



Metilmalonik Asidemiye Bağlı Optik Sinir Tutulumu: Bir Olgu Sunumu +

Aycan Ünalp*, Nedret Uran*, Derya Özmen*, Tuğrul Özcan*, Ceyhan Dizdärer**

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

* Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

** Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

Metilmalonik asidemi (sıklıkla) nörolojik bulgularla seyreden organik asidemilerden biridir. Literatürde (nadir bir) komplikasyon olarak optik atrofi gelişebileceği bildirilmektedir. Sekiz yaşında kız hasta büyüme geriliği, kusma ve kilo kaybı yakınmalarıyla getirildi. Ağırlık ve boyu (<3 P) olan olguda nötropeni saptandı. İzlem sırasında (pupillerin midriatik olması, ışık refleksi kaybı ve optik atrofi şeklinde) optik sinir tutulumu bulgusu ile birlikte asidotik solunumu olan hastada metabolik asidoz gelişti. Beyin MRI'inde serebral atrofi, peritrigonal ve lentiform nukleuslarda T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens alanlar saptandı. Laktik asidemisi olan olgunun idrar organik asit incelemesinde metilmalonik asidemi saptandı. Metilmalonik asidemili olguların optik sinir tutulumu yönünden izlenmesi gerektiği vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Metilmalonik Asidemi, Optik Sinir, Çocuk.

Methylmalonic Acidemia with Optic Nerve Disease: A Case Report

Methyl malonic acidemia is a rare form of organic acidemias (that frequently observed with the neurological findings). It was noted that optic atrophy could be developed as a rare complication. An 8-year-old girl presented to our hospital with growth retardation, weight loss and vomiting. Her weight and length were (<3 P) and neutropenia was determined. During follow-up, metabolic acidosis was diagnosed in this patient after detection of acidotic respiration, (midriatic pupils, loss of light reflex and optic atrophy) - an indicative of optic nerve disease. Cranial MRI revealed mild atrophy and symmetrical hyperintensity in peritrigonal and lentiform nuclei in T2-weighted images. The patient had lactic acidemia and methyl malonic acidemia was detected with urinary organic acid screening. It was emphasized that methylmalonic acidemia patients required to follow-up for optic nerve involvement.

Key words: Methylmalonic Acidemia, Optic Nerve, Childhood.

+50. Milli Pediatri Kongresi, 8-12 Kasım 2006, Antalya'da poster sunumu olarak bildirilmiştir. Kitapta tümüyle bildirilmemiştir.

Metilmalonik asidemi (MMA) organik asidemiler içinde yer alan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Mitokondri içinde metilmalonil-CoA'dan süksinil-CoA oluşumunda defekt vardır. Bu basamakta rol alan enzim metilmalonil-CoA Mutaz (MCM) ve koenzimi adenozil kobalamindir. Enzim defektinde metilmalonil-CoA artarak metilmalonik aside hidrolize olur ve böylece kanda, idrarda, BOS'ta metilmalonik asit yükselir. MCM enzimini kodlayan gen 6. kromozom kısa kolunda gösterilmiştir (6p21.2-p12) ve değişik mutasyonlar tanımlanmıştır.¹

MMA'nin farklı fenotipleri vardır. Ağır formları yenidoğan döneminde ilk hafta içinde ortaya çıkıp erken dönemde ölümlerle sonuçlanırken, hafif formları erişkin döneme kadar bulgu vermeyebilir.¹ Genellikle yaşamın ilk yıllarında kusma, beslenme güçlüğü, letarji, dehidratasyon ve şiddetli metabolik asidozla başlar. Nörolojik bulguları nöbetler, hipotoni, hareket bozuklukları, gelişim geriliği, mental retardasyon ve dispraksiyi içerir. Klinik genellikle ilerleyicidir ve enfeksiyonlar tetiği çeker.²

MMA'li olgularda optik sinir tutulumu nadir bir bulgudur. Bu yazıda büyüme geriliği nedeniyle hastanemize getirilen, yapılan tetkikleri sırasında optik sinir tutulumu bulgusu olan ve metilmalonik asidemi tanısı konulan 8 yaşındaki kız olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında kız hasta büyüme geriliği, kilo kaybı ve kusma yakınmalarıyla getirildi. Üç aydır yemeklerden sonra kusması olan hastanın son üç ayda altı kilo kaybettiği ifade edildi. Özgeçmişinden normal spontan vajinal yolla miadında doğduğu, asfiksi öyküsü olmadığı, nöromotor gelişimin normal olduğu saptandı. Soygeçmişinde anne-baba arasında ikinci dereceden akrabalık mevcuttu. Bir erkek kardeşi tekrarlayan kusma ve enfeksiyon atakları sonrasında 9 aylıkken eksitus olmuştu. Fizik muayenesinde; ağırlık:16.8 kg (<3P), boy:114 cm (<3P), baş çevresi: 50 cm (N-2 SD) sistem muayenelerinde anormallik saptanmadı. Hastanın rutin tetkiklerinde nötropeni saptandı, periferik yayma ve kemik iliğinde atipik hücre yoktu. Laboratuvar incelemelerinde hipotiroidi saptandı ve L-tiroksin tedavisi başlandı. İzlem sırasında pupillerin midriatik olması ve ışık refleksi kaybı şeklinde 2. motor sinir (optik sinir) tutulumu bulgusu ile birlikte taşipneik solunumu olan hastanın kan gazlarında metabolik asidoz geliştiği saptandı. Gözdebinde bilateral papillalarda solukluk, görsel uyarılmış potansiyellerinde (VEP) bilateral uzamış latanslı p100 potansiyelleri elde edildi. Ön görsel yollarda bilateral ileti yavaşlaması, bilateral optik sinir tutulumunu düşündürdü. Aynı zamanda hallüsinasyonları ile birlikte deliryum tablosu olan hastanın elektroensefalografisi (EEG)'si normaldi. Beyin manyetik rezonans inceleme (MRI)'nde ılımlı serebral atrofi, peritrigonal ve lentiform nukleuslarda simetrik, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens alanlar saptandı. İdrar-kan aminoasit kromatografisi normal, serum laktik asit 34.9 (N: 5-20) mg/dl olarak artmıştı. Bu bulgularla nörometabolik hastalık düşünülen olgunun yapılan idrar organik asit incelemesinde metilmalonik asidemi saptandı.

TARTIŞMA

İzolösin, valin, metionin ve treonin amino asitleri normalde propionik asit, metilmalonik asit ve

süksinik aside katabolize olurlar. Mutaz enzimi eksikliği (tam, mut0; fokal, mut-) veya kobalamin koenzim eksikliği (cblA-cblF) metilmalonik asit birikimi ile sonuçlanır.² MMA'lı hastalar sıklıkla konvulsiyon, stupor, koma, psikomotor ve mental retardasyon şeklinde nörolojik bulgularla kendini gösterir. Laboratuvar bulgularında metabolik asidoz, ketozis, hiperammonemi ve artmış anyon gap bulunur. Bu hastalarda trombositopeni, lökopeni, anemi, alanin, glisin gibi aminoasitlerde artış olabilir. Bazı hastalarda laktik asidoz veya pansitopeni olabilir. İdrarda metilmalonik asit düzeyinde artış saptanır. Deri fibroblast kültürlerinde L-metilmalonil-CoA enzim aktivitesi ve B12 vitamini metabolizması çalışılarak tanı kesinleştirilebilir.¹⁻³

MMA'lı hastalarda akut metabolik asidoz sırasında MRI'da bazal ganglionlarda özellikle de globus pallidusta T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonlar bulunduğu bildirilmiştir.⁴ Beyin bilgisayarlı tomografi ve MR incelemeleri ventriküllerde ve sulkuslarda belirginleşme, beyaz cevher myelinizasyonunda gecikme olduğunu gösterir. MMA'li olguların beyin görüntüleme bulgularını içeren en geniş serilerden birinde 23 hastanın 4'ünde (%17.4) simetrik globus pallidus infarktı saptanmıştır.⁵ Bizim hastamızda da literatürle uyumlu olarak serebral atrofi ile birlikte lentiform nukleuslarda tutulum şeklinde MRI bulguları saptanmıştır.

Tiroid bezi hastalıklarının nörolojik disfonksiyona bağlı birçok semptom ve bulguları olabilir. Tiroid hastalıklarına bağlı nörolojik komplikasyonlar, hormonal değişiklikler ya da immün mekanizmalarla meydana gelir. Hem periferik hem de santral sinir sistemi etkilenebilir. Bunlar arasında en yaygın olanları depresyon, mani, akut psikoz, paranoya ve deliryumdur. Ayrıca karpal tunnel sendromu, sensorimotor nöropatiler gelişebilir, ansefalopati ve komaya kadar ilerleyebilir.⁶ Bizim hastamız büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan kusma ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu. Tetkikleri yapılırken ansefalopati tablosuna giren olguda hipotiroidiye bağlı büyüme gelişme geriliği ve ansefalopati tablosu olabileceği düşünüldü ancak laktik asidemi ile birlikte metabolik asidozunun olması, nötropeni, kardeşinin de benzer bulgularla exitus olması, optik sinir tutulumu, VEP ve beyin MRI bulguları, bizi organik asidemilere yönlendirdi.

Metilmalonik Asidemiye Bağlı Optik Sinir Tutulumu: Bir Olgu Sunumu

İdrar organik asitlerinde metilmalonik asit atılımının artması ile MMA tanısı konuldu.

Optik atrofi optik sinir liflerinde demyelinizasyon veya Wallerian tipte dejenerasyona bağlı olarak gelişen sekonder değişikliklerdir. Tümör, anevrizma gibi baskı yapan lezyonlar, retrobulber nörit, heredite, toksikasyonlar primer optik atrofi nedenleridir. Papilödem, anterior iskemik optik nöropati, papillit ise sekonder optik atrofileri oluştururlar.⁷ Literatürde MMA'lerde optik sinir tutulumu olabileceği bildirilmiştir. Metabolik kontrol ile optik atrofi gelişimi ve progresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır.^{8,9} Yapılan bir çalışmada 14 MMA'li hastada en sık klinik bulgular olarak; letarji (6 olgu), gelişme geriliği (7 olgu), nöbet (6 olgu), tekrarlayan kusma (4 olgu), beslenme güçlüğü (4 olgu), distoni (8 olgu), açık renk saç (4 olgu), optik atrofi (1 olgu) saptanmıştır.¹⁰ Hastamızın da izlemi sırasında ışık refleksi kaybı ve midriazis, görme azalması, papillalarda solukluk şeklinde optik sinir tutulumu bulgusu saptandı.

Sonuç olarak büyüme gelişme geriliği olan, ailede benzer hastalık ve/veya kardeş ölümü, akraba evliliği öyküsü ile birlikte metabolik asidoz, sitopeni, tekrarlayan kusma ve nörolojik bulguların olduğu hastalarda yaşa bakılmaksızın organik asidemilerin düşünülmesi gerekir. Ayrıca MMA tanısı konulan hastaların optik atrofi

açısından periyodik olarak izlenmesini öneriyoruz.

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. Nicolaidis P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. Arch Dis Child 1998; 78: 508-12.
3. Acquaviva C, Benoist JF, Callebaut I, Guffon N, Ogier de Baulay H, Toutai G, Aydın A, Porquet D, Elion J. N219Y, a new frequent mutation among mut (degree) form of methylmalonic acidemia in Caucasian patients. Eur J Hum Genet 2001; 9: 942-50.
4. Ito H, Mori K, Ito M, Naito E, Yokota I, Kuroda Y. Case of methylmalonic acidemia presenting clinically Leigh encephalopathy. No To Hattatsu 2004; 36: 324-9.
5. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. Am J Neuroradiol 1994;15:1459-73.
6. Şengül C, Dilbaz N, Üstün İ, Balcı Şengül C, Okay T. Subklinik hipotiroidinin eşlik ettiği bir periyodik katatoni olgusu. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6:57-59
7. Kupa B, Hautz W, Seroczyńska M, Adach K. [Optic nerve atrophy—the main cause of visual impairment in children and young adults] Med Wieku Rozwoj. 2007; 11: 217-20.
8. Wasserstein MP, Gaddipati S, Snyderman SE, Eddleman K, Desnick RJ, Sansaricq C. Successful pregnancy in severe methylmalonic acidemia. J Inher Metab Dis 1999; 22: 788-94.
9. Rossi A, Cerone R, Biancheri R. Early-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria: Neuroradiologic findings. Am Neuroradiol 2001; 22: 554-63.
10. Jin H, Zou LP, Zhang CH, Fang F, Xiao J, Wu HS, Zhu C, Guo W, Jin Z. Diagnosis and treatment of methylmalonic acidemia in 14 cases]. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2004; 42: 581-4.

Yazışma Adresi: Aycan ÜNALP
Arıket Sitesi E-1 Blok, Kat: 3, Daire: 7
Narlidere-İzmir/ TÜRKİYE
Tel: (232) 2387097
GSM: 505 2211693
Fax: (232) 3668530