Source text:

1. Case Presentation

A 5-year-old boy presented with complaints of fever, vomiting, poor feeding, and lethargy for the first time at the age of 11 months. We observed that the patient had pallor and tachypnea and was drowsy. Further evaluation suggested high anion-gap metabolic acidosis with ketonuria (urine ketones 3+) and normal electrolyte, blood sugar (94 mg/dL), vitamin B12, and homocysteine levels. Plasma ammonia and plasma lactate were 118 units and 2.9 units, respectively. Transcranial magnetic stimulation results were normal, but gas chromatography mass spectrometry analysis of urine revealed elevated 3-OH propionic acid [12.39 retention time (RT)] and methyl malonic acid levels [16.92 RT, Suppl Figure 1, in Supplementary Material available online at https://doi.org/10.1155/2017/8984951]. Since then, the patient was on a low-protein diet and carnitine, biotin, thiamine, and vitamin B12 injections. The child was thereafter admitted to the hospital on seven occasions with acute decompensation and managed as per protocol. Mutational analysis for methylmalonic acidemia (MMA) showed a single heterozygous missense variant c.976 A>G (p.Arg326Gly) in exon 5 of the *MUT* gene (genomic coordinates: chr 6: 49421405): a variant of uncertain significance. Chromosomal microarray analysis did not reveal any major deletion or duplication that could disrupt the gene. Since exon 3 and exon 6 were not adequately covered by next generation sequencing (NGS), further evaluation by Sanger sequencing for targeted exons was performed, and a second mutation in exon 3 c.753 G>A (p.=) was identified. The variants were predicted as damaging by the SIFT database (Suppl data) and as deleterious by Polyphen-2 and MutationTaster, but they were absent in the ExAC database. Brain magnetic resonance image of the patient (from the age of four years) showed multifocal cystic encephalomalacic changes with surrounding gliosis in deep white matter predominantly in frontoparietal regions (Figure 1). During the latest admission of the patient to the hospital, we observed fresh neurological findings in the form of perioral tremors, generalized hypertonia, and generalized dystonia with clonus with exaggerated deep tendon reflexes. The patient was treated with intravenous dextrose and sodium bicarbonate and was continued on carnitine and vitamin B12 injections. Plasma ammonia and plasma lactate were 18 units and 4.9 units, respectively. Brain magnetic resonance image of the patient revealed bilateral basal ganglia hyperintensities, suggestive of metabolic stroke. After the subsidence of acute crisis, he was discharged on carnitine vitamin B12 injections, and trihexyphenidyl. His parents were counseled regarding the prognosis and for prenatal diagnosis for subsequent pregnancies.

Translated text

2. Apresentação de Caso

Um menino de 5 anos de idade apresentou queixas de febre, vômito, má alimentação e letargia pela primeira vez aos 11 meses de idade. Observamos que o paciente apresentava palidez e taquipneia e estava sonolento. Avaliações posteriores sugeriram: alta acidose metabólica do gap aniônico com cetonúria (urina cetonas 3+) e eletrólito normal; açúcar no sangue (94mg/dL), vitamina B12 e níveis de homocisteína. A amônia e o lactato plasmáticos foram de, respectivamente, 118 unidades e 2,9 unidades. Os resultados da estimulação magnética transcraniana foram normais, mas a análise por espectrometria de massa por cromatografia gasosa na urina revelou níveis elevados de ácido 3-OH propiônico [12,39 tempo de retenção (RT)] e níveis de ácido metil malônico [16,92 RT; Figura Complementar 1, no Material Complementar disponível on-line em https: //doi.org/10.1155/2017/8984951]. Desde então, o paciente estava em uma dieta pobre em proteínas e injeções de carnitina, biotina, tiamina e vitamina B12. A criança foi internada em sete ocasiões com descompensação aguda e tratada de acordo com o protocolo. A análise mutacional para acidemia metilmalônica (MMA) mostrou uma única variante missense heterozigótica c.976 A> G (p.Arg326Gly), no exon 5 do gene MUT (coordenadas genômicas: chr 6: 49421405): uma variante de significado incerto. A análise cromossômica dos microarranjos não revelou nenhuma deleção ou duplicação importante que pudesse interromper o gene. Como o exon 3 e o exon 6 não foram adequadamente cobertos pelo sequenciamento de próxima geração (NGS), foi realizada uma avaliação adicional pelo sequenciamento de *Sanger* para os exons alvo e uma segunda mutação no exon 3 c.753 G> A (p. =) foi identificada. As variantes foram previstas como prejudiciais pelo banco de dados SIFT (dados complementares) e deletérias pelo Polyphen-2 e pelo MutationTaster, mas estavam ausentes no banco de dados ExAC. A imagem de ressonância magnética cerebral do paciente (a partir dos quatro anos) mostrou alterações encefalomalácticas císticas multifocais com gliose circundante na substância branca profunda predominantemente nas regiões frontoparietais (Figura 1). Durante a última internação do paciente no hospital, observamos novos achados neurológicos na forma de tremores periorais, hipertonia generalizada e distonia generalizada, com clone e reflexos exagerados no tendão profundo. O paciente foi tratado com dextrose

intravenosa e bicarbonato de sódio e continuou com injeções de carnitina e vitamina B12. A amônia e o lactato plasmáticos foram de 18 unidades e 4,9 unidades, respectivamente. A ressonância magnética cerebral do paciente revelou hiperintensidades bilaterais dos gânglios basais, sugestivas de acidente vascular cerebral metabólico. Após a crise aguda, ele recebeu alta com injeções de carnitina, vitamina B12 e trihexifenidil. Seus pais foram orientados quanto ao prognóstico e ao diagnóstico pré-natal para gestações subsequentes.