

Geç Tanı Alan Metil Malonik Asidemi Vakası

Fatih AYGÜN*, Tanyel ZÜBARIOĞLU**, Deniz AYGÜN***, Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK**, Halit ÇAM*

Geç Tanı Alan Metil Malonik Asidemi Vakası

Metilmalonik asidemi (MMA), B12 bağımlı bir enzim olan metilmalonil-KoA mutaz enziminin eksikliğinin yol açtığı bir metabolik hastalıktır. Metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünü sağlayan bu enzimin yokluğu metilmalonil-KoA birikimi, kan ve idrarda belirgin düzeyde artmış metilmalonik asit atılımı ile sonuçlanmaktadır. Hastalığın klinik bulguları farklı yaşlarda ve formlarda ortaya çıkabilir, erişkin döneme kadar asemptomatik vakaların olduğu bildirilmiştir. Sık görülen klinik formlar yenidoğan döneminde başlangıç gösteren akut metabolik dekompanzasyon tablosu, ataklar arasındaki dönemde yakınmanın olmadığı akut intermittan form ve hipotoni, gelişme geriliği ve nöromotor retardasyon ile karakterize kronik progresif tablo olarak sayılabilir.

Bu makalede nöromotor gelişimi geri olan, nöbet geçirme yakınması ile başvuran ve metilmalonik asidemi teşhisi konulan 18 aylık bir kız hasta geç tanı alması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Metilmalonik asidemi, nöromotor retardasyon, geç tanı

Çocuk Dergisi 2015; 15(1):38-40

Late Onset Methylmalonic Acidemia: A Case Report

Methylmalonic acidemia (MMA) is an inherited metabolic disorder that results from deficiency of a vitamin B12- dependent enzyme methylmalonyl-CoA mutase. Lack of this enzyme which converts methylmalonyl-CoA to succinyl-CoA and hydrolyzation to methylmalonic acid leads to increased methylmalonic acid levels in blood and urine. Onset of the clinical manifestations can onset in different ages, and forms. Asymptomatic cases up to adulthood have been reported. The most common clinical forms can be enumerated as acute metabolic decompensation state beginning in the neonatal period, acute intermittant form with asymptomatic intervals between acute episodes and chronic progressive form characterized by hypotonus, developmental, and neuro-motor retardation.

Herein, we report a 18 month- old female patient diagnosed as late- onset methylmalonic acidemia presenting with neuromotor retardation and convulsion.

Keywords: Methylmalonic acidemia, neuromotor retardation, late- onset

J Child 2015; 15(1):38-40

GİRİŞ

Metilmalonik asidemi (MMA), B12 bağımlı bir enzim olan metilmalonil-KoA mutaz (MCM) enziminin eksikliğinin yol açtığı otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünü sağlayan bu enzimin yokluğu metilmalonil-KoA birikimi, kan ve idrarda belirgin düzeyde artmış metilmalonik asit atılımı ile sonuçlanmaktadır^(1,2). MCM enziminin eksikliği tam, kısmi veya kobalamin koenzim eksikliği metilmalo-

nik asit birikimi ile sonuçlanmaktadır. MMA'nın ağır formu yaşamın ilk günlerinde bulgu verirken, hastalığın hafif formu bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda ise enfeksiyonla veya büyük miktarda protein alımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Geç başlangıçlı hastalarda belirti ve bulgular erken başlangıçlı hastalara göre daha ılımlıdır ve doğal protein toleransları daha yüksektir^(3,4). Bu makalede nöbet geçirme yakınmasıyla başvuran ve MMA tanısı alan 18 aylık bir vaka sunulmuştur.

VAKA SUNUMU

Daha öncesinde bilinen hastalığı olmayan 18 aylık kız hasta bisküvi yerken morarma, sonrasında gözleri sabit bir noktaya dikme şeklinde nöbet geçirme yakınması ile özel bir hastaneye götürülmüş. Siyanoz ve takipnesi olduğu için yabancı cisim aspirasyonu düşünülerek bronkoskopi yapılmış, normal saptan-

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Bilim Dalı

**İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

***İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Deniz Aygün, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul

e-posta: fdenizaygun@gmail.com

miş. Kan gazında belirgin metabolik asidozu saptanan ve genel durumu kötü olan hasta tarafımıza yönlendirilmiş. Özgeçmişinde normal spontan doğum ile doğmuş, postnatal adaptasyon sorunu yaşamamış. Aşılari yaşına uygun yapılmış, komplikasyon gelişmemiş. Nöromotor gelişimi sorgulandığında hastanın baş tutmasının 6. ayda, destekle oturmasının 8. ayda, desteksiz oturmasının 10. ayda olduğu, sıralamaya henüz başladığı öğrenildi. Önemli bir hastalık geçirmemiş. Soygeçmişinde anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği dışında herhangi bir özellik yoktu.

Gelişinde genel durum kötüydü, gözler açık ve sabit bir noktaya bakıyordu. Turgor ve tonusu azalmıştı, göz küreleri çökük ve dehidrate görünümdeydi. Ateşi: 36.6°C, kalp tepe atımı 170/dk., kalp sesleri normal, üfürümü yoktu. Tansiyonu 124/72 mmHg, periferik nabızları canlı, kapiller doluş zamanı 3 sn altındaydı. Solunumu entübe, takipneik, solunum sesleri kaba ve eşit, solunum sayısı: 55/dk., saturasyonu %96 idi. Bağırsak sesleri doğal, karaciğer 2 cm kot altı ele geliyordu. Ağrılı uyarana yanıtı mevcut, derin tendon refleksleri artmıştı, pupiller izokorik ve dilate, ışık refleksi pozitif.

Ön planda menenjit, konvülziyon ve metabolik hastalık düşünülerek kan, idrar kültürü, metabolik taramaları ve rutin biyokimyasal tetkikleri alındı. Kan şekeri 53 mg/dL olduğu için bir kez %20 dekstroz puşe yapıldı. Dehidrate ve taşikardik olduğu için serum fizyolojik tedavisi 20 cc/kg'dan toplam iki defa yüklendi. Enfeksiyon dışlanamadığından sefotaksim başlandı.

Derin metabolik asidoz ve nöromotor gelişim geriliği nedeniyle ayırıcı tanıda doğumsal metabolik hastalıklar da düşünülen hastanın tandem ms ile asilkarnitin profili analizi, idrarda organik asit analizi, plazma laktat ve amonyak düzeyleri gönderildi. Sonrasında dekstroz hızı 8 mg/kg/dk. olacak şekilde 4 saatlik 3 yükselticili sodyum bikarbonatlı intravenöz hidrasyon tedavisi başlandı. İlk alınan tetkiklerinde idrarda iki pozitif keton mevcuttu. Serum ürik asit düzeyi 9.4 mg/dL, trigliserit düzeyi 257mg/dL, protrombin zamanı 17.8 sn. ve INR:1.6 saptandı. K vitamini yapılan hastada koagülasyon parametrelerinin normale döndüğü görüldü. İzlemede tedricen kan gazında metabolik asidozu düzelen hasta yatışının ikinci günü

ekstübe edildi. Menenjit dışlamak için lomber ponksiyon yapıldı ve normal bulgular saptandı.

Yatışında alınmış olan tandem MS ile asil karnitin analizinde serbest karnitin değerinde düşüklük, propionil karnitin değerinde yükseklik saptanan hastanın (C0: 9.62 μ mol/Lt, N:8.60-90 μ mol/Lt; C3: 13.6 μ mol/Lt, N: 0-6.8 μ mol/Lt) idrar organik asit analizinde laktik asit, metilmalonik asit ve propiyonik asit atılımında belirgin artış mevcuttu (laktik asit: 2391 mg/g kreat, N: 0-104.3 mg/g kreat; 3-hidroksi propiyonik asit: 5478 mg/g kreat, N: 0-15.92 mg/g kreat; metilmalonik asit: 2693 mg/g kreat, N: <15 mg/g kreat). Plazma homosistein düzeyi 6 μ mol/Lt ölçüldü (N: 0-15 μ mol/Lt). Mevcut laboratuvar bulguları metilmalonik asidemi ile uyumlu olan hastadan plazma B12 vitamini düzeyi ve plazma kantitatif aminoasit analizi için numuneleri ayrıldıktan sonra tedavisine 200 mg/kg intravenöz karnitin ve mevcut hipereamonyemisi için 100 mg/kg oral karglumik asit ilave edildi. B12 yanıtı açısından hastaya 10 gün süreyle 1000 mcg im hidrosikobalamin tedavisi uygulandı. Tedavi başlangıcı, 3. 5. ve 10. gününde alınan idrar organik asit analizlerinde metilmalonik asit atılımında azalma gözlenmedi. Metabolik dengenin tam olarak sağlanmamış olması nedeniyle B12 yanıtılık testinin daha sonra yinelenmesi planlandı. Yapılan ilk testte B12 yanıtının olmaması ön planda kobalamin defekti tanısından uzaklaşılmasına neden oldu. Metilmalonik asidemi ön tanısı konulan hastanın beslenme tedavisi metilmalonik asidemi ile uyumlu olacak ve 1.7 gr/kg doğal protein içerecek şekilde düzenlendi.

İzleminde genel durumu düzelen hasta yatışının 10. günü servise alındı. Bir hafta sonrasında Çocuk Metabolizma Polikliniğine ayaktan kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

MMA izolösin, valin, metionin ve treonin gibi dallı zincirli aminoasitlerin katabolizmasındaki bozukluk sonucu meydana gelen metabolik bir hastalıktır. MetilmalonilKoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünde bozukluk sonucu kanda biriken metil malonik asit santral sinir sistemine, böbrek ve kemik iliğine toksik etkili olmaktadır. En sık görülen organik asidemi formu olan MMA çok ağır klinik ile infantil dönemde

başlayabileceği gibi asemptomatik olarak yetişkinlere dek uzanan geniş yelpazede görülebilir.

Metilmalonik asideminin en sık görülen tipi infantil tip olup, sıklıkla B12 tedavisine yanısızdır. Kliniğin en ağır olduğu bu formda metabolik yolun öncüllerinin birikimine bağlı olarak gelişen entoksikasyon tablosu sonucu kusma, emmede azalma, ensefalopati, asidoz ve asidotik solunum, hipotoni/hipertoni sonrasında koma ve ölüm görülebilir⁽³⁾. Laboratuvar bulgularında hiperamonyemi, metabolik asidoz, hipoglisemi, anemi, nötropeni, trombositopeni ve vücut sıvılarında metilmalonik asit atılımı vardır. Vakamızın da laboratuvar tetkiklerinde anyon açığı artmış derin metabolik asidoz, sınırdan hiperamonyemi ve laktat yüksekliği saptanmıştır. Hafif vakalarda sıklıkla enzim aktivitesi bir miktar korunmuş olup, yüksek protein alımının olmaması ya da araya giren katabolik olayların gelişmemiş olması tanının gecikmesine yol açabilir. Geç başlangıçlı hastalarda belirti ve bulgular erken başlangıçlı hastalara göre daha ılımlıdır ve doğal protein toleransları daha yüksektir. Ataklar sırasında hastanın kusma, beslenme intoleransı ve bilinç düzeyi değişikliği gibi bulguları olabilmekle birlikte ataklar arasında hastanın yakınması olmayabilir. Vakamızın geçmişe yönelik beslenme anamnezi alındığında hastanın yalnızca anne sütü ile beslendiği, günlük protein alımının az olduğu görüldü.

İnsidansı 1:50.000-1:100.000 olarak değişen MMA otozomal resesif geçiş gösterir. MCM enziminin geni 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır ve bu genin 80'den fazla mutasyonunu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, akraba evliliğinin yaygın olması nedeniyle sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Vakamızın özgeçmişinde de akraba evliliği mevcuttu.

MMA tanısı tandem kütle spektrometresi ile kan asil karnitin profili ve idrar organik asit analizi kullanılmaktadır. Asil karnitin profilinde serbest karnitin düzeyinde düşüklük, propiyonil karnitin ve metilmalonil karnitin esterlerinde yükseklik görülen vakaların idrar organik asit analizlerinde metil malonik asit, propionik asit, metil sitrat artışı saptanır^(2,3). Vakamızın da tandem MS, asil karnitin ve idrarda organik asit analizi hastalık ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak, ülkemizde akraba evliliğinin yaygın olması nedeniyle doğumsal metabolik hastalıklar oldukça sıktır. Açıklanamayan metabolik asidoz, baz açığı ve şüpheli kliniği olan tüm bebek ve çocuklar özellikle akraba evliliği olan ailelerde MMA açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Srinivas KV, Want MA, Freigoun OS, Balakrishna N.** Methylmalonic acidemia with renal involvement: a case report and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2001;12:49-53.
2. **Wappner RS.** Disorders of amino acid and organic acid metabolism. In: Oski's pediatrics: Principles and practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.2153.
3. **Nyhan WL, Gargus JJ, Boyle K, Selby R.** Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. *Eur J Pediatr* 2002; 161:377-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-002-0970-4>
4. **Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE.** The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983;308:857-61.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198304143081501>
5. **Venditti CP.** Methylmalonic Asidemi. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2005.