المصابون بالمرض الكلاسيكي بدون أعراض، ولكن في غياب العلاج يتطور المرض في مسار طبيعي معروف مسبقاً. بعد 12 - 24 ساعة من الولادة، يُكتشف في مصل الدم تركيز مرتفع من الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة (اليوسين، إيزوليوسين وفالين) وكذلك ألو إيزوليوسين الموجود بكميات صغيرة للغاية لدى غير المصابين بـ MSUD. يظهر هذا الارتفاع في تركيز هذه الأحماض الأمينية إلى جانب اضطراب عام في نسب تركيز الأحماض الأمينية في مصل الدم (generalized disturbance of amino acid concentration ratios) بالإضافة إلى شمع الأذن الذي له رائحة مميزة لشراب القيقب.

بعد يومين إلى ثلاثة أيام من الولادة، تظهر علامات غير محددة للتسمم الأيضي، بما في ذلك العصبية، النعاس الزائد خلال ساعات النهار أو النوم الليلي لفترة أطول من المعتاد (hypersomnolence) وفقدان الشهية (مع صعوبات في الإطعام). يصاحب هذه العلامات وجود أحماض ألفا كيتو متفرعة السلسلة أو باختصار BCKAs في البول، وهي نتاج تحليل غير مكتمل للأحماض الأمينية متفرعة السلسلة. وذلك إلى جانب وجود أجسام كيتونية أسيتو أسيتات وبيتا هيدروكسي بيوتيرات في البول.

مركبات BCKD التي تتضرر فعاليتها في المرض هي الإنزيمات المسؤولة عن المرحلة الثانية والملزمة (تحدد الوتيرة) في تفاعل تحليل الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة. في غياب الإنزيم الذي يحفز التفاعل، تتوقف العملية وتتراكم في جسم المريض BCKAs والأجسام الكيتونية. في الحالة الكلاسيكية للمرض على سبيل المثال، تنخفض فعالية الإنزيم إلى 0-2 بالمائة فقط من مستوى الفعالية المعتاد. تراكم الأجسام الكيتونية يجعل الدم تدريجياً أكثر حموضة.

بين اليوم الرابع واليوم السادس من عمر المريض، تنعكس الإصابة الدماغية المتفاقمة (encephalopathy) في الخمول (lethargy)، وهي حالة من البطء واللامبالاة بما يحدث وعدم الاهتمام، بالدمج مع التعب وصعوبة التركيز في المهام البسيطة. كما تتمثل الإصابة بانقطاع النفس أثناء النوم، التشنج الظهري (opisthotonus)، وهو وضعية للجسم يكون فيها العمود الفقري والرقبة والرأس مقوسين إلى الخلف، بالإضافة إلى حركات انعكاسية مثل منعكس المبارزة بالسيف (fencing) ومنعكس ركوب الدراجة (bicycling). في هذه المرحلة، تصبح رائحة شراب القيقب الحلوة المتصاعدة من بول المريض واضحة. بعد سبعة إلى عشرة أيام من الولادة، يؤدي التسمم الأيضي الشديد إلى وذمة دماغية حرجة (ارتفاع الضغط داخل الجمجمة)، غيبوبة (coma) وفشل تنفسي مركزي، وهو وضع لا يرسل فيه الدماغ الإشارات السلمية المطلوبة إلى عضلات جهاز التنفس. في غياب العلاج، قد يعاني المرضى المصابون بالحالة الكلاسيكية للمرض في مراحل مختلفة من تقلص لا إرادي بالعضلات التي تؤثر على جزء واحد في الجسم (focal dystonia) وحالة ذهول.

وبخلاف عن المرض الكلاسيكي الذي يظهر بالضرورة بعد الولادة بفترة قصيرة، فإن عمر ظهور المرض المعتدل والمتقطع يختلف. لدى المرضى المصابين بالمرض المعتدل نقص جزئي فقط في مركب BCKD. قد يتطور لدى هؤلاء المرضى تسمم

أيضاً شديداً وإصابة دماغية (encephalopathy) في أوقات الفشل الشديد في تحليل الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة. تتشابه أعراضهم بشكل عام مع أعراض المرض الكلاسيكي ولكن درجة الشدة أقل. يتميز المرضى المصابون بالمرض المعتدل بشمع الأذن برائحة شراب القيقب، تضرر النمو، صعوبات الإطعام، العصبية وتأخر التطور.

يتميز مرضى MSUD المتقطع بالنمو المبكر والتطور الطبيعي مع نوبات للمرض (episodes) قد تكون شديدة. لدى هؤلاء المرضى مستويات طبيعية للأحماض الأمينية متفرعة السلسلة (BCAA) عندما يكونون بصحة جيدة وبروفيل بيوكيميائي مشابه لبروفيل المرض الكلاسيكي أثناء المرض. هناك أيضاً مرضى يستجيبون للعلاج بنظام غذائي غني بالثيامين (B1) ولديهم مظاهر مرضية مشابهة لتلك الموجودة لدى المرضى المصابين بمرض معتدل ولكنهم يشعرون بتحسن مع العلاج.

في العديد من الأماكن حول العالم وكذلك في إسرائيل، تشمل فحوصات التقصي للأطفال حديثي الولادة اختبار MSUD، مما يتيح علاجاً سريعاً للأطفال قبل ظهور الأعراض لديهم. وهذا يعني أن معظم الأطفال الذين كان من المتوقع أن تظهر عليهم مظاهر المرض يبقون بدون أعراض، بشرط أن يستمر التزامهم بالخطة العلاجية.

الحد الأقصى لشيوع المرض

1:185,000 ولادة حية بين عموم السكان. المرض أكثر شيوعاً بين اليهود الأشكناز، وذلك بسبب شيوع متغير جيني (variant) مسبب للمرض في جين BCKDHB لدى هذه الفئة السكانية. في هذا المتغير الجيني، يستبدل الحامض الأميني برولين الحامض الأميني أرجينين في الموقع 183 في تسلسل البروتين.

الجمعيات ومنظمات الأهالي

مجموعة الدعم لعائلات MSUD حول العالم

[/https://msud-support.org](https://msud-support.org)

الدراسات السريرية الجارية

دراسة مستقبلية مفتوحة التسمية تفحص استخدام مجموعة من التركيبات الغذائية (فورمولا) تسمى Express Plus في النظام الغذائي للمرضى الذين يعانون من مجموعة من الأمراض الوراثية بما في ذلك مرض MSUD. تقوم الدراسة بتجنيد مرضى من سن ثلاث سنوات ويتم إجراؤها في بريطانيا.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05051657?cond=Maple%20Syrup%20Urine%20Disease&aggFilters=status:rec&rank=1>

دراسة رصدية تفحص المؤشرات البيولوجية الجهازية التي تصاحب الإصابة الدماغية بأعقاب فرط أمونيا الدم (hyperammonemia) لدى المرضى الذين يعانون من بعض الأمراض الوراثية النادرة، وتقوم بتجنيد مرضى MSUD الذين تتراوح أعمارهم بين 7 و 18 عاماً. تجرى الدراسة في الولايات المتحدة.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04602325?cond=Maple%20Syrup%20Urine%20Disease&aggFilters=status:rec&rank=3>

يتم إجراء دراسة رصدية في إطار مشروع Baby Detect، وهو برنامج عالمي يستخدم قائمة مركزة لتسلسل الأحماض الأمينية للكشف عند الولادة عن 126 مرضاً خطيراً مختلفاً يظهر مبكراً ويتوفر له علاج. تقوم الدراسة بتجنيد الأطفال حديثي الولادة حتى سن 28 يوماً.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687474?cond=Maple%20Syrup%20Urine%20Disease&aggFilters=status:rec&rank=6>

رابط للمقالات العلمية PubMed

[/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319)

[/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478409)

<https://www.gov.il/he/departments/general/disease-genetic-msud>

معطيات إضافية عن المرض

التشخيص

هذا المرض ناجم عن انخفاض بفعالية المركب البروتيني BCKD المسؤول عن المرحلة الثانية والملزمة (تحدد الوتيرة) استجابةً لتحليل الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة، من بينها ليوسين، إيزوليوسين وفالين. هناك سيناريو هان يثيران الشكوك بشأن وجود MSUD لدى الطفل ويؤديان إلى إجراء تشخيصي.

السيناريو الأول هو نتيجة غير سليمة بفحوص التقصي لحديثي الولادة. في إسرائيل، تشمل فحوص التقصي لحديثي الولادة اختبار MSUD. تعتمد فحوص تقصي المرض لحديثي الولادة بشكل أساسي على النسب الكمية بين الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة ليوسين وإيزوليوسين والأحماض الأمينية ألانين وفينيل ألانين، في بقع الدم الجافة التي تم الحصول عليها من عينة الطفل. تتطلب النتيجة الإيجابية في فحص التقصي لحديثي الولادة إجراء اختبار بيوكيميائي مكمل لقياس مستويات الأحماض الأمينية وأل إيزوليوسين في بلازما الدم. إذا كان أحد المستويات غير طبيعي، فيجب البدء بالعلاج وفي نفس الوقت إجراء اختبارات لتأكيد التشخيص.

لا يمكن التمييز بين ليوسين-إيزوليوسين والهيدروكسي برولين بواسطة مطياف الكتلة الذي يستخدم في فحص التقصي لحديثي الولادة. ولذلك، فإن الأطفال حديثي الولادة الذين يعانون من isolated hydroxyprolinemia سيكونون إيجابيين لمرض MSUD في فحص التقصي لحديثي الولادة. بناءً على ذلك، عند الحصول على نتيجة إيجابية في فحص التقصي من المهم للغاية إجراء اختبار المتابعة البيوكيميائية الذي يحلل مستويات الأحماض الأمينية المختلفة ويمكنه التمييز بين الأمراض. لا يجوز تحدي أجسام الأطفال حديثي الولادة الذين يشتبه بإصابتهم بالمرض من خلال استهلاك البروتينات بشكل أكبر من المعتاد لغرض التشخيص. إنه إجراء خطير وغير ضروري في ظل توفر طرق التشخيص الحديثة.

السيناريو الثاني للاشتباه في المرض هو مريض تظهر عليه أعراض مع نتائج غير سليمة أو مريض مصاب ب MSUD ولم يتم علاجه عندما كان حديث الولادة (بسبب عدم إجراء فحص التقصي لحديثي الولادة، نتيجة اختبار سلبية أو عدم الالتزام ببرنامج العلاج الموصى به بعد التشخيص). إن أول علامة سريرية يمكن اكتشافها خلال 12 ساعة من الولادة بالوضع الذين لم يتلقوا علاجًا بالسابق هي شمع الأذنين ذو رائحة شراب القيقب. في غضون أربعة إلى خمسة أيام، تظهر علامات إصابة دماغية (اعتلال الدماغ - encephalopathy) متفارقة تدريجيًا، بما في ذلك الخمول (lethargy)، انقطاع النفس بشكل متقطع، التشنج الظهري (opisthotonus) والحركات النمطية (متكررة بلا هدف) مثل منعكس المبارزة بالسيف (fencing) ومنعكس ركوب الدراجة (bicycling). في سن سبعة إلى عشرة أيام، قد تظهر غيبوبة (coma) وفشل تنفسي مركزي. تظهر هذه العلامات أحيانًا قبل ظهور نتائج فحص التقصي لحديثي الولادة وتثير الشك في وجود المرض.

يمكن تشخيص مرضى MSUD غير المعالجين الذين لديهم متغيرات جينية خفيفة نسبيًا للمرض في مرحلة لاحقة من الحياة. النتائج السريرية التي تثير الشك لدى طفل أكبر سنًا تشمل ما يلي: فقدان الشهية، تضرر النمو، العصبية، تأخر النمو في مراحل لاحقة من فترة الرضاعة أو الطفولة، وكذلك الحالات الحادة لزيادة الليوسين في الدم (hyperleucinemia)، الأجسام الكيتونية في البول (ketonuria) والاعتلال الدماغي (encephalopathy) التي تحدث عندما يتعرض الجسم لظروف ملحة نتيجة الصيام، الجفاف أو الأمراض المعدية.

النتائج المخبرية التي تثير الشك بخصوص MSUD هي تركيزات عالية في بلازما الدم من الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة وأل إيزوليوسين، إفراز BCKD و BCKAs في البول لدى الرضع الذين تزيد أعمارهم عن 48-72 ساعة ولا يخضعون لنظام غذائي مفيد، أجسام كيتونية في البول (ketonuria) يتم اكتشافها في فحص البول العام، عدم وجود مستويات سكر منخفضة في الدم (hypoglycaemia) وفرط الأمونيا في الدم (hyperammonemia). تجدر الإشارة إلى أنه في كل حالة أجسام كيتونية في البول (ketonuria) لدى الأطفال حديثي الولادة يجب إجراء فحص للمتلازمات الأيضية.

يتم إجراء التشخيص النهائي لمرض MSUD لدى طفل حديث الولادة تظهر لديه علامات أيبضية أو بيوكيميائية من خلال الكشف عن متغيرين جينيين مسببين للمرض في الاختبارات الجينية الجزئية في أحد الجينات التالية: BCKDHA، BCKDHB، و DBT. ومع ذلك، اعتمد التشخيص في عدد محدود من الحالات على انخفاض كبير في فعالية الإنزيم BCKD في استنبتات الخلايا الليفية (fibroblasts) أو خلايا الدم البيضاء (leukocytes) أو نسيج الكبد المأخوذ في الخزعة (عينه). نظرًا لحساسيتها العالية

نسبياً، يمكن بفضل الاختبارات الجينية الجزئية الاستغناء عن اختبار الإنزيم وبالتالي تصبح تدريجيًا الاختبار المفضل لتأكيد تشخيص مرض MSUD.

عندما تشير نتائج فحص النقصي لحديثي الولادة ونتائج الاختبارات المخبرية الإضافية إلى MSUD، فإن الاختبار الجيني الجزئي المفضل للتشخيص هو لوحة (بانيل) متعددة الجينات تفحص الجينات BCKDHA، BCKDHB و DBT. تتضمن طرق التشخيص المستخدمة في اللوحة متعددة الجينات تسلسل الحمض النووي، تحليل عمليات الحذف والنسخ (مضاعفة) و/أو الطرق الأخرى التي لا تعتمد على تسلسل الحمض النووي. يتيح تسلسل الجينات تحديد حوالي 92% من المرضى الذين لديهم متغيرين جينيين مسببين للمرض في الجين BCKDHA، وحوالي 93% من المرضى الذين لديهم متغيرين جينيين مسببين للمرض في الجين BCKDHB و 86% من المرضى الذين لديهم متغيرين جينيين في الجين DBT. يمكن للاختبار الذي يركز على جين معين لعمليات الحذف والنسخ أن يحدد على التوالي 8%، 7% و 14% من المرضى نتيجة للمتغيرات الجينية في الجينات المختلفة.

في حالة مريض يعاني من أعراض مع نتائج غير سليمة، وعندما لا يتم أخذ تشخيص MSUD في الاعتبار، فإن التوصيف الجينومي الشامل هو أفضل خيار. عادةً ما يتم إجراء التوصيف الجينومي الشامل عن طريق تسلسل الإكسوم الكامل (WES)، ولكن يمكن إجراؤه أيضاً عن طريق تسلسل الجينوم الكامل (WGS). إذا لم يوفر تسلسل الإكسوم الكامل تشخيصاً، فيجب التفكير باستخدام شريحة جينية (microarray) يمكنها الكشف عن مقدار التكرارات على أجزاء الحمض النووي (دي أن أي) في قسم الجين الذي يشفر للحمض النووي الريبوزي المرسل (exon-level copy number). يمكن لهذا الاختبار الكشف عن عمليات حذف ونسخ (مضاعفة) لأجزاء الحمض النووي لم يتم تحديدها بالتسلسل.

العلاج الروتيني

يحتاج جميع الأطفال المصابين بمرض MSUD ويعانون من صعوبات الإطعام إلى مرافقة ومتابعة اختصاصي بالنظام الغذائي الأيضي يتمتع بخبرة في إدارة النظام الغذائي للمرضى المصابين بهذا المرض. المبادئ التي توجه العلاج هي قدرة تحمل مرتبطة بالعمر لليوسين، إيزوليوسين وفالين لدى المرضى، إلى جانب الحفاظ على تركيز ثابت وجزء نسبي ثابت لكل واحد من الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة في بلازما الدم. وذلك، من خلال تجنب النقص في الأحماض الأمينية الأساسية (تلك التي لا يستطيع الجسم إنتاجها بنفسه ويحصل عليها من تحلل البروتينات في الغذاء)، والأحماض الدهنية والمغذيات الدقيقة (الفيتامينات والمعادن). يتغير العلاج اليومي لمرضى MSUD مع تقدم العمر وتتم أيضاً ملاءمة نظامهم الغذائي مع معدل النمو، استهلاك السرعات الحرارية، طبيعة المرض ومستوى فعالية إنزيم BCKD.

يشمل علاج حديثي الولادة والرضع الحد من استهلاك الحمض الأميني ليوسين في النظام الغذائي. تتم ملاءمة مقدار التحديد وفقاً لقدرة تحمل (tolerance) الليوسين من قبل المريض المعين، أي كمية الحمض الأميني القسوى التي يمكن لجسمه تحملها دون التعرض للأذى. ينبغي إطعامه تركيبة (فورمولا) لا تحتوي على الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة. تحمل الأطفال حديثي الولادة لليوسين يبلغ 65-85 مليجرام لكل كيلوجرام في اليوم. يجب استخدام البروتين الطبيعي كمصدر للأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية، بجرعة 2-3 جرام بروتين لكل كيلوجرام يومياً. يمكن أن يكون حليب الأم أو الفورمولا العادية مصدراً للبروتين الطبيعي. بالنسبة للأطفال الذين يعانون من مرض MSUD الكلاسيكي، يجب شفط حليب الأم وقياس كمية الحليب المقدمة لهم.

بالإضافة إلى ذلك، يتلقى حديثو الولادة والرضع مكملات غذائية هدفها الحفاظ على كميات كافية من الإيزوليوسين وفالين. يعطى العلاج في محاليل بتركيز 10 مليجرام لكل مليلتر، من بينها إيزوليوسين، فالين وليوسين في الماء المقطر. يجب أن يقوم والدا الطفل بتوثيق أي تناول لمكملات الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة (BCAA)، ومن وقت لآخر ينبغي أيضاً إرسال عينات من بقع الدم الجافة عن طريق البريد السريع من أجل متابعة تركيزات الأحماض الأمينية.

يستمر العلاج بتحديد استهلاك الحمض الأميني ليوسين في النظام الغذائي في مرحلة الطفولة والبلوغ أيضاً. تحمل الليوسين لدى الأطفال المصابين بالمرض الكلاسيكي يكون عادة 20-40 مليجرام لكل كيلوجرام في اليوم، أما للبالغين فهو 10-15 مليجرام لكل كيلوجرام في اليوم. كما يستمر العلاج بمكملات الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة، مع الحفاظ على نسبة ليوسين-فالين تبلغ 0.5 أو أقل في بلازما الدم (كمية فالين ضعف كمية الليوسين على الأقل) وكذلك نسبة ليوسين-إيزوليوسين حوالي 2.0 (كمية الليوسين ضعف كمية الإيزوليوسين). يمكن من وقت لآخر إيقاف إعطاء مكملات الإيزوليوسين مؤقتاً بناءً على متابعة مستويات الأحماض الأمينية في بلازما الدم. أما بالنسبة لمكملات فالين، يوصى بتناولها بشكل متواصل. لقد وُجدت علاقة بين التحكم المستمر بمستويات الحمض الأميني فالين والتأثير الذهني للمرض على المدى الطويل.

يصاحب مرض MSUD أيضاً اعتلال عصبي نفسي في مرحلة الطفولة والبلوغ ويتم علاجه حسب الحاجة بالطريقة المتبعة باستخدام المنبهات النفسية (psychostimulant) ومضادات الاكتئاب. تشمل الأمراض العصبية النفسية المصاحبة لمرض MSUD اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (ADHD) والاكتئاب والقلق.

ينبغي في كل عمر الحفاظ على استهلاك كمية طبيعية من الطاقة تلائم المريض وفقاً لعمره ووزنه، وكذلك الاستجابة لمتطلبات الطاقة والسرعات الحرارية عند ارتفاعها. تشمل خيارات العلاج لمشاكل التغذية التي تظهر لدى المرضى الذين يعانون من إصابة عصبية إجراء عملية جراحية لتصحيح الارتجاع المعدي المريئي (fundoplication)، أنبوب تغذية بالمعدة (gastrostomy) وفغر الأمعاء الفارغة من أجل التغذية (jejunostomy). يتم علاج التأخر في تطور المهارات الحركية الكبيرة بواسطة العلاج الطبيعي. ومن المهم تقديم المعلومات والإرشاد للوالدين والمرضى ومقدمي الرعاية.

لا يجرى علاج المرضى الطارئ في إطار المكوث في المستشفى دائماً. إذا كان مريض MSUD في حالة سريرية جيدة على الرغم من أنه أصيب بالإضافة إلى المرض الوراثي بمرض معدٍ أو حرارة كرد فعل للتطعيمات، فيجب النظر في علاج طارئ في عيادة خارجية. إذا كان من الممكن توفير علاج طارئ مناسب وآمن في العيادة الخارجية وطالما لم تظهر على الطفل علامات مثيرة للقلق أثناء المرض، فيمكن استئناف العلاج والنظام الغذائي المنتظم تدريجياً حوالي 48 إلى 72 ساعة بعد الحالة الطارئة.

العلاج الطارئ في العيادة الخارجية مناسب لحالات الارتفاع الطفيف في عملية التقويض (تحليل البروتينات)، من خلال استخدام فورمولا "يوم مرض" خاصة (خالية من الليوسين وغنية بالسرعات الحرارية، إيزوليوسين، فالين وأحماض أمينية غير متفرعة السلسلة) وتعطى عن طريق الفم أو بأنبوب تغذية، وذلك من خلال متابعة الأحماض الأمينية بشكل متكرر وسريع. يجب في البداية محاولة العلاج في العيادة الخارجية، حيث يبقى المريض في منزله، لمدة تصل إلى 12 ساعة مع متابعة مستويات BCKAs في البول باستخدام DNP strips. يجب إعادة تقييم حالة المريض وفحص التغيرات في الصورة السريرية كل ساعتين. يجب قياس الأحماض الأمينية في الدم أو بلازما الدم كل 24-48 ساعة. عندما ترتفع درجة حرارة المريض لأعلى من 38.5 درجة مئوية، تعطى للمريض أدوية خافضة لحرارة مثل الباراسيتامول والإيبوبروفين. في حالة قيء عرضي، ينبغي إعطاء مضادات القيء.

في الحالات الحادة من عدم التوازن (acute decompensation)، يجب العلاج في إطار المكوث في المستشفى. يؤدي الإهمال في النظام الغذائي إلى ارتفاع مستويات الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة، ولكن نادراً ما يسبب ذلك حالات حادة من عدم التوازن وإصابة دماغية (encephalopathy). بالمقابل، قد تؤدي العدوى والإصابات إلى تسريع أزمة أيضية ودخول المستشفى. لذلك، يتم تصحيح عدم التوازن بواسطة علاج المرض الموجود بخلفية الأزمة الأيضية. هذا إلى جانب الحفاظ على مستويات كافية من السرعات الحرارية في النظام الغذائي، الانسولين، الأحماض الأمينية الحرة، الإيزوليوسين والفالين، وذلك لتحقيق التجميع الصافي للبروتينات في أنسجة الجسم (أي الخروج من حالة يكون فيها معدل تحليل البروتينات أعلى من معدل تركيبها). تستخدم بعض المراكز الطبية طرقاً مختلفة لتنصيف الدم (غسيل الكلى الدموي أو ترشيح الدم) من أجل إزالة الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة من البيئة خارج الخلية في جسم المريض. ومع ذلك، فإن هذا التدخل وحده لا يكفي لتحقيق تجميع البروتين الصافي. الودمة الدماغية هي أحد المضاعفات الشائعة لاعتلال الدماغ الأبيض (إصابة دماغية) وتتطلب علاجاً شديداً الدقة في وحدة العناية المركزة.

المخاطر الوراثية لأفراد الأسرة

ينتقل المرض عن طريق الوراثة الجسمية المتنحية، وبالتالي لا يمرض الشخص إلا إذا كان يحمل متغيرات جينية مسببة للمرض في نسختي أحد الجينات BCKDHB أو BCKDHA أو DBT. لذلك، فإن الوالدين الأصحاء لطفل مريض هم بالضرورة متغايري الزيجوت بالمتغير الجيني مسبب المرض في أحد الجينات الثلاثة (obligate heterozygotes)، مما يعني أن كل واحد منهما لديه نسخة واحدة فقط من المتغير الجيني مسبب المرض ونسخة ثانية سليمة. متغايري الزيجوت الذين يحملون المرض لا تظهر عليهم الأعراض وليسوا معرضين لخطر الإصابة بالمرض.

لكل شقيق مريض MSUD احتمال بنسبة 25% لعدم وراثة أي متغير جيني مسبب للمرض، واحتمال 50% لوراثة نسخة واحدة من المتغير الجيني مسبب المرض إلى جانب متغير سليم من الوالد الآخر، وبالتالي يكون حاملاً للمرض بدون أعراض، ولديه احتمال بنسبة 25% لوراثة متغيرين جينيين مسببين للمرض والإصابة بالمرض. أولاد مريض MSUD والوالد الثاني الذي لا يحمل المرض هم بالضرورة متغايري الزيجوت للمتغير الجيني مسبب المرض في أحد الجينات الثلاثة (obligate heterozygotes). لكل واحد من أشقاء والد المريض احتمال بنسبة 50% بأن يكون حاملاً للمتغير الجيني مسبب للمرض في نسخة واحدة لأحد الجينات الثلاثة.

من الممكن إجراء اختبار جيني جزئي لحمل المرض للأقارب المعرضين لخطر محتمل إذا تم مسبقاً تحديد هوية المتغير الجيني مسبب المرض الموجود في العائلة. الاختبارات البيوكيميائية مثل قياس كمية الأحماض الأمينية في بلازما الدم واختبار النشاط الأنزيمي في الخلايا الليفية (fibroblasts) لا تشير إلى حمل الشخص للمرض. الوقت الأمثل لإجراء اختبار حمل المرض، استكشاف المخاطر الوراثية ومناقشة الاختبارات الممكنة قبل وأثناء الحمل، هو قبل بدء الحمل. يوصى بتقديم استشارة وراثية

تتضمن مناقشة المخاطر المحتملة للجنين والخيارات المختلفة ليصبحوا آباء، للشباب المرضى، لحاملي المرض أو الذين في خطر بأن يكونوا حاملين للمرض.

بمجرد تحديد المتغيرات الجينية مسببة المرض في أحد الجينات الثلاثة لدى مريض من العائلة، يمكن إجراء اختبارات قبل الولادة وكذلك تشخيص وراثي قبل تجذر الجنين، وهو تشخيص سلامة جينات الجنين في إجراء الإخصاب في المختبر. إذا تم تحديد متغير جيني مسبب للمرض واحد فقط أو لم يتم تحديد مثل هذه المتغيرات الجينية على الإطلاق، فيمكن إجراء اختبارات بيوكيميائية لقياس مستوى نشاط الإنزيم BCKD. يتم إجراء الاختبارات المختلفة عادةً في الفترة ما بين 10 إلى 18 أسبوعًا بالحمل.

نظرًا لاحتمال تحسن طرق الاختبار وفهم الجينات، آليات المرض والأمراض في المستقبل، يجب التفكير في الاحتفاظ بعينة الحمض النووي (DNA) في بنك الحمض النووي للأشخاص الذين لم يتم تأكيد تشخيصهم بواسطة الاختبارات المتوفرة حاليًا.

ملاحظات عامة

استهلاك الطاقة والأحماض الأمينية متفرعة السلسلة لدى المرضى الكلاسيكيين (تم الفحص في مجتمع المينونايت) حسب العمر والوزن منذ الولادة وحتى عمر 36 شهرًا:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/table/msud.T.mean_and_25th_to_75th_percentile/?report=objectonly

إرشادات العلاج في المستشفى في حالات حادة من عدم التوازن:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/table/msud.T.acute_inpatient_treatment_in_india/?report=objectonly