

Bakteriyel Menenjitte Birlikte Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı

Maple Syrup Urine Disease Presenting with Bacterial Meningitis

Şit UÇAR, Tahsin ERTAŞ, Mustafa VARMA, Nasuh Kemal ACAR, Salih GÜNEŞ, İbrahim Halil BAYSAL

OSM Ortadoğu Hastanesi, Pediatri Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye



ÖZET

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, valin, lösin, izolosin ve onların ilgili ketoasitlerinin vücut sıvılarında yüksek miktarda birikmesinin neden olduğu, nadir görülen, dallı zincirli aminoasitlerin katabolizma bozukluğudur. Toksik metabolik bileşenler lösin ve ketoasitlerdir. Lösin ve alfa ketoizokaproik asit seviyelerindeki akut yükselmeler, metabolik ensefalopati ve yaşamı tehdit eden beyin ödemiye neden olur. Klinik, metabolik defektin şiddetine bağlı olarak değişir. Neonatal form, yaşamın ilk haftasında yaşamı tehdit eden hastalık olarak ortaya çıkar. İnfanitil veya geç başlangıçlı formu, büyüme geriliği, gelişme geriliği ve diğer nörolojik bulgularla daha sinsi seyirlidir. Burada menenjit ve akut ensefalopatik kriz ile başvuran, akçaağaç şurubu idrar hastalığı olan 12 günlük hastayı sunduk.

Anahtar Sözcükler: Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, Akut, Ensefalopati, Metabolik, Yenidoğan

ABSTRACT

Maple syrup urine disease is a rare disorder of the catabolism of branched chain amino acids causing elevated quantities of leucine, isoleucine and valine and their respective ketoacids to accumulate in body fluids. The toxic metabolic components are leucine and the ketoacids. Acute elevations of leucine and alpha-ketoisocaproic acid cause metabolic encephalopathy and life-threatening brain edema. The clinical picture varies according to the severity of the metabolic defect. The neonatal form presents in the first week of life with life-threatening illness. The infantile or late-onset form has a more insidious presentation with failure to thrive, developmental delay, and other neurological features. Herein we report a 12-day-old patient with maple syrup urine disease who presented with acute encephalopathic crisis and meningitis.

Key Words: Maple syrup urine disease, Acquired, Encephalopathy, Metabolic, Newborn

GİRİŞ

Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (Maple Syrup Urine Disease: MSUD), dallı zincirli aminoasitlerin (DZAA) katabolik yolundaki enzim eksikliğine ikincil gelişen, otozomal resesif bir aminoasidopatidir. Tedavi edilmeyen süt çocuklarında valin, lösin, izölösin aminoasitleri ve onlarla ilgili ketoasitlerin birikimi, ensefalopatiye ve ilerleyici nörodejenerasyona yol açar. Klasik ve intermittan form olarak sınıflandırılır (1,2).

Klasik MSUD hastasının klinik durumu, yaygın enfeksiyonlar ve yaralanmalara bağlı olarak metabolik kriz sonucu herhangi bir yaşta hızla bozulabilir. Bu biyokimyasal bozukluğun etkin yönetimi, destek tedavisi ve beslenme yönetimi ile mümkündür. Ayrıca plazma aminoasit konsantrasyonlarını ve serum osmolaritesini etkileyen çeşitli değişkenlerin kontrolünü gerektirir (3).

Bu makalede, bakteriyel menenjit kliniğinde başvuran, menenjit tedavisi ile ensefalopati tablosu düzelmeyen ve MSUD tanısı konulan olgu, nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunuldu.

OLGU

Ateş, kusma, emmeme, baygınlık, havale geçirme şikayetleri ile başvuran 12 günlük erkek hastanın, öyküsünden amca çocukları olan anne babanın üçüncü çocuğu olarak, miadında, 2700 gr, sezeryan ile, hastanede doğduğu, perinatal probleminin olmadığı ve bir kardeşinin mental motor retarde olduğu öğrenildi. Muayenesinde genel durumu kötü, bilinci kapalı, vücut sıcaklığı 37.8°C, solunum sayısı 80/dk idi. Apmesi ve solunum yetersiz-

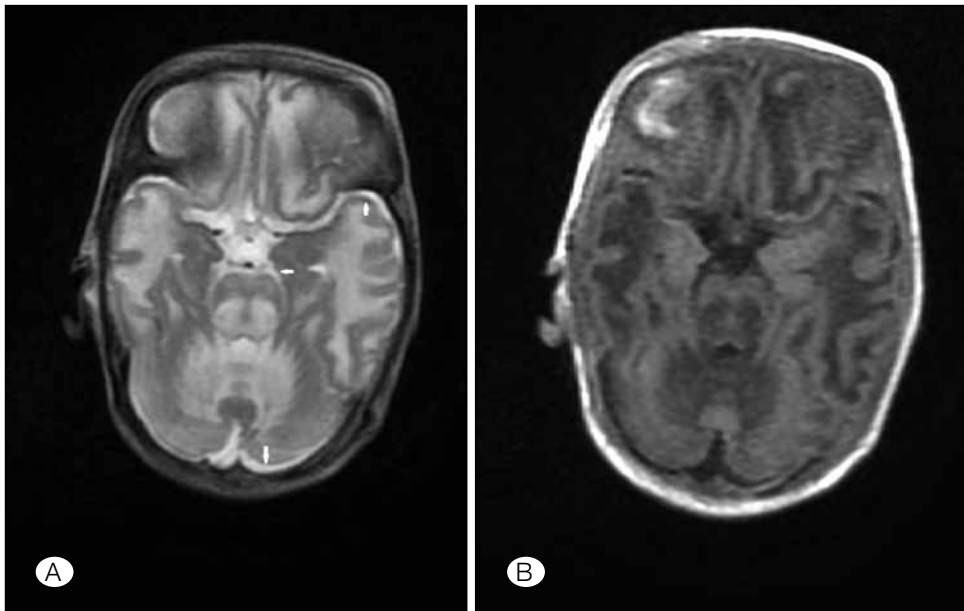
liği bulguları vardı. Nabızı 160/dk, ön fontaneli 3x2cm bombe ve pulsatil, cilt ve skleralar ikterik bulundu. Diğer sistem muayenelerinde patoloji yoktu. Muayene esnasında jeneralize tonik nöbetleri izlendi. Takipleri esnasında tam olarak açıklanamayan bir kokunun küvöz içini kapladığı gözlemlendi.

Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımında hemogloblin 14.4 g/dL, lökosit sayısı $18.4 \times 10^3 / \text{mm}^3$, trombosit sayısı $413 \times 10^3 / \text{mm}^3$; periferik yaymasında %80 parçalı, immatür / total oranında artış, toksik granülasyon; kan gazlarında metabolik asidoz tespit edildi. Akciğer grafisinde özellik yoktu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, amilaz, lipaz, kalsiyum ve diğer elektrolit düzeyleri normal idi. İndirekt bilirübin değeri 15.2 mg/dL bulundu ve fototerapi verildi. C-reaktif protein düzeyi 24 mg/dL bulundu. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda şeker 14 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 87 mg/dL, protein 340 mg/dL, lökosit bol, %90 parçalı tespit edildi. Abdominal ve transfontanel kranyal ultrasonografi normal idi. İdrar ve kan ketonu ile idrarda redükktan madde negatif. Serum amonyak ve laktat hafif artmıştı.

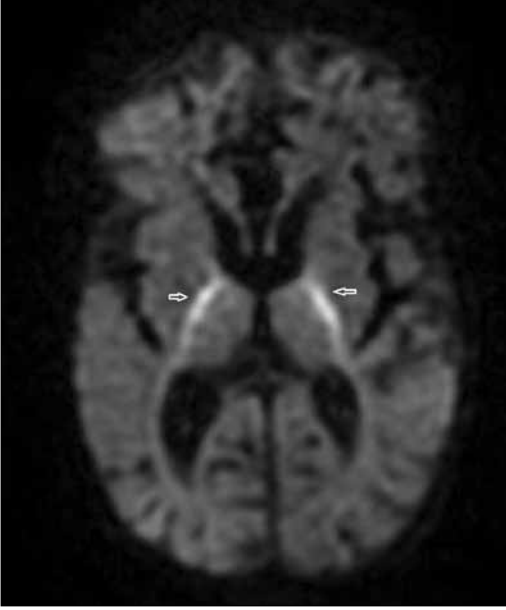
Yenidoğan sepsis öntanısı ile sefotaksim ve ampisilin tedavisi başlandı. Alınan BOS kültüründe üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı Streptococcus pneumoniae üremesi nedeniyle sefotaksime devam edildi. Üçüncü gün alınan kan kültüründe metisiline dirençli Streptococcus epidermidis üremesi nedeniyle tedaviye vankomisin eklendi. 10 gün süreyle mekanik ventilatörde entübe takip edildi. Konvülsiyonları nedeniyle çekilen elektroensefalografide temporal ve santroparietal bölgeden başlayarak diğer hemisferik bölgelere yayılma eğilimi gösteren epileptik patoloji izlendi. Dirençli konvülsiyonları fenobarbütal, fenitoin ve infüzyon midazolam verilerek kontrol altına alındı. Menenjit tedavisi sürdürülürken düzelmeyen ensefalopati, anne baba arasında akrabalık ve nedeni bilinmeyen dört yaşlarında mental motor retarde kardeşinin olması nedeniyle metabolik hastalık düşünüldü. Metabolik tarama (tandem mass, idrar ve kan aminoasitleri)

gönderildikten hemen sonra, ciddi ensefalopati ve dirençli metabolik asidozları olan hastaya sodyum bikarbonat infüzyonu ile düzelmeyen ağır metabolik asidoz nedeniyle periton diyalizi açıldı. Yedi seans uygulandıktan sonra periton diyalizi katateri tıkanmış ve periton diyalizi etkili sürdürülemedi. Metabolik asidozunun kontrol altına alınması nedeniyle tekrar periton diyalizi açıldı. Tandem mass spektrometre ile yapılan taramada aminoasit profilinde lösin ve izolösin düzeyi çok yüksek tespit edildi. Plazma kantitatif aminoasit düzeyi çalışmasında valin 567.5 $\mu\text{M/L}$ (normal: 64-294), izolösin 442.5 $\mu\text{M/L}$ (normal: 31-86) ve lösin 3803.2 $\mu\text{M/L}$ (normal: 47-155) tespit edildi. İdrarda organik asit analizinde laktik asit, 2-ketoizokaprik asit, 2-hidroksiizovalerik asit, 2-ketoizovalerik asit, 2-hidroksiizokaproik asit ve 2-keto-3-metilvalerik asit atılımı artmış bulundu. Tüm bu bulgularla MSUD tanısı konulan hastaya, lösin ensefalopatisi nedeniyle, protein kısıtlı, yüksek kalori ve lipid içerikli total parenteral beslenme (TPN) tedavisi uygulandı. Periton diyalizi açılmadan önce gönderilen metabolik tarama sonuçlarında yüksek lösin düzeyi izlenmesi nedeniyle hemodiyaliz/hemofiltrasyon tedavisi planlandı. Planlanan bu tedavinin yapılacağı merkeze hastanın naklini, hasta ailesinin kabul etmemesi nedeniyle uygulanamadı. Çocuk metabolizma uzmanı konsültasyonu sonucuyla kalori 140 kcal/kg/g, protein 1 gr/kg/g ve lipid 3.5 gr/kg/g olarak sürdürülen TPN ile tanıdan üç gün sonra yapılan plazma kantitatif aminoasit düzeyi çalışmasında, lösin düzeyinin 953.4 $\mu\text{M/L}$ 'ye gerilediği gözlemlendi. Lösin düzeyindeki hızlı gerilemede tanısını bilmediğimiz aşamada uyguladığımız periton diyalizinin de etkili olduğu düşünüldü. Bir haftalık sürede 500 $\mu\text{M/L}$ altına düşen lösin düzeyi, 12 gün sonra normal sınırlara geriledi.

Akut metabolik kriz esnasında kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Serebellar beyaz cevherde, dorsal beyin sapında ve internal kapsülün posterior krusunda T2A'da hiperintens ve T1A'da hipointens, spongioform değişiklikler izlendi (Şekil 1A, B). Kraniyal diffüzyon MRG'de internal kapsül posterior krusunda bilateral sinyal artışı tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 1A,B: Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, serebellar beyaz cevherde, dorsal beyin sapında ve internal kapsülün posterior krusunda T2A'da hiperintens ve T1A'da hipointens, spongioform değişiklikler izlenmekte.



Şekil 2: Difüzyon ağırlıklı kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde internal kapsül posterior krusunda bilateral sinyal artışı izlenmekte.

Uygulanan antibiyotik tedavisi ile menenjit bulguları düzelen hastanın konvülsiyonları, ensefalopati kliniği ve spastisitesi devam etti. Tedavi altında aralıklı metabolik asidoz ataklarıyla birlikte lösin değerinde 500 µM/L üzerine yükselmeler izlendi. Takipte lösin düzeyi normal seviyelerde izlenen hastanın TPN'si kesilerek MSUD özel formulası ile beslenmesi sağlandı. Konvülsiyonları kontrol altına alınan, lösin düzeyi normal seviyelerde seyreden ve ensefalopatisi düzelen hasta, Çocuk Metabolizma ve Çocuk Nöroloji takibine yönlendirilerek özel formula ile taburcu edildi. Aileye genetik danışma önerildi. Ünitimize getirilmeyen ve metabolizma takiplerine götürülmeyen olgumuzun daha sonra araya giren enfeksiyonlar ile beş aylıkken öldüğü öğrenildi.

TARTIŞMA

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, ketoasit dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı olarak valin, lösin ve izolösin dallı zincirli aminoasitlerin metabolizması bozukluğu sonucu gelişir. Bir organik asidemi olmasına rağmen sıklıkla bir aminoasit bozukluğu olarak sınıflandırılır. Ketoasit dehidrogenaz eksikliğine bağlı olarak dallı zincirli ketoasitlerin yıkımı sağlanamaz. Ketoasitler ve dallı zincirli aminoasitlerin öncüleri artmaya başlar. Asıl toksik metabolik komponent ketoasitler ve lösindir (2,4). Olgumuzda da ketoasitler ve lösin düzeyi çok yüksek bulundu.

Hastalığın şiddeti metabolik bozukluğun ağırlığına bağlıdır. En sık rastlanan klasik neonatal tipte hastalar doğumda normaldir. Semptomlar ilk günlerde hızlı bir şekilde gelişir. Hayatın ilk haftasında kusma, beslenme bozukluğu, kilo kaybı, yüksek sesle ağlama, huzursuzluk, hipotoni, hipertoni ve tipik idrar kokusu başlar. Letarji, hipoglisemi, kollarda distonik ekstansiyon, ağır metabolik asidoz, konvülsiyon ve koma birkaç gün içinde gelişir (1,3,5). Olgumuzda neonatal klasik form olup bir haftadan sonra başlayan ve artan şikayetleriyle 12. günde ağır bir tabloda kliniğimize başvurmuştur. Yenidoğan döneminde hızlı ilerleyen

ağır klinik tablo, hastaların başlangıçta çoğunlukla sepsis veya menenjit tanısı almasına neden olabilir. Sepsis veya menenjit tanısı alan hastalarda metabolik hastalık akılda tutulmalıdır. Akçaağaç şurubu idrar hastalığının, enfeksiyon gelişimine yatkınlık oluşturduğunu destekler bulgular tanımlanmamıştır. Bununla beraber MSUD hastalarında gelişen enfeksiyonlar, metabolik atakların ortaya çıkmasının en önemli nedenidir (2,3). Olgumuz ise kültürün pozitif bulunduğu bakteriyel menenjit kliniğinde başvurmuş ve tedavi ile düzelmeyen ensefalopati nedeniyle enfeksiyon tedavisi esnasında eşzamanlı yapılan metabolik tarama ile tanıya gidilmiştir. Değerlendirme öncesi hissedilen tipik idrar kokusu da yol gösterici olmuştur.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığının infantil veya geç başlangıçlı formu, kilo kaybı, gelişme geriliği ve diğer nörolojik bulgular ile başvurabilir. Araya giren enfeksiyonlar kliniğin belirginleşmesinde rol oynar. Tüm formlarda hayatı tehdit eden akut dekomposatuvar ataklar görülebilir. Orta formlar bile mental retardasyon ile sonuçlanabilir (1,2,6).

Tanı, idrar ve kan aminoasitlerinin analizi ve diğer destekleyici testler ile konur. Metabolik asidoz ve hipoglisemi izlenirken orta düzeyde artış gösteren serum laktat ve amonyak düzeylerinin tanısız belirleyiciliği yoktur (2,3,7). Bu olguda başlangıçta izlenen dirençli metabolik asidoz nedeniyle periton diyalizi açılması gerektiği. Takibi sırasında ataklar şeklinde izlenen metabolik asidoz, bikarbonat desteği ile düzeldi, ancak hipoglisemi izlenmedi.

Kraniyal MRG'de bilateral serebellar beyaz cevher, miyelini beyaz cevher, beyin sapı, bilateral talamus, internal kapsül posterior kruslarında, serebral pedikül ve lentiform nükleusta lokalize sinyal artışı ve yaygın difüzyon kısıtlaması gösterilmiştir (5,8,9). MSUD akut fazında ve erken ensefalopatik krizinde difüzyon ağırlıklı MRG'de miyelini beyaz cevherin etkilendiği izlenmiştir (9). Bu olguda da literatür ile uyumlu şekilde kraniyal MRG'de serebellar beyaz cevherde, dorsal beyin sapında ve internal kapsülün posterior krusunda sinyal artışı tespit edildi.

Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksi dört alt birim bileşenine (E1a, E1b, E2, E3) sahiptir. Özellikle lösin ve 2-keto izokaproat, yüksek kontrasyonlarda nörotoksik etkilere neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak akut ve kronik beyin hasarı bulguları oluşmaktadır (2,6,10). Dallı zincirli ketoasit dekarboksilaz enzim kompleksinin alfa subunitinde mutasyon (MSUD tip 1A), beta subunitinde mutasyon (MSUD tip 1B) ve dihidrolipoil transaçilaz mutasyonu (MSUD tip 2) tanımlanmıştır (2). Türkiye'de 12 MSUD tanılı hastada yapılan mutasyon çalışmasında üç hastada E1alfa polimorfizmi tespit edilmiştir (10).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tedavisinde doğal proteinlere devam edilmemelidir, yüksek miktarlarda kalori sağlanmalı (120-140 kcal/kg/g), sıvı ve sodyum desteği ile dehidratasyon tedavi edilmeli, normal perfüzyon ve idrar çıkışı sağlanmalı, metabolik asidoz düzeltilmeli, hiponatremi ve hipoglisemiden kaçınılmalıdır. Dallı zincirli aminoasitlerin olmadığı özel formulalar ile enteral beslenme yürütülmelidir (1,4). Akut metabolik krizde çok yüksek

lösin düzeyi tespit edildiğinde hemodiyaliz/hemofiltrasyon tedavisi gerekir (11). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı çoğu formu tedavi edilmezse yaşamı tehdit eden ağır nörolojik hasarlarla, günler veya haftalar içinde ölümlerle sonuçlanabilir (1,6). Olgumuza yüksek kalorili TPN, metabolik asidoz için sodyum bikarbonat desteği ile periton diyalizi uygulanmış ve izlemde araya giren enfeksiyonla kaybedilmiştir.

Erken tanı ve diyetle müdahale, komplikasyonları önler ve normal entellektüel gelişime imkân sağlar. Bu nedenle MSUD, birçok merkezde yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir. Tandem mass spektrometri veya 'Guthrie testi' taramaları ile alınan ön sonuçlar asemptomatik MSUD hastası yenidoğanların semptomatik olduktan sonra tanı konulanlarla karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermektedir (4,7).

Sonuç olarak bu olgu, nadir bir hastalık olan MSUD'yi MRG bulguları eşliğinde hatırlatmak, sepsis ve menenjit bulguları olan ancak tedavi ile düzelmeyen yenidoğanlarda ayırıcı tanıda metabolik hastalıkların düşünülmesi gerektiğini vurgulamak için sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Mol Genet Metab* 2010;99:333-45.
2. Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple Syrup Urine Disease. In: Pagon RA, Adam MP (eds). *GeneReviews™* [Internet]. 4th update. Seattle (WA): University of Washington, 2013:1993-2014.
3. 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.
4. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:29-40.
5. İndiran V, Gunaseelan RE. Neuroradiological findings in maple syrup urine disease. *J Pediatr Neurosci* 2013;8:31-3.
6. Simon E, Wendel U, Schadewaldt P. Maple syrup urine disease-treatment and outcome in patients of Turkish descent in Germany. *Turk J Pediatr* 2005;47:8-13.
7. Seashore MR. Tandem spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:609-14.
8. Jain A, Jagdeesh K, Mane R, Singla S. Imaging in classic form of maple syrup urine disease: A rare metabolic central nervous system. *J Clin Neonatol* 2013;2:98-100.
9. Kilicarslan R, Alkan A, Demirkol D, Toprak H, Sharifov R. Maple syrup urine disease: Diffusion-weighted MRI findings during acute metabolic encephalopathic crisis. *Jpn J Radiol* 2012;30:522-5.
10. Dursun A, Henneke M, Özgül K, Gartner J, Coşkun T, Tokatlı A, et al. Maple syrup urine disease: Mutation analysis in Turkish patients. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:89-97.
11. Baulny HO, Dionisi, Vici C, Wendel U. Branched-chain organic acidurias/acidemia. In: Saudubray JM, van den Berghe GV, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. 5th ed. Berlin: Springer, 2011;277-93.