



Consenso para o tratamento nutricional da leucínose

Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas

Resumo

A leucínose é uma doença hereditária do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada resultante de um défice ao nível do complexo enzimático de descarboxilação da leucina, isoleucina e valina. Trata-se de uma doença de transmissão autossómica recessiva, estando já descritas mais de 150 mutações. São conhecidas várias formas de apresentação da doença, sendo que, a maioria dos doentes é portador da forma clássica. O marcador bioquímico de excelência é a elevação das concentrações sanguíneas e urinárias dos aminoácidos de cadeia ramificada e dos respectivos ácidos α -cetónicos. O diagnóstico precoce é fundamental na prevenção da deterioração neurológica que se instala na ausência da implementação do tratamento nutricional adequado. Este consiste na prescrição de uma dieta restrita nos aminoácidos de cadeia ramificada, suplementada com uma mistura de aminoácidos isenta dos mesmos, de modo a poder satisfazer as necessidades em azoto. O risco de descompensação metabólica é elevado nestes doentes, pelo que o equilíbrio entre as necessidades e a toxicidade deve constituir um dos princípios mais importantes do seu tratamento.

Palavras-chave: leucínose, leucina, valina, isoleucina, dieta, tratamento nutricional.

Acta Paediatr Port 2007;38(3):120-8

Consensus for the nutritional treatment of maple syrup urine disease

Abstract

Maple Syrup Urine Disease is an inborn metabolic disease of branched chain amino acid metabolism, resulting from a deficiency of the enzymatic complex of decarboxylation of the branched chain amino acids leucine, isoleucine and valine. This disorder has an autosomal recessive transmission, with more than 150 mutations already described. There are several forms of clinical presentation, although the majority of the patients have the classical form of the disease. The main biochemical marker of the disease is blood and urinary eleva-

tion of the branched chain amino acids and the corresponding 2-oxo acids concentrations. Rapid diagnosis is crucial to prevent neurological impairment occurring in untreated patients. Treatment is based on a branched chain amino acids restricted diet supplemented with an amino acid mixture free of them in order to allow the satisfaction of the nitrogen needs. Taking into account the elevated risk of acute metabolic derangement, it is advisable to balance amino acid needs with toxicity, this constituting one of the most important aspects of treatment.

Keywords: Maple Syrup Urine Disease, leucine, valine, isoleucine, diet, nutritional treatment.

Acta Paediatr Port 2007;38(3):120-8

Definição

A leucínose (MSUD; MIM # 248600) é uma doença hereditária do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) primeiramente descrita por Menkes, Hurst e Craig em 1954^{1,2}. O tratamento dietético foi implementado dez anos mais tarde por Snyderman *et al.*^{2,3}. A MSUD é causada pelo défice de actividade do complexo enzimático responsável pela descarboxilação oxidativa dos ácidos α -cetónicos de cadeia ramificada (A- α -CCR). O bloqueio enzimático resulta na acumulação dos AACR, bem como dos respectivos A- α -CCR^{2,4,5}.

Genética

A MSUD é uma doença de transmissão autossómica recessiva². O complexo multienzimático, existente na mitocôndria de todas as células do organismo, é composto por quatro subunidades: E1 α , E1 β , E2 e E3². Os genes responsáveis pela sua codificação encontram-se localizados em diferentes cromossomas, o que em parte explica a elevada variabilidade genética da doença, estando já descritas mais de 150 mutações^{5,6}. A prevalência estimada da MSUD em todo o Mundo é de 1:185.000², variando entre 1:120.000 (Europa) e 1:500.000^{4,5,7}. A prevalência é superior nas comunidades onde a consanguinidade é frequente⁵.

Recebido: 06.06.2007

Aceite: 06.06.2007

Correspondência:

Manuela Ferreira de Almeida
Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães
Praça Pedro Nunes, N.º 88
4099-028 Porto, Portugal
Telf. (+351) 226 070 339
manuela.almeida@igm.min-saude.pt

Metabolismo

Os aminoácidos leucina (LEU), isoleucina (ISOL) e valina (VAL) são essenciais, constituindo cerca de 35% dos aminoácidos essenciais (AAE) a nível muscular ². Cerca de 75% dos aminoácidos veiculados pela alimentação são utilizados pelo recém-nascido para a síntese proteica. A LEU possui um papel crucial nestes processos de síntese ⁸, inibindo os estados catabólicos e promovendo a secreção de insulina por via da estimulação das células β do pâncreas. Após ingestão proteica, a subida das concentrações plasmáticas de aminoácidos fica a dever-se, em cerca de 60%, aos AACR. Estes, são metabolizados no músculo esquelético como fonte de energia alternativa, embora possam ser oxidados em órgãos como o rim, coração, tecido adiposo e cérebro. A sua oxidação pressupõe, inicialmente, o seu transporte para o interior da célula, através de um transportador de membrana independente do sódio. Seguidamente, ocorrerão, na célula, pela seguinte ordem, reacções de transaminação, descarboxilação oxidativa e desidrogenação. A primeira etapa, uma transaminação, é catalisada pelas aminotransferases dos aminoácidos LEU, ISOL e VAL, dando origem aos respectivos A- α -CCR (ácido α -cetoisocaprónico, ácido α -ceto- β -metilvalérico e ácido α -cetoisovalérico) ⁹. Posteriormente, estes são transportados através da membrana mitocondrial, sofrendo a descarboxilação oxidativa mediante a acção do complexo enzimático responsável pela desidrogenação dos A- α -CCR. Esta reacção permite obter isovaleril-CoA, α -metilbutiril-CoA e isobutiril-CoA, partindo respectivamente dos aminoácidos LEU, ISOL e VAL. A terceira etapa diz respeito a uma desidrogenação catalisada por enzimas específicas. Numa fase posterior, verifica-se uma divergência na via de degradação dos três aminoácidos, sendo que a LEU origina acetil-CoA e acetoacetato, sendo considerada como tal um aminoácido cetogénico. A ISOL é lipogénica e glicogénica uma vez que a sua metabolização origina acetil-CoA e succinil-CoA. A VAL produz succinil-CoA, o qual poderá eventualmente entrar no ciclo de Krebs, originando glicose pela gliconeogénese; é como tal um aminoácido glicogénico (Figura 1) ².

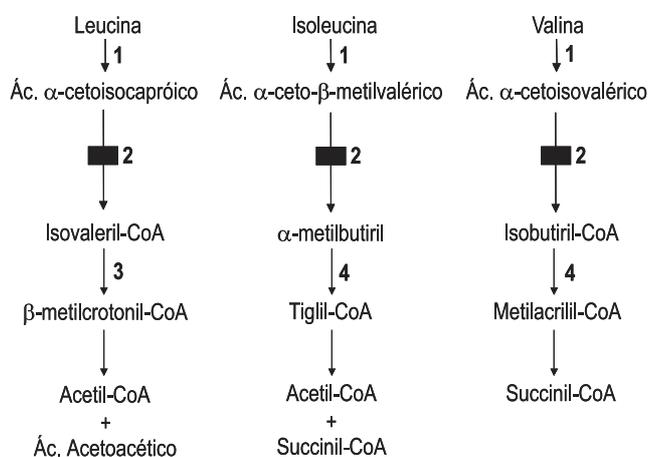


Figura 1 – Vias de degradação dos AACR. Adaptado de *Chuang et Shih* ². Legenda: 1 - Aminotransferases dos AACR; 2 - Complexo multienzimático responsável pela descarboxilação oxidativa dos A- α -CCR; 3 - Desidrogenase do isovaleril-CoA; 4 - Desidrogenase do α -metil acil-CoA.

A nível central, os AACR assumem também funções importantes, na medida em que atravessam a barreira hematoencefálica mais rapidamente do que quaisquer outros aminoácidos, constituindo a principal fonte de azoto para a síntese do neurotransmissor glutamato ⁶. Na MSUD, a diminuição das concentrações cerebrais de aminoácidos essenciais poderá estar na base da redução da síntese proteica e de neurotransmissores. Tendo por base os mecanismos de competição através da barreira hematoencefálica ¹⁰, foi possível constatar uma diminuição nas concentrações cerebrais de glutamato, glutamina, aspartato e alanina, com impacto negativo no metabolismo energético e diminuição das taxas de síntese proteica ¹¹.

Na MSUD, os estados convulsivos parecem ser causados pelas concentrações elevadas de α -cetoisovalérico ⁹. No entanto, a LEU ¹² e o ácido α -cetoisocaprónico, constituem os compostos mais agressivos para o sistema nervoso central (SNC) ^{13,14}, interferindo com o metabolismo dos neurónios e astrócitos. Embora saibamos que a LEU é o aminoácido mais tóxico, será importante manter as concentrações dos outros AACR perto dos valores normais ⁸.

Apresentação Clínica e Evolução

No que respeita à apresentação clínica há a considerar a forma neonatal grave, a forma de início tardio com sintomatologia intermitente e a forma crónica progressiva. Tendo em conta a apresentação clínica e a resposta bioquímica à tiamina, identificam-se cinco fenótipos: a forma clássica, a intermédia, a intermitente, a sensível à tiamina e a deficiente na subunidade E3 (forma com hiperlactacidemia) ².

A **forma clássica** é de apresentação habitualmente na primeira semana de vida ¹⁵, caracterizando-se por recusa alimentar, letargia, alterações do tónus, movimentos de *boxage*, alterações neurológicas, convulsões ¹⁶, soluços, hipotermia e coma ^{2,16}. A morte pode surgir caso o tratamento não seja instituído ¹³. De realçar igualmente a presença de hipotonia axial e hipertonia periférica e por vezes *opistotonus* ⁵. Verificam-se cetose ¹⁶ e concentrações plasmáticas de LEU superiores a 2.000 μ mol/L. Normalmente trata-se de um bebé de termo, com parto e aspecto inicial normais, surgindo os sintomas entre o quarto e o sétimo dias de vida. É conveniente ter em atenção que o aleitamento materno pode retardar ligeiramente o aparecimento dos sintomas para a segunda semana de vida ². Esta forma da doença caracteriza-se por uma actividade enzimática inferior a 2% ¹⁷⁻¹⁹.

A **forma intermédia** é de apresentação no lactente e infância, sendo caracterizada por atraso de desenvolvimento psicomotor, má evolução estatura-ponderal, convulsões e ataxia. Verificam-se cetose e concentrações plasmáticas de LEU inferiores a 2.000 μ mol/L. Embora as elevações dos AACR sejam persistentes, bem como o atingimento neurológico, não se verificam as descompensações graves típicas no período neonatal das formas clássicas ^{2,20}. A actividade enzimática nestes doentes é de 3 a 30% ^{2,14}.

A **forma intermitente** é de apresentação no lactente e infância verificando-se crescimento e desenvolvimento normais, com crises de ataxia que poderão ser acompanhadas de cetacidose ^{2,20}. O aumento dos AACR apenas se verifica nas des-

compensações, as quais podem ser fatais ¹⁶. A actividade do complexo enzimático varia entre 5 e 20% do normal ².

A **forma sensível à tiamina** tem uma apresentação clínica semelhante à forma intermédia ou intermitente ²⁰, não manifestando descompensação aguda inicial ². A tiamina é o cofactor da subunidade E1 α , regulando a actividade de todo o complexo enzimático ^{2,21}. Assim, a administração de tiamina, permite diminuir os níveis séricos de AACR ². As doses de tiamina usadas podem variar de 10 a 1.000mg por dia ^{14,19,21}. A actividade enzimática poderá variar entre 2 e 40% ¹⁴.

A **forma deficiente na subunidade E3** possui igualmente um quadro de apresentação clínica semelhante à forma intermédia, embora a elevação dos AACR se faça acompanhar de acidose láctica e α -cetoglutárica. Esta forma de apresentação é muito rara, tendo sido descritos cerca de 20 casos em todo o mundo ². O prognóstico desta forma da doença parece estar associado à actividade enzimática residual, compreendida entre 0 e 25% ¹⁴.

É de referir que 75% ^{4,5,18,20} a 80% ^{15,17,18,22} dos indivíduos afectados apresenta a forma clássica da doença. Os restantes 20% ¹⁷ a 25% ^{4,5} apresentam formas intermitentes ou intermédias ^{4,5}.

Tal como na fenilcetonúria, ainda não são totalmente conhecidas as causas da desmielinização e das alterações na substância branca observadas nos doentes com MSUD, embora a toxicidade crónica pela LEU possa estar na sua origem ^{14,19,22}. Existe evidência de que o limite superior da concentração plasmática de LEU, condizente com alterações clínicas menores, será de 1.000 a 1.200 μ mol/L para a uma exposição aguda e de 400 a 500 μ mol/L para uma exposição crónica ¹⁴. No entanto, em contraste com a elevação das concentrações dos AACR no sangue e nos tecidos, pode verificar-se um eventual défice destes a nível cerebral. Esta eventual diminuição, para cerca de um terço das encontradas a nível sérico, pode prejudicar a síntese de determinadas proteínas, bem como de certos neurotransmissores ²². Não podemos esquecer que uma das funções fundamentais da LEU é a regulação da síntese do glutamato ¹⁹.

Cerca de um quinto dos doentes com MSUD clássica acabam por morrer no decurso de complicações agudas precipitadas por infecção. O edema cerebral pode ocorrer nas descompensações metabólicas, ou na sua fase de recuperação, podendo revelar-se fatal ^{2,14,19}. Para além deste são de enumerar a hipertensão intracraniana, a pancreatite, as alterações epiteliais da córnea e a dermatite eruptiva, todas elas relacionadas com o mau controlo metabólico. É igualmente de realçar a possibilidade de compressão do tronco cerebral com morte inesperada, após reidratação intensiva e mal orientada.

Nos parâmetros analíticos realizados de rotina podemos encontrar hipoglicemia, acidose metabólica e hiperamoniémia, embora a alteração mais típica seja a presença de cetonúria. A individualização dos cuidados prestados a estes doentes assenta principalmente no facto de não se verificar boa correlação entre o fenótipo molecular e o fenótipo clínico ²³.

Diagnóstico

Um diagnóstico precoce é fundamental para o prognóstico ^{14,24-27} na medida em que a rápida implementação do tratamento, po-

derá impedir a deterioração neurológica, caracterizada imagiologicamente por redução da densidade da substância branca, com hipomielinização/desmielinização, atrofia e edema cerebral ⁹. Na forma clássica a sintomatologia surge nos primeiros dias de vida, com alterações neurológicas graves e cheiro açucarado característico na urina, bem como nos restantes fluidos orgânicos ²⁸. Nas restantes formas, esta pode começar a surgir apenas por volta dos 2 anos de idade ou mesmo mais tarde ²⁸. O diagnóstico efectua-se através da elevação dos AACR e A- α -CCR no sangue, plasma ou urina, bem como através da detecção sérica de alo-isoleucina ²⁹. Este último constitui um aminoácido não proteico sintetizado *in vivo* a partir da ISOL. Concentrações plasmáticas de alo-isoleucina superiores a 5 μ mol/L constituem um marcador específico muito sensível para o diagnóstico de todas as formas de MSUD ²⁹. Do mesmo modo, a relação alo-isoleucina/ISOL superior a 0,6 será característica da doença, bem como a relação plasmática LEU/alanina, a qual constitui um marcador sensível e precoce, com valores normais entre 0,1 e 0,5 ³⁰. Em oposição à elevação plasmática dos AACR, pode verificar-se uma diminuição de outros aminoácidos neutros como o triptofano, a tirosina, a metionina e a fenilalanina ¹³.

Não será de esquecer o teste urinário da DNPH (2,4-dinitrofenilhidrazina), na medida em que se revela positivo, principalmente com concentrações de LEU de pelo menos 700 μ mol/L ². Desde 2005, é já possível a realização do diagnóstico precoce da MSUD por recurso à espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS) ³¹.

A confirmação do diagnóstico deverá ser feita com recurso a estudos enzimáticos e moleculares.

Tratamento

a) Princípios gerais do tratamento

O tratamento das doenças hereditárias do metabolismo causadas por défices no catabolismo dos AAE obriga à restrição do seu aporte através da dieta, no sentido de evitar a acumulação de intermediários tóxicos para os órgãos, particularmente o SNC ². Assim, os princípios gerais do tratamento consistem no controlo do aporte de proteína natural, na diminuição do catabolismo proteico e na promoção do anabolismo ¹⁴. Como objectivos mais concretos temos a normalização das concentrações plasmáticas dos AACR e dos seus metabolitos, mantendo o seu aporte adequado bem como de outros nutrientes necessários e fundamentais para um bom desenvolvimento e maturação ^{2,4,5,7,21,28}. Paralelamente, pretende-se prevenir ou minimizar a disfunção cerebral ²², já que há indícios de que o bom controlo metabólico se relaciona favoravelmente com um bom desenvolvimento intelectual ².

b) Recomendações Nutricionais

As várias formas de apresentação da MSUD condicionam estados de gravidade distintos. O diagnóstico atempado e o bom controlo metabólico são cruciais para assegurar um prognóstico favorável. Para tal, o tratamento nutricional assume um papel importante no garante destes objectivos. Assim, como referência, apresentam-se as recomendações nutricionais que poderão servir de guia para a instituição do plano alimentar (Quadro I) ³². É sempre conveniente ter em conta

Quadro I – Recomendações nutricionais para o tratamento da MSUD. Adaptado de *Elsas et Acosta* ³².

		< 6 meses	6-12 meses	1-4 anos	4-7 anos	7-11 anos	11-15 anos	15-19 anos
Energia	kcal.kg ⁻¹ .d ⁻¹ kcal/d	150-95 -	135-80 -	- 1300	- 1700	- 2400	- 2200-2700	- 1800-2100
Proteínas totais	g.kg ⁻¹ .d ⁻¹ g.d ⁻¹	3.0-3.5	2.5-3.0	30	35	40	50-55	50-65
Glicídios	g.d ⁻¹	30-35% VET			50-60% VET			
Lípidos	g.d ⁻¹	50% VET			35% VET			
Leucina	mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	60-100	40-75	40-70	35-63	30-60	30-50	15-40
Isoleucina	mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	30-90	30-90	20-85	20-80	20-30	20-30	10-30
Valina	mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	40-95	30-60	30-85	30-50	25-30	20-30	15-30
Água	mL.kg ⁻¹ .d ⁻¹	135-160	120-145	95	90	75	50-55	50-65

*VET - valor energético total

que as necessidades de cada doente estarão dependentes de diversos factores, entre os quais o genótipo. Deste modo, as necessidades nutricionais poderão estar relativamente afastadas das recomendações apresentadas, sem que tal acarrete prejuízos para o doente, desde que o controlo metabólico e a evolução se mantenham dentro de parâmetros aceitáveis.

De todas as recomendações existentes, são de particular importância as relativas aos AAE. Particularmente, as necessidades em AACR são muito variáveis em função da idade, da taxa de crescimento e do défice enzimático ². Nos recém nascidos portadores da forma clássica da doença, o aporte diário em LEU deverá rondar 80 a 110mg/kg, o que em média traduz cerca de 50 a 60% das necessidades de uma criança normal ⁵. As necessidades em LEU são maiores durante os primeiros 6 meses, estabilizando depois por volta do segundo ou terceiro anos de vida, mantendo-se relativamente estáveis até ao final da primeira década de vida ². No que respeita à VAL e à ISOL, as suas necessidades mínimas diárias são de 200 a 250mg ⁵.

Como já referido antes, a LEU assume a maior importância de todos os AACR, pela sua toxicidade mais marcada ¹², dado que o respectivo ácido α -cetónico (encontrado em equilíbrio isomolar) parece estar na origem das crises encefalopáticas ²². Deste modo, a tolerância do doente, definida como o aporte máximo de LEU que o doente suporta, mantendo simultaneamente um controlo metabólico dentro dos parâmetros desejáveis, será então aferida através do aporte do referido aminoácido. Em termos globais, nas formas clássicas, essa tolerância pode variar entre 300 e 400mg/dia no recém-nascido e entre 500 e 700mg/dia nas restantes idades ^{2,5,28}. Em todo o caso, o aporte correspondente à tolerância do doente não será suficiente para satisfazer as necessidades proteicas totais. Para tal, é necessário recorrer a uma fonte proteica isenta de AACR (mistura de aminoácidos). Nesse sentido, não está completamente definido se as necessidades proteicas da criança serão superiores, tendo por base particularidades na digestão, absorção e utilização dos diversos aminoácidos ³³. É fundamental deixar bem claro que a mistura de aminoácidos é de importância crucial para estes doentes. Todavia, nas dietas demasiado restritivas, existe alguma evidência de que a mistura possa não ter os efeitos desejados nas taxas de cresci-

mento, uma vez que os aminoácidos são largamente oxidados e excretados sob a forma de ureia ^{4,5}. Neste sentido, deve dedicar-se especial atenção à forma como esta mistura de aminoácidos é administrada. Será importante ter em conta o número de tomas diárias (pelo menos três) e a presença de quantidades adequadas de energia sob a forma glicídica e lipídica, bem como de proteína natural. De igual modo, é conveniente tentar encontrar estratégias de melhoria do seu sabor, bem como esta ser ingerida em simultâneo com outros alimentos prescritos no plano alimentar, de modo a permitir que o organismo utilize preferencialmente o azoto para finalidades anabólicas. Ficam como orientação as seguintes recomendações para a administração da mistura de aminoácidos (esta deve ser dada tendo por base a quantidade de aminoácidos/100g de pó):

- 3g.kg⁻¹.dia⁻¹ de aminoácidos até aos 2 anos de idade ²;
- 2g.kg⁻¹.dia⁻¹ de aminoácidos acima dos 2 anos de idade ^{2,28}.

Tais quantidades correspondem a um equivalente proteico da ordem de 2,5g.kg⁻¹.dia⁻¹ e 1,7g.kg⁻¹.dia⁻¹, respectivamente ²⁸. Na idade adulta, com a tolerância à LEU próxima de 10mg.kg⁻¹.dia⁻¹ (7 a 9g de proteína natural), a mistura de aminoácidos pode mesmo representar cerca de 90% do aporte proteico total ³⁴.

c) Tratamento na fase aguda

Com o intuito de proteger o cérebro de danos permanentes, o tratamento na fase aguda, deve consistir na pronta eliminação dos metabolitos tóxicos ⁷, combatendo o catabolismo e promovendo o anabolismo ¹⁶. A ausência de intervenção precoce e eficaz irá seguramente conduzir a danos cerebrais irreversíveis ou mesmo à morte ³⁰. Esta eliminação dos metabolitos pode ser concretizada através da depuração exógena (exsanguíneo transfusão prolongada, diálise peritoneal, hemodifusão, hemodifusão intermitente, hemofiltração) e/ou endógena, induzindo o anabolismo, com início imediato de nutrição entérica rica em glicídios, lípidos e com uma fórmula isenta de AACR ou introduzindo um suporte nutricional parentérico ³⁵⁻³⁷. No entanto, convém referir que, muitas vezes, o suporte nutricional, seja entérico ou parentérico, mesmo em combinação com insulino-terapia, revela-se muito lento na normalização dos valores dos AACR plasmáticos, o que determina que sejam privilegiadas as medidas de depuração

exógena^{7,35}. A urgência da intervenção é máxima dado que a duração da manutenção de valores sistematicamente superiores a $1.000\mu\text{mol/L}$ se correlaciona positivamente com um impacto negativo no desenvolvimento intelectual^{26,38,39}. A criança terá indicação para a realização de uma depuração exógena sempre que se verifique sintomatologia neurológica grave, deterioração clínica, concentrações de LEU superiores a $1.500\mu\text{mol/L}$, intolerância à nutrição entérica ou diminuição das concentrações de LEU inferior a $500\mu\text{mol/L}$ nas primeiras 24 horas de dieta.

A diálise peritoneal foi inicialmente usada em 1969, com melhorias significativas do estado neurológico em algumas horas. No entanto, embora relativamente simples de implementar, não se demonstra tão eficaz na remoção dos metabolitos tóxicos acumulados comparativamente a outros métodos como a hemofiltração contínua². Mais ainda, convém ter em conta que pode agravar o grau de intolerância gastrointestinal³⁵. A hemodiálise intermitente é mais difícil de implementar em recém-nascidos estando por vezes associada a hipotensão e aumento do edema cerebral³⁵. A hemodiafiltração também apresenta efeitos laterais, nomeadamente a sépsis, derivada de infecções de cateter, a hipotensão se não houver controlo do balanço hídrico e o défice em AAE³⁵. A escolha da técnica vai depender também da disponibilidade e experiência de cada centro de tratamento². A velocidade de descida da LEU deve exceder $750\mu\text{mol/L}$ a cada 24 horas, permitindo atingir uma concentração final de LEU inferior a $400\mu\text{mol/L}$, cerca de 2 a 4 dias após o diagnóstico¹⁴.

A combinação dos métodos dialíticos e da nutrição entérica parece oferecer largas vantagens, na medida em que garante uma descida rápida e eficaz das concentrações de LEU^{40,41}. No entanto, para tal é necessário garantir óptimas taxas de fluxo sanguíneo para que a técnica possa ser levada a cabo⁴⁰.

Apesar de tudo, desde que o grau de intoxicação não seja muito elevado¹⁵, a escolha pela promoção do anabolismo dos AACR em excesso deve ser a medida de eleição^{35,42}, permitindo evitar os custos e os riscos associados às medidas de depuração¹⁵. Para tal será necessária a detecção precoce da doença, para que o tratamento possa ser iniciado numa fase assintomática, permitindo uma descida gradual da LEU em 2 a 3 dias²⁷. A nutrição entérica contínua deve ser composta por uma mistura de aminoácidos isenta de AACR, acrescida de uma fonte glicídica e lipídica e com uma concentração final entre $0,7-0,9\text{kcal/mL}$. Esta deve ser iniciada a um débito de 5mL/h durante 6 horas, aumentando 5mL cada 6 horas, o que permitirá um aporte de cerca de 300mL nas primeiras 24 horas. Os suplementos de VAL e ISOL serão administrados 24 a 48 horas após o início do suporte nutricional, uma vez que os seus níveis plasmáticos podem baixar em demasia². Assim, para evitar que se tornem limitativos para a síntese proteica⁵, deve recorrer-se a uma suplementação de cada um na ordem dos 80 a $120\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$ ¹⁴, podendo resultar em valores em torno de 300 a $400\text{mg}/\text{dia}$ ⁵. Por outro lado, convém evitar desequilíbrios plasmáticos na relação LEU/ISOL, os quais se parecem relacionar com alterações dermatológicas². Quando a relação entre a LEU e a ISOL é demasiado elevada, a resposta ao tratamento revela-se menos efectiva. Concomitantemente, elevando as concentrações de ISOL e

também de VAL, será mais fácil normalizar as concentrações de LEU² quando se está com restrição de proteína e de LEU.

Em alternativa à nutrição entérica, a via parentérica pode constituir uma opção para doentes com descompensações moderadas e algum estado de anorexia, ou mesmo em situações mais graves, em combinação com outras estratégias². A nutrição parentérica é normalmente constituída por uma solução de AA isenta de AACR, associada a soluções de glicose (8 a $15\text{mg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{m}^{-1}$), lípidos ($2,5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$), electrólitos e vitaminas. A carga hídrica deverá ser calculada na base de 130 a $160\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$. É aconselhada a monitorização das glicemias, que se pretende estejam entre 100 a 130mg/dL , sendo que para tal poderá ser necessário o recurso à insulina nas doses de $0,1\text{IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. A administração de largas doses de glicose com a associação da terapêutica insulínica parece ter efeitos favoráveis na estimulação do anabolismo e na normalização das concentrações de LEU².

d) Tratamento a longo prazo

O controlo metabólico é um dos principais objectivos no tratamento a longo prazo. É fundamental otimizar a utilização proteica de modo a garantir um bom crescimento e maturação. A concretização destes objectivos irá depender da, já referida, tolerância do doente o que, em última instância, terá relação com o genótipo do mesmo⁴. As formas intermédias devem ser tratadas do mesmo modo que as clássicas, embora nos indivíduos com razoável actividade enzimática residual possa bastar uma restrição proteica, nos momentos de maior *stress* metabólico². Para além das variações interindividuais, temos também relações intraindividuais relacionadas com factores como a taxa de crescimento, o estado de saúde e as dificuldades encontradas no processo de alimentação⁴.

O aporte proteico destes doentes deve maioritariamente ser feito através de uma mistura de aminoácidos isenta de AACR, na quantidade mínima de, como já citado, $2\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$ em aminoácidos. O papel assumido pelas misturas de aminoácidos é bem mais importante do que apenas prevenir ou minimizar as deficiências em aminoácidos essenciais. A entrada de LEU no cérebro e noutros órgãos é mediada por um transportador comum de aminoácidos neutros (L1-NAA-t). Este transportador é inespecífico permitindo a passagem da fenilalanina, triptofano, LEU, metionina, ISOL, tirosina, histidina, VAL e treonina para o meio cerebral³⁰. A LEU possui uma elevada afinidade para este transportador pelo que, quando as suas concentrações se encontram elevadas, poderemos assistir a um défice central de outros aminoácidos que partilham o mesmo transportador³⁰. Nomeadamente, a relação LEU/tirosina muito elevada parece relacionar-se com a distonia por vezes observada na síndrome neurológica aguda de alguns doentes com MSUD. Para esta situação, podem concorrer factores como a baixa afinidade da tirosina para o referido transportador, ou mesmo a sua baixa disponibilidade nas fórmulas das misturas de aminoácidos devido à sua baixa solubilidade³⁰. Assim, neurotransmissores que derivem da TIR, triptofano e histidina podem ser afectados com alterações no transporte dos aminoácidos³⁰.

A forma de apresentação clássica da mistura de aminoácidos é em pó. Já se encontram disponíveis, noutros países euro-

peus, outras formas de apresentação, nomeadamente em saquetas. Estas novas formas de apresentação têm boa aceitação pelos doentes, favorecendo a sua adesão continuada à dieta. Segundo Hallam *et al.*, nos doentes que cumpram as quantidades prescritas da mistura de aminoácidos será de esperar um aumento da tolerância à LEU⁴³. Paralelamente, embora neste estudo, o número de doentes tenha sido reduzido, é de realçar uma melhoria nas concentrações de vitamina B₁₂. Tal poder-se-á justificar pela presença de micronutrientes (vitaminas e minerais) nestas novas formas de apresentação da mistura ou por alguma má adesão à dieta prescrita com a tradicional mistura de aminoácidos⁴³. De notar que se verificou ainda uma manutenção das concentrações de hemoglobina bem como de ácido fólico a nível eritrocitário⁴³.

As proteínas naturais poderão ser contabilizadas de acordo com a tolerância verificada em cada situação, de modo a permitir a manutenção dos valores analíticos desejáveis, tentando igualmente assegurar as necessidades indispensáveis à realização da síntese proteica. Em situações onde a forma da doença o permita, a tolerância poderá ser tal que o aporte de proteínas naturais poderá chegar para atingir as necessidades sem acarretar descontrolo metabólico, embora raramente⁴.

Inicialmente, o aporte em proteínas naturais é feito através do aleitamento materno ou de um leite ou fórmula adaptados⁵. Na prática, este último é normalmente adicionado à mistura de aminoácidos, numa quantidade variável de acordo com a tolerância do doente¹⁴. Esta abordagem é bastante importante, na perspectiva de garantir uma melhoria do anabolismo, uma vez que as misturas de aminoácidos não são utilizadas com a mesma eficácia pelo organismo, comparativamente a leites ou fórmulas com proteína intacta³³. No que respeita ao aleitamento materno, embora este seja mais frequentemente utilizado na fenilcetonúria, não devemos esquecer que ele terá o maior interesse para estes doentes. Assim, sugere-se a administração, em biberão, da mistura de aminoácidos com os restantes suplementos energéticos isentos de proteína, seguida da colocação do bebé ao peito. Com a variação do volume do biberão inicial, poder-se-á controlar o aporte proteico proveniente do leite materno, por variação do volume ingerido por parte da criança. Tendo em conta a gravidade da doença, alguns clínicos poderão ter receio em sugerir o aleitamento materno a estas crianças. No entanto, existem descrições de sucesso a este nível, pelo que se recomenda tentar, ainda que para tal seja necessário retirar o leite materno com bomba, juntando-o à mistura de aminoácidos⁴⁴. Todavia, esta será sempre uma alternativa de recurso.

Posteriormente, a diversificação segue as regras gerais para as crianças sem patologia, embora haja necessidade de restringir os alimentos ricos em proteínas como, os alimentos de origem animal, as leguminosas secas e os frutos secos⁵. Para otimizar o controlo metabólico da doença é conveniente utilizar uma tabela de partes em LEU, a qual permite catalogar os pesos dos alimentos, tais como, vegetais e fruta segundo os seus teores numa quantidade fixa do referido aminoácido. Na referida tabela, uma parte de LEU corresponde ao peso do alimento que fornece 50mg de LEU. Deste modo, assegura-se maior facilidade, variedade e compreensão na execução da dieta. A introdução gradual de alimentos hipoproteicos espe-

ciais [comparticipados a 100% pelo Ministério da Saúde, Despacho N.º 25822/2005 (2ª série) de 15 de Dezembro de 2005] facilitará ainda mais a exequibilidade do plano alimentar, bem como a concretização das necessidades energéticas.

A fracção correspondente aos glícidos e lípidos é administrada de acordo com as proporções recomendadas para crianças sem patologia²⁸. No entanto, será sempre importante assegurar que o aporte permite a correcta utilização dos aminoácidos administrados, ou seja, o seu encaminhamento para processos de síntese⁴⁵.

O transplante hepático tem sido realizado em alguns doentes^{34,45,46} permitindo a liberalização da dieta e evitando o surgimento de descompensações metabólicas mesmo durante as intercorrências infecciosas^{5,45,47}. Esta abordagem terapêutica permite manter concentrações estáveis de AACR, embora sempre ligeiramente aumentadas na medida em que o músculo e o rim continuam a não conseguir realizar a sua oxidação^{45,47}. Mesmo assim, é de referir que o fígado transplantado poderá oxidar cerca de 90% dos AACR¹⁹. As concentrações de alo-isoleucina também não normalizam, mantendo-se bastante elevadas⁴⁵.

A gravidez na MSUD é um assunto pouco explorado², estando descritos poucos casos de sucesso^{48,49}. Desconhecem-se os efeitos potencialmente tóxicos dos AACR para o feto⁴⁹. Nesse sentido é desejável manter as concentrações maternas de AACR próximo dos intervalos da normalidade, nomeadamente entre 100 e 300µmol/L⁴⁹. De notar que a tolerância à LEU parece aumentar após a 21ª/22ª semana de gestação, de 350 para 2.100mg/dia, devido à eventual maior capacidade de metabolismo fetal e à maior taxa de síntese proteica⁴⁹. De notar que será sempre necessário aumentar o aporte de aminoácidos provenientes da mistura de modo a manter as concentrações de AACR normais⁴⁹. A administração de carnitina (50mg.kg⁻¹.dia⁻¹) poderá ser necessária para manter os seus níveis séricos normais². Tudo indica que os obstáculos ao cumprimento da dieta nestas mulheres não sejam tão grandes como nas mulheres com fenilcetonúria. Tal prende-se com o facto de não existirem adultos que não estejam a cumprir o tratamento nutricional, não sendo, como tal, necessária a árdua tarefa de retomar a dieta⁴⁹. Apesar de todo este quadro aparentemente favorável, é necessária uma monitorização constante de modo a evitar a descompensação da mãe no período pós parto, motivada pelo aporte proteico excessivo do final da gravidez^{2,49}.

e) Descompensações metabólicas

O tratamento inicial da MSUD, nomeadamente a dieta restrita em proteínas, permite alcançar uma evolução favorável dos doentes no período neonatal, garantindo o crescimento e o desenvolvimento adequados com uma baixa taxa de hospitalizações³⁰. No entanto, mesmo nos indivíduos bem controlados podem surgir descompensações metabólicas. Estas são mediadas por processos de toxicidade promovidos pela LEU, com um impacto negativo no coeficiente de inteligência dos indivíduos, principalmente durante os primeiros cinco anos de idade. Este excesso do aminoácido poderá ter uma origem exógena ou endógena. No primeiro caso, as concentrações plasmáticas elevadas ficam a dever-se a erros alimentares,

realçando-se por isso a importância do tratamento nutricional correcto e adequado. Na segunda situação, as elevações nas concentrações de LEU e dos restantes AACR ficam a dever-se ao catabolismo dos tecidos nobres do organismo. Quando os doentes se encontram em balanço azotado positivo, os AACR libertados pelos tecidos são facilmente reutilizados na regeneração celular. Para que tal aconteça, deverá verificar-se uma total disponibilidade energética e proteica para que o metabolismo proteico e os seus processos de síntese se possam processar em pleno. A monitorização frequente do peso e da estatura serão bons indicadores de deficiência energética e proteica.

No entanto, mesmo com os aportes energético e proteico assegurados, outros factores podem desencadear a descompensação metabólica. Entre eles, infecções, vacinas, jejum, anorexia, vômitos, diarreia, anestesia e cirurgia. Em todas estas situações será importante monitorizar sinais de apatia, sonolência, perda de apetite, alterações do comportamento e de equilíbrio. A presença de cetonúria, como indicador catabólico, será uma pista importante para se providenciar medidas de urgência. Tais medidas, tendo em vista a correcção da descompensação, passam por reforçar o aporte glicídico e lipídico, restringindo ou interrompendo (temporariamente durante 24 a 48 horas) a ingestão de alimentos com proteínas naturais, mantendo a mistura de aminoácidos isenta de AACR. A manutenção da mistura é importante como garantia do aporte de outros aminoácidos neutros como o triptofano, a tirosina, a metionina e a fenilalanina. Há evidência de que se verifique uma relação inversa entre as concentrações plasmáticas destes AA e as de LEU. Deste modo, a manutenção da referida mistura permitirá que não chegue ao cérebro LEU em excesso, nem haja falta de outros aminoácidos, assegurando-se assim os processos de síntese, evitando o agravamento da disfunção neurológica¹³.

De acordo com a gravidade da descompensação, poder-se-á adoptar uma dieta de semi-urgência ou uma dieta de urgência. Um estado de pirexia poderá, por si só, motivar a instituição de uma **dieta de semi-urgência**, sendo esta caracterizada pela restrição do aporte de proteínas naturais para metade, providenciando as refeições de modo mais frequente (cada 2 a 4 horas), retomando a dieta habitual após 2 a 3 dias em caso de boa evolução. A **dieta de urgência** é normalmente instituída sempre que necessário e aquando de uma hospitalização suscitada por anorexia grave ou vômitos, com deterioração clínica. Nestes casos, o aporte proteico é nulo (por um máximo de 48 horas), elegendo-se inicialmente a nutrição entérica a débito contínuo, embora possa ser necessário recorrer à nutrição parentérica. A fluidoterapia com glicose a 10 a 12% constitui mesmo uma mais valia para o controlo hidroelectrolítico do doente.

Nos doentes nos quais se verifica uma resposta favorável à administração de tiamina será de esperar um melhor prognóstico^{19,21,50}, com um tratamento menos restritivo.

f) Monitorização do tratamento

A periodicidade do seguimento preconizado é, no que respeita a consultas:

- semanal até aos 2 meses;

- mensal dos 2 aos 24 meses;
- trimestral nas restantes idades.

No entanto, pode preconizar-se um seguimento semanal até ao ano de vida², assim haja possibilidade para tal. O tratamento a longo prazo, ou de manutenção, terá como objectivo primordial a manutenção das concentrações plasmáticas dos AACR o mais próximo possível da normalidade. Assim, os valores desejáveis são os seguintes:

- LEU: 80-200 $\mu\text{mol/L}$ ³⁹;
- ISOL: 40-90 $\mu\text{mol/L}$;
- VAL: 200-425 $\mu\text{mol/L}$ ⁵.

A relação linear entre as concentrações plasmáticas dos AACR e os respectivos ácidos α -cetónicos é suficientemente boa, pelo que a monitorização é usualmente feita através dos primeiros.

Os doseamentos dos AACR devem ser realizados com uma periodicidade:

- semanal até ao ano de idade;
- quinzenal até aos 3 anos de idade;
- mensal, após os 3 anos de idade, embora a sua frequência possa aumentar em caso de intercorrência infecciosa.

Estes doseamentos constituem a base fundamental da monitorização do tratamento. No entanto, outros parâmetros são igualmente de importância primordial: hemograma, proteínas totais, albumina, ferritina, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Estes devem ser monitorizados com uma periodicidade:

- semanal no primeiro mês;
- trimestral até ao ano de idade;
- semestral, após o ano de idade.

Anualmente, devem ser doseados o IGF1, a pré-albumina, as imunoglobulinas, o zinco, o selénio, as vitaminas lipossolúveis, o ácido fólico e a vitamina B₁₂. A densitometria óssea deverá ser prática corrente a partir dos 6 anos, no sentido de aferir a evolução no ganho de densidade mineral óssea.

A composição corporal, avaliada por bioimpedância eléctrica tetrapolar⁵¹, será igualmente útil para monitorizar a evolução destes doentes, tendo para tal atenção às suas condições de preparação e realização⁵². O ângulo de fase é um dos parâmetros indicadores do estado nutricional ao qual dedicamos maior atenção, sendo de esperar uma evolução favorável com o crescimento⁵³.

Finalmente, é fundamental a realização do exame neurológico e a avaliação de desenvolvimento psicomotor nas idades chave.

Conclusão

A MSUD é uma doença hereditária do metabolismo dos AACR que, se não diagnosticada e tratada atempadamente, pode levar ao coma e morte. Os AACR são AAE pelo que têm de ser fornecidos pela alimentação diária sob pena de, apenas pela falta de um deles, os processos de síntese proteica fica-

rem comprometidos. Por outro lado, se administrados em excesso originam descompensações agudas graves pelo que, o equilíbrio no seu aporte será a chave para o sucesso do tratamento. Apesar do defeito no complexo enzimático ser extensível a todos os tecidos, o cérebro parece particularmente vulnerável a concentrações elevadas de AACR, particularmente da LEU e do seu respectivo A- α -CCR, embora os mecanismos justificativos para tal ainda não se encontrarem bem esclarecidos. Os diferentes factores causadores de descompensação e a susceptibilidade elevada dos doentes às descompensações, exigem uma dedicação extrema, de modo a ser possível atingir um bom controlo metabólico.

Consenso aprovado pela Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas em Janeiro de 2007.

Grupo de Trabalho:

Júlio César Rocha, Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto.

Esmeralda Martins, Hospital Especializado de Crianças Maria Pia, Porto.

Aguinaldo Cabral, Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas.

Manuela Ferreira de Almeida, Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto.

Referências

1. Menkes JH, Hurst PL, Craig JM. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics* 1954;14:462-7.
2. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p1971-2005.
3. Snyderman SE, Norton PM, Roitman E, Holt LE Jr. Maple syrup urine disease, with particular reference to dietotherapy. *Pediatrics* 1964;34:454-72.
4. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2000. p195-212.
5. Wendel U, Ogier de Baulny H. Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p245-62.
6. Nellis MM, Kasinski A, Carlson M, Allen R, Schaefer AM, Schwartz EM, et al. Relationship of causative genetic mutations in maple syrup urine disease with their clinical expression. *Mol Genet Metab* 2003; 80:189-95.
7. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatol* 2002;7:65-74.
8. Harris RA, Joshi M, Jeoung NH. Mechanisms responsible for regulation of branched-chain amino acid catabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:391-6.
9. Sgaravatti AM, Rosa RB, Schuck PF, Ribeiro CA, Wannmacher CM, Wyse AT, et al. Inhibition of brain energy metabolism by the alpha-keto acids accumulating in maple syrup urine disease. *Biochim Biophys Acta* 2003;1639:232-8.
10. Zielke HR, Zielke CL, Baab PJ, Collins RM. Large neutral amino acids auto exchange when infused by microdialysis into the rat brain: implication for maple syrup urine disease and phenylketonuria. *Neurochem Int* 2002;40:347-54.
11. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Lazarow A, et al. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. *J Nutr* 2005;135:S1531-8.
12. Kasinski A, Doering CB, Danner DJ. Leucine toxicity in a neuronal cell model with inhibited branched chain amino acid catabolism. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;122:180-7.
13. Wajner M, Coelho DM, Barschak AG, Araujo PR, Pires RF, Lulhier FL, et al. Reduction of large neutral amino acid concentrations in plasma and CSF of patients with maple syrup urine disease during crises. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:505-12.
14. Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005;135:S1565-70.
15. Simon E, Fingerhut R, Baumkotter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:532-7.
16. Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Tavares de Almeida I, Silveira C. Doenças dos aminoácidos de cadeia ramificada. *Acta Med Port* 1998;11:659-65.
17. Henneke M, Flaschker N, Helbling C, Muller M, Schadowaldt P, Gartner J, et al. Identification of twelve novel mutations in patients with classic and variant forms of maple syrup urine disease. *Hum Mutat* 2003;22:417.
18. Ben-Omran TI, Blaser S, Phillips H, Callahan J, Feigenbaum A. Atypical phenotype in a boy with a maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:195-200.
19. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr* 2006;136:S243-9.
20. Chuang JL, Wynn RM, Moss CC, Song JL, Li J, Awad N, et al. Structural and biochemical basis for novel mutations in homozygous Israeli maple syrup urine disease patients: a proposed mechanism for the thiamin-responsive phenotype. *J Biol Chem* 2004;279:17792-800.
21. Prasad C, Dalton L, Levy H. Role of diet therapy in management of hereditary metabolic diseases. *Nutr Res* 1998;18:391-402.
22. Schonberger S, Schweiger B, Schwahn B, Schwarz M, Wendel U. Dismyelination in the brain of adolescents and young adults with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab* 2004;82:69-75.
23. Chuang DT. Maple syrup urine disease: it has come a long way. *J Pediatr* 1998;132:S17-23.
24. Clow CL, Reade TM, Scriver CR. Outcome of early and long-term management of classical maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1981; 68:856-62.
25. Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JA, Berry GT, Heidenreich R, et al. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991;119:46-50.
26. Snyderman SE. Treatment outcome of maple syrup urine disease. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30:417-24.
27. Heldt K, Schwahn B, Marquardt I, Grotzke M, Wendel U. Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. *Mol Genet Metab* 2005;84:313-6.
28. Thompson S. Protocol for the use of MSUD Maxamaid in the Dietary Management of Maple Syrup Urine Disease. *The Children's Hospital at Westmead Sydney* 2003.
29. Schadowaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease. *Clin Chem* 1999;45:1734-40.

30. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002;109:999-1008.
31. Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, *et al.* Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Pediatr Port* 2006;37:186-91.
32. Elsas II LJ, Acosta PB. Nutritional support of inherited metabolic disease. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p1003-56.
33. Gropper SS, Gropper DM, Acosta PB. Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:143-50.
34. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G, *et al.* Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant* 2006;6:557-64.
35. Jouvét P, Jugie M, Rabier D, Desgres J, Hubert P, Saudubray JM, *et al.* Combined nutritional support and continuous extracorporeal removal therapy in the severe acute phase of maple syrup urine disease. *Intensive Care Med* 2001;27:1798-806.
36. Jouvét P, Poggi F, Rabier D, Michel JL, Hubert P, Sposito M, *et al.* Continuous venovenous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:463-72.
37. Jouvét P, Poggi F, Saudubray JM. Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol* 1995;9:127.
38. Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1993;152:144-7.
39. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res* 2006;59:17-20.
40. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:910-8.
41. Puliyanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJ. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol* 2002;17:239-42.
42. Parini R, Sereni LP, Bagozzi DC, Corbetta C, Rabier D, Narcy C, *et al.* Nasogastric drip feeding as the only treatment of neonatal maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1993;92:280-3.
43. Hallam P, Lilburn M, Lee PJ. A new protein substitute for adolescents and adults with maple syrup urine disease (MSUD). *J Inherit Metab Dis* 2005;28:665-72.
44. MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani AA, *et al.* Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:299-303.
45. Bodner-Leidecker A, Wendel U, Saudubray JM, Schadewaldt P. Branched-chain L-amino acid metabolism in classical maple syrup urine disease after orthotopic liver transplantation. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:805-18.
46. Netter JC, Cossarizza G, Narcy C, Hubert P, Ogier H, Revillon Y, *et al.* Mid-term outcome of 2 cases with maple syrup urine disease: role of liver transplantation in the treatment. *Arch Pediatr* 1994;1:730-4.
47. Wendel U, Saudubray JM, Bodner A, Schadewaldt P. Liver transplantation in maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 2:S60-4.
48. Van Calcar SC, Harding CO, Davidson SR, Barness LA, Wolff JA. Case reports of successful pregnancy in women with maple syrup urine disease and propionic acidemia. *Am J Med Genet* 1992;44:641-6.
49. Grunewald S, Hinrichs F, Wendel U. Pregnancy in a woman with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:89-94.
50. Scriver CR, Mackenzie S, Clow CL, Delvin E. Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. *Lancet* 1971;1:310-2.
51. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, *et al.* Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226-43.
52. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, *et al.* Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23:1430-53.
53. Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg* 2000;35:1035-9.