

## Metilmalonik Asidemi : Olgu Sunumu

Feray GÜVEN \*, Nihan UYGUR \*\*, Serpil DEĞİRMENCİ \*\*,

Nelgin GERENLİ \*\*\*, Aysu SAY\*\*\*\*

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi , Çocuk Kliniği ,

\*Klinik Şef Muavini, \*\* Uzman Doktor, \*\*\* Asistan Doktor, \*\*\*\*Klinik Şefi

**Yazışma Adresi :** Dr. Nihan Uygur: Köse Raif Paşa Cd. No:5/14 Çimen Apt. 34800 Yeşilköy / İstanbul

**Tel :** 0-212-5744458 **E-mail:** nihanped@hotmail.com

### ÖZET

*Metilmalonik asidemi, organik asit metabolizmasının sık rastlanan otosomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hastalıkta metilmalonik asit ve metabolitlerinin atılım ve birikimi artmıştır. Hastalara izolösin, valin, treonin ve metioninden fakir diyet, L-karnitin, biotin ve kobalamin replasman tedavisi uygulanmaktadır. Hastalığın sağkalım ve nörolojik prognozu kobalamine verilen biyokimyasal yanıt ve semptomların başlangıç yaşına bağlıdır. Birinci günden itibaren kusma, emmeme, belirgin hipotoni ve ketoasidoz tablosu ile belirti veren olgumuz, metilmalonik asidemi tanısı olarak literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.*

**Anahtar Kelimeler:** Doğumsal Metabolik Hastalık, Metilmalonik Asidemi, Yenidoğan

### SUMMARY

*Methylmalonic acidemia is a frequent, otosomal resesive inherited disorder of organic acid metabolism. In this disorder, the accumulation and excretion of methylmalonic acid and its metabolites are increased. The patients are treated with a diet, low in isoleucin, valin, methionin and treonin and with supplementation of biotin, kobalamine and L-carnitene. The survival and neurologic outcome in methylmalonic acidemia is determined by the biochemical response to pharmacological doses of cobalamine and the age of onset of symptoms. We report a case with methylmalonic acidemia presented with poor sucking, vomitting, ketoacidosis, profound hypotonia beginning from the first day of life with the data from the literature.*

**Key words:** Congenital metabolic disease, methylmalonic acidemia, newborn

### GİRİŞ

Metilmalonik asidemi 48.000-61.000 doğumda bir görülen ve metilmalonil CoA mutaz veya koenzimi olan vitamin B12 metaboliti adenzokobalamin eksikliğine bağlı otosomal resesif geçiş gösteren bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Enzim eksikliğine bağlı olarak metilmalonik asidin süksinik asite dönüşümünde bozukluk vardır. Mütaz aktivi-tesinde bozukluk metilmalonil CoA birikimine, bu da sekonder olarak propiyonil CoA artışına, bunların sonucunda da metilmalonik ve propiyonik asit birikimine ve bu maddelerin idrarla atılımına neden olur.(1,2) İlk defa 1967 yılında Ober-holzer , Strokke ve arkadaşları tarafından tanımlanan hastalık farklı yaşlarda çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. (3) Erken dönemlerde, tekrarlayan kusma, hayatı tehdit eden ketoasidoz atakları, konvulsiyon, letarji, hipotoni, büyüme ve gelişme geriliği ile bulgu verirken, daha ileri yaşlarda sinir sistemi, cilt ve böbrekler ile ilgili belirtilere daha sık rastlanır. Sorumlu enzimi kodlayan genlerin 6. kromozomun p21-p12 lokusunda yerleştiği ve mutasyonları olduğu gösterilmiştir. (2,4)Klinik olarak sepsis tablosu ile benzerlik gösteren organik asidemili vakayı

sunma amacımız, özellikle yenidoğanlarda sık karşılaşılan,sepsis ayırıcı tanısında nadir görülse de düşünülmesi gereken organik asidemilerin erken dönemde, henüz sekeller oluşmadan tanınmasını sağlayabilmek için hekim-lerin dikkatini çekmektir.

### OLGU SUNUMU

Vakamız sezaryen ile 3360 gr ağırlığında (%25-50.nci pers.) ve 8-9 Apgar'la hastanemizde dünyaya gelen term erkek bebektir. Bebek ailenin, ikinci derece akraba evliliğinden doğan, dördüncü çocuğuydu. Ailenin birinci ve ikinci çocukları 10 aylıkken nedeni bilinmeyen bir sebeple kaybedilmişti. Ailenin üç yaşında sağlıklı bir erkek çocuğu vardı. Doğumdan sonra bebeğin fizik muayenesinde özellik saptanmadığından anne yanına verildi, ancak doğumdan 5 saat sonra emmeme ve letarji nedeniyle yoğun bakım ünitesine alındı. Burada yapılan ilk muayenede bebekte letarji, aksiyal hipotoni ve ekstremitelerde tonus artışı tespit edildi. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Boy 53cm (%50-75.pers.), baş çevresi 36.5cm (%50-75.pers.) olarak

ölçüldü. Alınan rutin biyokimya, hemogram değerleri normal bulundu, enfeksiyon belirteçleri negatif olarak saptandı. Gün içinde bebeğin genel durumu gittikçe bozuldu, taşipnesi gelişti ve ikinci gün generalize tonus artışı gözlemlendi. Bebekten erken sepsis ve doğumsal metabolik hastalık (DMH) ayırıcı tanısı için kan kültürü alındı, enfeksiyon belirteçleri tekrarlandı. Birinci basamak DMH çalışması olarak kan şekeri, elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı, idrarda redükten madde, FeCl<sub>3</sub> ve keton, kan amonyak düzeyine bakıldı. Enfeksiyon marker-lerinin yine negatif saptanmasına rağmen kan kültür sonucu gelene kadar klinik sepsis sebebiyle antibiyotik tedavisine (ampisilin-mikasin) başlandı. Kan gazı değerlendirilmesinde metabolik asidoz saptandı, idrar tetkikinde keton (3+) , redükten madde ve FeCl<sub>3</sub> testi negatif, hiperamonyemi (219 mikromol/L) bulundu. Metabolik asidoz için bikarbonat tedavisi başlandı. Hiperamonyemi, metabolik asidoz, idrarda 3<sup>+</sup> keton tesbit edilmesi üzerine İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Beslenme ve Metabolizma Bölümü ile yapılan konsültasyon doğrultusunda önerilen kan ve idrar örnekleri aynı bölümün laboratuvarına gönderildi. Üçüncü gün yapılan inceleme sonucu 'Metilmalonik Asidemi' öntanısı alan bebeğe metabolizma bölümünün önerileri doğrultusunda lipid infüzyonu, karnitin, B12 vitamini başlandı, protein alımı kısıtlandı. Dördüncü gün özel olarak hazırlanan mamalarla beslenmeye geçildi. Günlük kan gazı takipleri ve gereğinde bikarbonat tedavisi yapıldı. Tedavinin ilerleyen günlerinde tonus normale geldi, taşipne kayboldu, bebekte spontan motilite arttı. Hastanın ilk alınan kan kültüründe Koagülaz negatif Stafilokok üredi ancak kontaminasyon olarak değerlendirildi; ikinci kan kültüründe üreme olmadı.

Sepsis markerleri bütün yatış boyunca negatif kaldı. Akut metabolik epizot uygun şekilde düzeltildikten sonra izolösin, treonin, metionin ve valinden yoksun diyet programı düzenlendi ve hastalık için özel olarak hazırlanmış Milupa Os 1 ® mama beslenmeye eklendi. Aileye bu mama ile beslemeye devam etmesinin önemi anlatıldı. Yatışının 26.ncı gününde klinik ve laboratuvar olarak stabil durumda olan bebek İstanbul Tıp Fakültesi Metabolizma polikliniğinde takip edilmek üzere taburcu edildi. Ancak hasta

taburcu olduktan sonra ailenin diyeti tam uygulayamaması ve önerilen metabolizma polikliniğinde takiplerini yaptırmaması sonucunda bebekte tekrarlayan ketoasidoz atakları oldu. Yedi aylıkken bize tekrar başvurduğunda belirgin nöromotor gelişme geriliği, ağır aksiyel hipotoni saptandı. Hasta metabolik asidoz ve kusmalara bağlı ağır dehidratasyon bulguları ile interne edilip tedaviye alındı. Tedaviye rağmen bebek kaybedildi.

## TARTIŞMA

Metilmalonik asidemili ağır vakalarda klinik olarak genellikle yenidoğan ve erken süt çocuğu döneminde tekrarlayan kusma, hayatı tehdit eden ketoasidoz atakları, konvülsiyon, letarji, hipotoni, büyüme ve gelişmede gerilik gözlenir. Hafif vakalarda ise daha ileri yaşlarda tartı alamama, psikomotor gerilik, distoni gibi nörolojik sorunlar izlenir, araya giren hastalıklarla ağır metabolik ketoasidoz ve hiperamonyemi ortaya çıkar. Bu hastalarda uzun süreli yaşam ve normal gelişim mümkün olsa da bazen ilk atakta yada atak sonrası hasta kaybedilir. Yaşayanlarda psikomotor bozukluklar sıktır (5). Vakamızda ilk gün başlayan emme güçlüğü, hipotoni ve letarji tespit edildi. Daha sonra buna taşipne ve ekstremitelerde tonus artışı eklendi. Anamnezde akraba evliliği öyküsü, daha önce iki kardeşinin sütçocukluğu döneminde bilinmeyen sebeple ölüm hikayesinin olması ve bebeğin klinik olarak semptom ve bulguları sebebiyle doğumsal metabolizma hastalığından şüphelenildi. Benzer klinik tablo gösteren ve yenidoğan döneminde sık karşılaşılan sepsis ile ayırıcı tanı yapıldı. Bilindiği üzere çoğu doğumsal metabolizma hastalığında sepsis kliniğine ek olarak nötropeni, trombositopeni, hipo veya hiperglisemi görülebilir.(6) Vakamızda bu bulgulara rastlanmamıştır.

Anamnez, klinik bulgular ve metabolik asidoz, hiperamonyemi ve ketonüri gibi laboratuvar bulguları sebebiyle organik asidemiden şüphelenilen hastamıza bölgesel metabolizma merkezince yapılan ayrıntılı kan ve idrar tetkikleri sonucunda metilmalonik asidemi tanısı konuldu. Vakamıza uyguladığımız şekilde doğumsal metabolik hastalık şüphesinde; uygun tetkiklerin zamanında alınması ve metabolizma merkezlerinde

incelenilmesi sonucunda tanıda gecikmeler ve olası sekellerin oluşması veya ilerlemesi önlenemez.(7,8) Metilmalonik asidemili vakaların tedavisinde öncelikle metabolik asidoz düzeltilir, doğal protein kaynakları kesilir ve karnitin başlanır. Düzelmeyen asidozda ya da hiperamonyemide hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon uygulanır. Hastalığın tipi anlaşılınca kadar yüksek doz hidroksikobalamin İM verilir. Enzim eksikliğinde tedavi olarak metiyonin, treonin, valin ve izolösin içermeyen özgül tıbbi besinler uygulanır. Aralıklı olarak metronidazol verilerek bağırsak bakterileriyle metilmalonil CoA oluşumu önlenmeye çalışılır. (4) Bu prensiple biz de kesin tanıyı koyduktan sonra öncelikle diyetteki toksik bileşenlerin çıkarılması amacıyla proteinli gıdaların alımını kesip, gerekli enerjiyi İV dextroz ve lipid solüsyonları ile sağlamaya çalıştık. Akut dönemde eksik ürünün verilmesi ilkesiyle bebek özel bir mama karışımı ile beslendi, enzim aktivitesinin arttırılması için intramusküler B12 vitamini ve oral karnitin tedavisi yapıldı. İntoksikasyon tipi tablo ile seyreden metilmalonik asidemi tanılı vakamızda akut dönemde uygulanan tedavi ile bu bulgular geriledi.

Çoğu doğumsal metabolizma hastalığında olduğu gibi metilmalonik asidemi'de de prognoz genelde etkili tedavinin başlama yaşı ile doğrudan bağlantılı olduğundan erken tanı çok önemlidir. Tedavisi mümkün olmayan durumlarda da tanı bir sonraki gebeliğin prenatal tanısı açısından önem taşımaktadır. Tanının bilinmesi bir sonraki bebeğe daha erken müdahale şansı ile birlikte daha iyi bir prognoz sağlayacaktır. (8) Amnion sıvısında anormal metabolik ürünlerin veya amniotik hücre kültürlerinde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile prenatal tanı konabilir. Prenatal tanı amacıyla 15-18'inci gebelik haftaları arasında amniyosentez yapılır.(2) Çelebi ve arkadaşları mental retardasyonu ve gelişme geriliği olan altı yaşında bir kız çocuğuna sahip anneye ikinci hamileliğinin onaltıncı gebelik haftasında prenatal tanı amacıyla amniyo-sentez işlemini uyguladıkları bir vakayı sundular: amniyon sıvısındaki normal sınırları 0.08-0.91 umol/l olan metilmalonik asid oranını 2.7 umol/l saptadılar. Bu değer düşük pozitif hastalık riski olarak değerlendirilmiş. Gebeliğin

ondokuzuncu haftasında ailenin de isteği doğrultusunda medikal abortus yaptırılmış, yapılan otopside fetusta bir anomaliye rastlanmamıştır.(9) Fetal metabolik ürünlerin anne idrarında gösterilmesi de bir başka tanı yöntemidir. Metilmalonik asidemi'de yirmibeşinci gebelik haftasından itibaren anne idrarında metilmalonat yüksek bulunur (2,10). Biz de aileye bebeğin hastalığı ile ilgili bilgileri verdikten sonra yeni bir hamilelik planladıklarında gerekli prenatal tanı ve takibin yapılabileceği merkezlerden birine başvurmalarını önerdik.

Ancak unutulmamalıdır ki iyi bir prognoz için erken tanının yanısıra genelde pahalı olan tedavinin de sürdürülmesi şarttır. Bizim vakamızda erken tanıya rağmen diyet tedavisinin uygulanmaması bebeğin önce nöromotor gelişme geriliğine, daha sonra da ölümüne neden olmuştur. (11) Metilmalonik asidemide izlenen nörolojik bulgular değişiklik göstermektedir. Hastalar koopere, letarjik, komatöz olabilecekleri gibi; arefleksi, gelişme geriliği ve asidoza bağlı konvülsiyonlar da izlenebilir. Nörolojik bulgular akut epizotlar sırasında alevlenebilir veya kalıcı da olabilir. Yaygın subaraknoidal ve serebellar kanamalar, bazal ganglionlardaki nekroz sebebiyle ekstrapiramidal bulgular, spastik bi- veya kuadriparaziler gelişebilir.(2) Nikolaidis ve arkadaşları 26 yıl boyunca 35 hastanın nörolojik takibini yapmışlar ve hastaları başlangıç zamanına göre erken (yenidoğan evresinde başlayan) ve geç başlangıçlı olarak; kobalamine verdikleri cevaba göre de cevaplı ve cevapsız olarak gruplamışlardır. Çalışmaları sonucunda kobalamine yanıtı ve yanıtı olmayan hastalar arasında hastalığın şiddeti, yaşam süresi ve nörolojik sekeller açısından belirgin fark saptamışlar ve prognozun erken başlangıçlı, kobalamine yanıtı olmayan hastalarda en kötü olduğunu, erken başlangıçlı hastaların sağkalımlarının da azaldığını tespit etmişlerdir. Her iki grupta da artan yaş ile birlikte anormal nörolojik bulgularda artış saptamışlardır.(12) Biz de hastamızın erken başlangıçlı , tedaviye kısa zamanda yanıt vermesinden dolayı kobalamine yanıtı olan bir metilmalonik asidemi vakası olduğunu düşünmekteyiz. Fakat ailenin uygun diyeti uygulayamaması sebebiyle hastamızda hızla metabolik dekompenstasyon gelişmiş ve hasta

kaybedilmiştir. Metilmalonik asidemi, doğumsal metabolizma hastalıkları arasında sık görülen; erken tanının ve tedavinin hastalığın ilerleyişi açısından çok önemli olduğu bir organik asit metabolizması hastalığıdır. Bu nedenle çocuk hekimlerinin tekrarlayan kusma, gelişme geriliği, nöromotor retardasyon, hayatı tehdit eden ketoasidoz atakları şeklinde akut ensefalopati bulgusu olan ve anne- baba arasında akrabalık izlenen tüm hastaları doğumsal metabolik hastalık açısından araştırmasının faydalı olacağı inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Aydın A. Metabolizma Hastalıkları. İn: Onat T, ed. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Cilt1. Nobel Tıp Kitabevi 1999; 294-385
2. Kalkanoglu SH, Coşkun T. Propiyonat Metabolizması Bozukluklarında İzlem. İn: Özalp İ, Tuncer M, eds. Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20(4), 465-476.
3. Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA et all. Methylmalonic aciduria :an inborn error of metabolism leading to chronic acidosis . Arch Dis Child 1967;42:492-504.
4. Saudubray J-M, Charpentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/Algorithms . İn: Scriver DC, Beaudet T, eds. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease Volume 1. 8th ed. Mc Graw-Hill 2001; 1327-1348.
5. Demirkol M , Baykal T , Hüner G. Doğumsal Metabolizma Hastalıklarına Yaklaşım. Neyzi O, Ertuğrul T (Ed). Pediatri Cilt 1 .İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 651-688.
6. Wraith J.E. Inborn Errors of Metabolism in the Neonate. İn: Rennie J.M, Robertson N.R.C. Eds. Textbook of Neonatology. 3rd edition. Edinburgh. Churchill Livingstone 1999; 986-1002.
7. Hüner G. Doğumsal Metabolizma Hastalık Açısından ne zaman ve hangi tetkikler istenmeli? Çocuk Dergisi 2001;1:189-195.
8. Rezvani I, Rosenblatt D.S. An Approach to Inborn Errors. İn :Behrman, Kliegman, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Pennsylvania. W.B. Saunders Company. 2000; 343-344.
9. Çelebi H, Kamacı M, Kahramanoğlu İ. Metilmalonik Asidemi : Olgu Sunumu. Klinik Bilimler ve Doktor 2002 8(3):396-97.
10. Shigematsu Y, Hata I, Nakai A et all. Prenatal diagnosis of organic acidemias based on amniotic fluid levels of acylcarnitines. Pediatr Res 1996 Apr; 39 (4 Pt 1 ):680-684.
11. Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. İn: Fernandes J, Saudubray JM, Van de Berghe (eds). Inborn Metabolic Disease. Diagnosis and Treatment. 3rd edition. Berlin Springer Verlag: 2000; 1-43.
12. Nikolaidis P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia . Arch Dis Child 1998;78:508-512.