

# Metilmalonik Asidüri ve Prepilorik Perde Birlikteliği: Vaka Sunumu

Muhittin ÇELİK \*, Emrah CAN \*, Fatih BOLAT \*, Sinan USLU \*, Nihat SEVER \*\*, Hasan ÖNAL \*\*\*

## Metilmalonik Asidüri ve Prepilorik Perde Birlikteliği: Vaka Sunumu

Metilmalonik asidüri (MMA) otozomal resesif kalıtmı, Metilmalonil-CoA'nın, süksinil-CoA'ya dönüşemeyip metilmalonik aside hidrolize olması ile kanda, idrarda ve beyin omurilik sıvısında metilmalonik asidin yükselmesi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Üç günlük kız bebek şiddetli kusma, uykuya meyil ve solunum sıkıntısı yakınmaları ile acil polikliniğe getirildi. Fizik muayenesinde, % 12,3 tartı kaybı, ağır metabolik asidoz, pansitopeni ve hiperamoyemi tespit edildi. Amonyak düzeyinin yüksek olması, idrar organik asit ve açıl karnitin incelemesi sonucunda metilmalonik asidüri düşünüldü. Karın grafisinde mide distaline geçişin olmadığı görüldü. Laparotomi sonucunda prepilorik perde saptandı. Kusma, metabolik hastalıklarda genellikle hastalığın ilk semptomudur, ancak ısrarcı kusmalarda mekanik nedenler de düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Metilmalonik asidemi, prepilorik perde, yenidoğan

Çocuk Dergisi 2011; 11(3):133-137

## Coincidence of methylmalonic Aciduria and Prepyloric Web: Case Report

Methylmalonic aciduria (MMA) is an inherited autosomal recessive disease characterized by interruption of conversion of methylmalonil-CoA to succinyl-CoA and subsequent hydrolyzation to methylmalonic acid leading to increased methylmalonic acid levels in blood, cerebrospinal fluid and urine. Three days old female newborn admitted to Emergency Department with complaints of severe vomiting, lethargy and respiratory distress. In physical examination 12.3 % weight loss was remarkable. Laboratory tests revealed pancytopenia, metabolic acidosis and hyperammonemia. Increased blood amonium levels, urine organic acid and acyl carnitine profile suggested methylmalonic aciduria. Plain abdominal radiograms did not reveal any air passage to distal of the stomach. In laparotomy prepyloric web was found. Although vomiting may be observed as the initial symptom in inborn errors of metabolism, in cases with severe vomiting in differential diagnosis, mechanical obstruction should be kept in mind.

**Key words:** Methylmalonic aciduria, prepyloric web, newborn

J Child 2011; 11(3):133-137

## GİRİŞ

Metilmalonik asidüri; metilmalonil-CoA'dan süksinil-CoA oluşumundaki defekt sonucu metilmalonatın idrar ve diğer vücut sıvılarında birikimi ile karakterize, doğumsal bir metabolizma bozukluğudur <sup>(1)</sup>. Mitokondrial bir enzim olan metilmalonil-CoA mutaz (MCM) enzim defektine bağlı oluşabildiği gibi, metilmalonil-CoA mutazın kofaktörü olan 5'-deoksiadenozilkobalaminin sentezinde, hücre içine alınm-

da veya transportundaki bozukluklar da hastalığa neden olabilir <sup>(2)</sup>. Bu defektlerden bazıları (cblC, cblD, cblF) metilkobalamin metabolizmasını da bozarak kombine olarak MMA ve homosistinüriye yol açabilir. İzole MMA yalnızca MCM (mut 0, mut-, cblA ve cblB) enzim defektlerinde görülür. Mut 0 mutasyonunda MCM enzim aktivitesi yoktur, ancak mut – mutasyonunda rezidüel enzim aktivitesi mevcuttur <sup>(1,3)</sup>. İzole MMA otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ve insidansı 1:50.000-1:100.000 olarak bildirilmektedir <sup>(4)</sup>. MCM enzimini kodlayan gen 6. kromozomun kısa kolunda (6p21.2-p12) yer alır ve bu gen ile ilgili 80'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Ayrıca cblA enzimini kodlayan gen 4.kromozomun uzun kolunda (4q31), cblB enzimini kodlayan gen ise 12. kromozomun uzun kolunda (12q24) gösterilmiştir <sup>(5)</sup>.

**Alındığı tarih:** 14.07.2010

**Kabul tarihi:** 15.04.2011

\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği

\*\*\* Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beslenme ve Metabolizma Kliniği

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Emrah Can, Şişli 34377 İstanbul

**e-posta:** canemrahcan@yahoo.com



Resim 1. İlk düz karın grafisi ve belirgin mide dilatasyonu.

MMA farklı klinik formlarda ortaya çıkabilir. Ağır form yenidoğan döneminde semptomsuz bir dönemden (birkaç saat-bir hafta) sonra beslenme bozukluğu, kusma, kilo kaybı, karın distansiyonu, letarji, yaygın hipotoni, konvülsiyon, lökopeni, trombositopeni, anemi, ağır metabolik asidoz ve amonyak yüksekliği ile ortaya çıkmaktadır. Klinik sıklıkla ilerleyicidir ve erken dönemde ölümlü sonuçlanır<sup>(5)</sup>. Hafif form ise; daha geç başlangıçlı olup, klinik oldukça değişkendir. Yaşamın ilk yıllarında beslenme bozukluğu, yineleyen kusma, hipotoni metabolik asidoz, amonyak yüksekliği ve nötropeni, aralıklı ataksi, davranış bozukluğu görülebilir. Klinik ilerleyicidir ve ataklar sıklıkla infeksiyonlar aracılığı ile başlatılır<sup>(5,6)</sup>. Kusma sıklıkla metabolik hastalıklar içinde özellikle üre döngüsü bozuklukları ve organik asidemilerde belirgindir ve ilk başvuru yakınmasını oluşturur. Bu makalede kusma ile başvuran ve MMA tanısı alan üç günlük bir yenidoğanda kusma nedeni olarak metabolik hastalığına ek olarak saptanan prepilorik perde güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

## VAKA

Bebek M, 38. gebelik haftasında normal spontan doğum ile, 2600 g ağırlığında (10-50p), 47 cm (10-50 p) boy ve 33 cm (10-50p) baş çevresi ile doğdu. Postnatal dönemde sorunu olmayan ve doğumdan 24 saat sonra taburcu edilen vakanın taburculuğu sırasında patolojik bulgusu yok idi. Yaşamının üçüncü

gününde kusma, uykuya meyil ve solunum sıkıntısı yakınmaları ile acil polikliniğe getirildi. Anamnezinde; birinci derece akraba evliliği olan 32 yaşında sağlıklı anne ile 35 yaşında sağlıklı babanın ikinci çocuğu olduğu, kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; tartısı 2280 g (% 12.3 tartı kaybı) olarak ölçüldü. İkterik, turgoru ve tonusu azalmış, genel durumu düşük, solunum sayısı 90/dk. ve asidotik, interkostal ve subkostal çekilmeleri mevcut idi. Laboratuvar tetkiklerinde; Hb 16 g/dL, Hct % 45.8, lökosit 12.160/uL, trombosit: 315.000/uL, CRP: 0,5 mg/dL saptandı. Periferik formülü normaldi. Biyokimyasal parametrelerinde; glukoz: 76 mg/dL, sodyum 146 mmol/L, potasyum 4,3 mmol/L, klor 109 mmol/L kalsiyum 8,74 mg/dL, üre 65 mg/dL, Kr 0,96 mg/dL, AST: 99 U/L, ALT: 48 U/L idi. pH: 7.26, pCO<sub>2</sub>:15,8 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 7 mmol/L, BE: -17,1 mmol/L, anyon gap; 34,3 olarak tespit edildi. Tam idrar tahlilinde protein (+), keton (-) idi. Akciğer grafisinde akciğer parankiminin normal; ancak mide gaz gölgesinin ileri derecede artmış ve distale gaz geçişinin olmadığı görüldü (Resim 1). Bu bulgular ile vakada doğumsal metabolik hastalık ve sepsis ön tanıları düşünülerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırıldı. Ağır dehidratasyonu olan vakaya 20 mL/kg serum fizyolojik verilerek idame sıvısı 200 mL/kg % 10 dekstoz, (35 mEq/L) Na, (1 mEq/kg) K, olacak şekilde 48 saatlik olarak düzenlendi. Metabolik asidoza yönelik NaHCO<sub>3</sub> tedavisi başlatıldı. Sepsise yönelik kan, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri alınarak Ampisilin 100 mg/kg/gün + Gentamisin 4 mg/kg/gün başlandı. Kan amonyak, laktat, Tandem-MS, kan ve idrarda aminoasit ve organik asit analizleri gönderildi. Postnatal beşinci gününde laktat düzeyinin normal, amonyak düzeyinin 1190 mmol/L saptanması üzerine 250 mg/gün sodyum benzoat tedavisine başlandı. Kan şekerinin 300 mg/dL olması ve devam etmesi üzerine tek doz 0,05 U/kg subkutan insulin tedavisi uygulandı. İzleminde kan gazı düzelen vakanın insulin gereksinimi yinelemedi. Amonyak düzeyinin 200 mmol/L'ye gerilemesi üzerine sodyum benzoat tedavisi kesildi. Protein 0.5 gr/kg/gün, lipid 1 g/kg/gün olarak TPN tedavisi başlandı.

Tandem-MS'te C3 ve C16:1-OH karnitin düzeyleri ve C3/C0, C3/C2 oranları yüksek bulundu. Organik asidemi ile uyumlu kabul edildi vit. B12 1 mg/gün (im), karnitin 100 mg/gün (iv), biyotin 10 mg/gün



Resim 2. Mide distaline geçemeyen baryumlu pasaj grafisi.



Resim 3. Perde eksizyonu sonrası düz karın grafisi.

(oral), B kompleks vitamin 4 ampül/gün (iv) başlandı (7). Enteral alımının olmaması, kusma ve batın distansiyonu gelişmesi üzerine vakanın direkt batın grafisi çekilerek mide havasının ileri derecede arttığı ve mide distaline geçişin gerçekleşmediği tespit edildi. Çocuk cerrahisi tarafından baryumlu pasaj grafisi ile geçişin olmadığı doğrulanarak eksploratif laparotomi uygulanan vakanın operasyon sırasında prepilorik perde tespit edilerek eksize edildi (Resim 2, 3). Operasyon sonrası genel durumu kötüleşen vakaya iki gün mekanik ventilatör desteği verildi. Yinelenen laboratuvar tetkiklerinde pansitopeni tablosu (WBC: 2160/uL, PLT: 16.000/uL, Hb: 8 g/dL, Hct: % 20,9) ve CRP'de artış (5,6 mg/dL) saptanması üzerine metabolik hastalığa bağlı kemik iliği baskılanması düşünülerek eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu verildi. Antibiyotik tedavisi Vankomisin + Sulfaperazon şeklinde değiştirildi. Tedavisinin devamında genel durumu düzelen vakanın hemogram, biyokimya, kan gazı değerleri normal düzeylere döndü, enteral beslenme kademeli olarak artırıldı. İdrar organik asit analizinde Metil malonik asit: 11.250 mg/g (N: ≤ 14), 3-Hidroksi propionik asit: 2010 mg/g (N: ≤ 24) olarak saptandı. Bu sonuçlarla MMA tanısı konulan vakanın B12 vitamini, karnitin ve proteinden fakir yüksek enerji içerikli diyeti devam ettirildi. Klinik takiplerinde metabolik asidozu, kusma, dehidratasyon atakları yineleyen hasta B12 vitaminine yanıtız MMA kabul edilerek karnitin 400 mg/güne çıkıldı. Vakanın klinik izlemi ve tedavisi yazının hazırlandığı sırada YYBÜ'de stabil olarak devam etmekte idi.

## TARTIŞMA

MMA; dallı zincirli aminoasitlerin katabolizmasında meydana gelen enzimatik blok sonucunda oluşan metabolik bir hastalıktır (1). İzölozin, valin, metionin ve treonin gibi dallı zincirli aminoasitler normal olarak propionik asit, metilmalonik asit ve süksinik aside katabolize olmaktadır. Mutaz enziminin eksikliği (tam, kısmi, mut0, mut-) veya kobalamin koenzim eksikliği (cblA-cblF) metilmalonik asit birikimi ile sonuçlanmaktadır (2,7). Klinik tablo, metabolik bloğun öncüllerinin birikimine bağlı olarak gelişen entoksikasyon tablosu sonucu ortaya çıkmaktadır (3). İzole MMA'nın en sık formu; infantil/B12'ye yanıtız formdur. Bu form yenidoğan döneminde hızla gelişen letarji, kusma, dehidratasyon, sepsis atakları

ile seyretmektedir. Vakalarda klasik olarak ciddi metabolik asidoz, amonyak yüksekliği, nötropeni, anemi görülmektedir <sup>(2,4)</sup>.

Vakamız akraba evliliği sonucunda doğmuştu. Postnatal üçüncü gününde kusma ve beslenememe kliniği ile getirilen vakanın ağır dehidratasyonu, metabolik asidozu ve amonyak yüksekliği tespit edildi. İlk hemogram incelemesi normal olmasına karşın kan parametreleri birkaç gün içinde düşmüş ve destek tedavisinin uygulanması gerekli olmuştu.

Yenidoğan döneminde ortaya çıkan MMA'lı hastalardaki klinik; vakanın durumu ve enzimatik aktivitesi ve mutasyonun şiddetine bağlı olarak farklılık gösterilmektedir <sup>(8)</sup>. İnfantil/B12'ye yanıtız vakalarda yaşam süreleri ortalama 6,4 yıl olarak bildirilmektedir <sup>(6)</sup>. Kusma, solunum sıkıntısı, beslenme intöleransı, ağır keto-asidoz en sık karşılaşılan bulgular ve zamanında tedavisi yapılamayan vakalar hızla kaybedilebilmektedir <sup>(2)</sup>. Vakamız erken dönemdeki kusma ve beslenememe kliniği ile infantil ağır form ile uyumlu idi. Erken dönemde yapılan destek tedavisi ile vakanın koma tablosuna girmesi engellenerek yaşamsal devamlılığın temin edilmesi gerçekleştirildi.

MMA tanısı karakteristik olarak gaz kromatografi / kütle spektrometresi ile idrar organik asit analizi, tandem kütle spektrometresi ile kan açilkarbitin profili tespitine dayanmaktadır <sup>(1,2)</sup>. İzole MMA'da idrarda yüksek miktarda metilmalonik asit ile birlikte metilstriik asit, 3-hidroksi propiyonik asit ve diğer propiyonil-CoA metabolitleri bulunmaktadır <sup>(4)</sup>. Vakamızın; kütle spektrometresi ile yapılan değerlendirmesinde: C3 ve C16:1-OH karnitin düzeyleri ve C3/C0, C3/C2 oranları yüksek saptandı. İdrar organik incelemesinde Metil malonik asit: 11.250 mg/g (N: ≤ 14), 3-Hidroksi propiaonik asit: 2010 mg/g (N: ≤ 24) tespit edildi. Bu sonuçlar ile vaka MMA ile uyumlu olarak değerlendirildi.

MMA tanısında ayrıca deri fibroblast kültürlerinde MCM enziminin direkt veya indirekt aktivitesi, moleküler genetik analiz ve B12 vitamini metabolizması çalışılarak da tanı kesinleştirilebilmektedir. Amniyotik sıvıda metabolit ölçümü, fetus hücre kültürlerinde enzim analizi ve fetus hücrelerinin moleküler genetik analizi ile de prenatal tanı mümkün

olabilmektedir <sup>(1,4)</sup>. Vakamızın prenatal enzimatik tanısı yok idi. Postnatal dönemde ise tanı ailenin ekonomik nedenlerinden dolayı çalışılmadı. Ancak, aileye daha sonraki gebelikleri için gerekli genetik danışmanlık verildi.

Konjenital prepilorik perde; pilor ağzının veya kanalının hipertrofisi olmadan pilor açıklığının 1-2 cm proksimalinde, 2-3 cm'lik mukozal bir membran ile tam veya parsiyel olarak kapalı olması şeklinde tanımlanmaktadır. Vakalarda mide dilatasyonu ve hipertrofisi görülebilir. Tam prepilorik perde 1933 yılında, parsiyel prepilorik perde ilk kez 1977 yılında tanımlanmıştır. Klinik genellikle postnatal 2. gün-7 aylık dönemde kusma, regürjitasyon, büyüme geriliği ile ortaya çıkmaktadır. Baryumlu pasaj grafisi %90'nın üzerinde tanısaldır. Ultrasonografi veya endoskopi ile de tanıya gidilebilir <sup>(9,10)</sup>. Vakamızda şiddetli kusma ve beslenme intöleransı olması metabolik hastalığın bulgusu olmasına rağmen, eşlik eden mide dilatasyonu ve distale geçişin olamaması cerrahi bir sorun varlığını düşündürmüştür. Literatürde MMA ve prelorik perde birlikteliği tespit edilememiştir. Vakamız doğumsal metabolik hastalığı olan bir yenidoğanda kusma etiyojisinde cerrahi bir patolojinin de saptanmış olması açısından dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, doğumsal metabolik hastalıklar ülkemizde oldukça sıktır ve bu hastalıkların önemli bir bölümü kusma yakınması ile acile getirilmektedir. Vakamız gibi kusma semptomunun uygun tedaviye rağmen düzelmediği vakalarda cerrahi patolojilerin de anımsanarak araştırılması, var olan nedenin erken dönemde tanı alarak uygun tedavisini sağlayacak ve hasta sağkalımına yardımcı olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. **Swaiman KF.** Aminoacidopathies and organic acidemias resulting from deficiency of enzyme activity and transport abnormalities. Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology Practice and Principles. 3th ed. St Louis Baltimore-Toronto: Mosby Company 1999: 395.
2. **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> PMID:6132336
3. **Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS.** Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edn. New York: McGraw-Hill, 2001:2165-93
4. **Venditti CP.** Methylmalonic Asidemi. In: Pagon RA, Bird

- TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2005.
5. **Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C.** Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):104-12. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30090> PMID:16602092
  6. **Nicolaidis P, Leonard J, Surtees R.** Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998;78:508-12. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.78.6.508> PMID:9713004 PMCID:1717592
  7. **de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM.** Methylmalonic and propionic acidemias management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(3):415-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-005-7056-1> PMID:15868474
  8. **Shevell MI, Matiaszuk N, Ledley FD, Rosenblatt DS.** Varying neurological phenotypes among  $mut^o$  and  $mut^-$  patients with methylmalonyl CoA mutase deficiency. *Am J Med Genet* 1993;45:619-24. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320450521> PMID:7681251
  9. **Chew AL, Friedwald JP, Donovan C.** Diagnosis of congenital antral web by ultrasound. *Pediatr Radiol* 1992;22:342-3. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02016251> PMID:1408440
  10. **Lui KW, Wong HF, Wan YL, Hung CF, Ng KK, Tseng JH.** Antral web- a rare cause of vomiting in children. *Pediatr Surg Int* 2000;16:424-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s003839900317> PMID:10955580