

# Propiyonik Asidemi: Olgu Sunumu

## Propionic Acidemia: Case Report

Kadri Kamber\*, Halil Sağlam\*\*, Şahin Erdöl\*, Yasin Karalı\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş.Gör.Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Yrd.Doç.Dr.

### ÖZET

Emmede azalma, kusma, halsizlik ve uykuya meyil şikayeti ile başvuran 3.5 aylık erkek çocuk pansitopeni nedeni araştırılmak üzere yoğun bakım ünitemize yatırıldı. Doğumda sağlıklı iken, doğumdan 72 saat sonra tonus kaybı, emme güçlüğü kusma ve devamlı uyku hali ortaya çıkan olgunun neonatal sepsis ön tanısıyla 15 gün hastanede yatırılarak izlendiği öğrenildi.

Fizik muayenede letarjik, hipotonik, şuur uykuya eğilimli ve takipneikti; solunum sesleri bilateral kabalaşmıştı ve karaciğer kosta kenarını 2 cm geçiyordu. Emme, arama, yakalama refleksleri yoktu. Dirençli miyoklonik nöbetleri, hipotonisi ve ikinci derece akraba evliliği olması nedeniyle metabolik hastalık açısından araştırıldı. Kan gazında metabolik asidozu saptandı. Plazma ve beyin-omurilik sıvısı kantitatif glisin düzeyleri artmıştı. Tandem kütle spektrometrisi (Tandem MS) çalışmasında C3-propionil karnitin düzeyinde artış saptandı. Ayrıca idrar organik asit değerlendirilmesinde 3-OH propiyonik asit, 3-OH bütirik asit ve propionilglisin atılımlarında artış mevcuttu. Bu bulgularla hastaya propiyonik asidemi tanısı kondu. Proteinden fakir diyet, L-karnitin ve biotin tedavisi başlandı.

Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde, sağlıklı doğmuş ancak hipotonisi, emme güçlüğü ve konvülsiyonu olan yenidoğan ve süt çocuklarında ve yine miadında doğup da herhangi bir risk faktörü yokken neonatal sepsis tablosu gelişen bebeklerde doğumsal metabolizma hastalıkları daima akılda tutulmalıdır. (Güncel Pediatri 2007; 5: 38-40)

**Anahtar kelimeler:** Propiyonik asidemi, metabolik asidoz, miyoklonik nöbet, pansitopeni

### SUMMARY

A three and a half-month-old boy was referred to us to be investigated due to pancytopenia. He had vomiting, lethargy and failure to thrive. It was reported that seventy two hours after an uneventful labor, he developed feeding difficulty, vomiting, hypotonia and lethargy; and he was hospitalized with an initial diagnosis of neonatal sepsis for 15 days. There was second degree consanguinity between his parents.

On physical examination; he was hypotonic, lethargic, and tachypneic with a slight hepatomegaly of 2 cm. Neonatal reflexes were absent. During follow-up, he developed persistent myoclonic convulsions and metabolic acidosis. Quantitative plasma and cerebrospinal fluid glycine levels were increased. On tandem mass spectrometric study, C3-propionyl carnitin level was increased. Urine organic acid analysis revealed increased 3-OH propionic acid, 3-OH butyric acid, and propionylglycine levels. He was diagnosed as propionic acidemia and a protein restricted diet with oral L-carnitine and biotin supplementations were started.

In our country, where the prevalence of consanguineous marriages is very high, inborn errors of metabolism should be strongly considered in all of those full term neonates and children who develop hypotonia, convulsions, lethargy and failure to thrive after an uneventful labor, as well as in those developing signs and symptoms of neonatal sepsis without any risk factors both in the baby and in the mother. (Güncel Pediatri 2007; 5: 38-40)

**Key words:** Propionic acidemia, metabolic acidosis, myoclonic convulsions, pancytopenia.

### Giriş

Propiyonik asidemi, propionil CoA karboksilaz enzim eksikliği sonucu propiyonik asit birikimine sebep olan bir metabolik hastalıktır. Hastalar kusma, dehidratasyon, letarji, ensefalopati ile başvurabilirler. Prevalansı 1/35000-75000'dir. PCCA ve PCCB genlerindeki mutasyonlar nedeniyle hafif formları olabilir ve gerçek insidansın 1/18000 olduğu tahmin edilmektedir (1-3).

Genellikle yenidoğan döneminde veya erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkmaktadır. Hafif formları daha geç ortaya çıkabilir. Hastalar kusma, nöbetler, letarji, hipotoni ve ensefalopati ile başvurabilir. Bu semptomlar enfeksiyon, beslenmeye başlama veya farklı bir beslenme şekline geçme ile ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda hastalıkla ilgili aile hikayesi, özellikle yenidoğan döneminde açıklanamayan kardeş ölümü şeklinde mevcut olabilmektedir (1-3).

Burada emme güçlüğü, hipotoni ve uyku hali gibi klinik bulgular nedeniyle sepsis ön tanısı konarak tarafımıza sevk edilen ve pansitopenisi olan bir vaka sunularak literatür eşliğinde tartışılmıştır.

## Olgu Sunumu

Üç buçuk aylık bir erkek bebek uyku hali, emmeme, kusma ve bitkinlik şikayetleri ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine yatırıldı. Aralarında ikinci derece akrabalık olan bir ebeveynin üçüncü çocuğu olan hastanın annesinin 2. ve 4. aylarda sonlanan iki düşüğü mevcuttu. Ebeveynlerin herhangi bir sağlık sorunu yoktu.

Fizik muayenede hasta letarjik ve hipotonikti. Takipnesi olan olgunun solunum sesleri bilateral kabalaşmıştı ve karaciğer kosta kavsinin 2 cm kadar geçmekteydi. Emme, arama, yakalama ve Moro refleksleri yoktu.

Laboratuvar incelemesinde; tam kan sayımında pansitopeni mevcuttu ve rutin kan biyokimyası değerleri normaldi. Hastanın kan gazı tetkiki normaldi. Kan ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinde üreme olmamıştı. İzlemde multifokal myoklonik nöbetleri ortaya çıkan ve antikonvulsan tedavi başlanan hastanın solunumunun daha da hızlanması üzerine bakılan kan gazında metabolik asidoz saptandı. Aynı anda kanda amonyak 245 µmol/L (9-33 µmol/L), Laktat 35 µmol/L (4-20 µmol/L) olarak bulundu. İkinci dereceden akraba evliliği olan hastanın mevcut tablosu metabolik hastalığı düşündürdü. Kranial ultrasonografi normal olmasına karşın kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile her iki talamus ventrolateral kesimlerinde yoğunluk artışı ve her iki lateral ventrikül ve 3. ventrikülde daha belirgin olmak üzere ventriküllerde genişleme saptandı. Doğumsal metabolik hastalıklar açısından metabolik tarama testleri istendi. Tandem MS ile yapılan kanda aminoasit/açıl karnitin çalışmasında C3-propionil karnitin düzeyinde artış [17,78 µmol/L (N:0,6-7 µmol)] saptandı. Ayrıca idrar organik asit incelemesinde 3-OH propiyonik asit, 3-OH bütirik asit ve propiyonilglisin atılımlarında artış mevcuttu.

Eş zamanlı olarak HPLC (high performance liquid chromatography) tekniği ile kan ve BOS'ta kantitatif glisin düzeyleri belirlendi. HPLC tekniği ile bakılan plazma ve BOS glisin düzeyleri sırasıyla 1110 µMol/L ve 62 µMol/L bulundu. BOS/Plazma glisin düzeyleri oranı 0,056 idi. Bu oranın 0,08'in üzerinde olması nonketotik hiperglisinemi (NKH) için tanı koydurucu olduğundan bu tanı ekarte edilmiş oldu. Hastaya propiyonik asidemi tanısı konarak proteinden kısıtlı (1 gr/kg/gün) diyet, L-karnitin (100 mg/kg/gün) ve biotin (10 mg/gün) tedavileri başlandı. Kliniği düzelen hasta 11 aydır ayaktan izlenmektedir, tedaviye uyumu ve büyümesi oldukça iyidir ve yeni bir atak geçirmemiştir.

## Tartışma

Propiyonik asidemi, propionil CoA karboksilaz enzim eksikliği sonucu propiyonik asit birikimine sebep olan bir metabolik hastalıktır. Hastalar kusma, dehidratasyon, letarji, ensefalopati ile başvurabilirler. Bu bozukluk hastalarda kaudat, putamen ve globus pallidus içeren bazal gangliada bilateral infarkta sebep olabilir (1).

İzolösin, valin, threonin ve metionin metabolizması propionil CoA oluşumunu sağlar. Az miktarda olmak üzere, yağ asitleri de propionil CoA oluşumuna destek olur. Eksik enzim olan propionil CoA karboksilaz propionil CoA'yı metil malonil CoA'ya çevirirken biotine ihtiyaç duyar. Karboksilaz geninin iki alt ünitesinde birçok genetik mutasyon gerçekleştirilebilir ve bu da propionil CoA karboksilazın fonksiyonlarını değişik derecelerde etkileyebilir. Metabolik yollardaki kusurlar potansiyel toksik metabolitlerin oluşmasına neden olur. Bazal ganglion üzerindeki toksisiteye dair birçok teoriler mevcuttur. Hamilton'a göre metabolitler bazal gangliadaki endotel hücrelerine toksiktir (2).

Alternatif bir hipoteze göre sitokrom-c oksidaz disfonksiyonu direk bazal ganglia hasarına neden olmaktadır. Birikimler sitokrom-c oksidazın anormal çalışmasına neden olmaktadır. Başka bir hipoteze göre de hiperamonemi asidozla birlikte glutamin ve/veya glutamatın astrositlerde birikmesine sebep olmaktadır. Biriken glutamat bazal gangliada eksitator etki yapmaktadır (3). PCCA geninin eksik olduğu bir fare modeli geliştirilmiştir ve bu patofizyolojiyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Amerika'da prevalans 38000-75000 vakada birdir. Gerçekte ise belgelenememiş asidopatiler nedeniyle sıklık daha da yüksek olabilir. Surtees ve arkadaşları propiyonik asidemileri iki alt gruba ayırmıştır: Erken ve geç başlangıçlı (6 haftadan önce ve sonra). Erken başlangıçlı grup mental retardasyon ve erken ölüme neden olmaktadır. Geç başlangıçlı grupta ise ağır hareket bozuklukları ve distoniler gelişmektedir (4).

Propiyonik asidemili hastalarda hareket bozuklukları başlangıç bulguları olabilir. Distoni, rijidite, koreatetoz, kanama gibi bulgular bazal gangliada infarkta işaret edebilir (5).

Çalışılan 65 hastalı grupta kız erkek oranı 1.4/1 saptanmıştır. Hastalar yenidoğan döneminde veya erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkmaktadır. Hafif formları daha geç ortaya çıkabilmektedir. Kusma, konvülsiyon, letarji, hipotoni ve ensefalopati en sık başvuru semptomlarıdır. Bu semptomlar bir enfeksiyonun araya girmesi, beslenmenin başlatılması veya farklı bir besin öğesinin diyetle eklenmesiyle ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda özellikle yenidoğan döneminde açıklanamayan kardeş ölümü öyküsü olabilir (5).

Propiyonik asidemi otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Metabolik krizler beslenmeyle ve bir enfeksiyon durumuyla ortaya çıkabilmektedir. Hastada asidoz varlığında diğer sık görülen sebepler (ketoasidoz, karaciğer hastalıkları, şok, anoksi ve/veya iskemik hasar) ekarte edilmelidir (6).

Eğer klinik bulgular metabolik hastalığı düşündürüyorsa serum amonyak, glisin, betahidroksibütirat ve asetoasetat seviyeleri yüksek bulunacaktır. İdrarda aminoasit ve organik asitler artmıştır. (metil sitrat, 3-OH propionat, propionil glisin). Fibroblastlarda enzim analizi sonucu kesin tanı konmaktadır. Genetik mutasyon analizi yapılabilmektedir. Tam kan sayımında nötropeni ve trombositopeni mevcuttur (7).

Nörolojik durumdaki ani değişikliklerde (nöbet, inme, ensefalopati) görüntüleme gereklidir. Hem BT hem de MR lezyonların ayırımında kullanılabilir. Yakın zamanda bazal gangliyonlarda glukoz alımını ölçen PET de kullanılmaya başlanmıştır (8).

Düşük proteinli diyet (1 -2 mg/kg/gün), L-karnitin desteği (100 mg/kg/gün) ve biotin desteği (10 mg/gün) hemen başlatılır.

malıdır. Karnitin uzun zincirli yağ asidi metabolizmasında bulunan bir enzimdir. Açıl CoA metabolitlerini tamponize eder ve tamponize edilen metabolitler idrarla atılır. Biotin propionil CoA karboksilazın kofaktörüdür. Karboksilaz eksikliğinde propiyonik asidemi ortaya çıkar. Biotine cevabın olup olmaması genetik heterojenite ile ilişkilidir. Biotine cevapsız hastalarda; izolösin, valin, threonin ve metionin alımı kısıtlanmalıdır. Diyetin hemen düzenlenmesi klinik semptomları ve laboratuvarı düzeltebilir. Tedavinin başarısı kandaki propiyonik asit seviyesiyle değerlendirilebilir (9, 10, 11). Evde idrarda keton ölçümü özellikle enfeksiyon dönemlerinde uygulanabilir. Akut fazda asidoz atağına sebep olan enfeksiyon hemen tedavi edilmelidir. Diyetle düzenlemeler yapılmalıdır, hayatı tehdit edici durumlarda diyaliz düşünülebilir. GIS bakterileri propiyonik asit ürettiğinden neomisin ve metronidazol verilebilir. Karaciğer ve böbrek organ transplantasyonu girişimleri değerlendirilebilir.

Protein içeriği kısıtlanan (0,5-1,5 g/kg/gün), L-karnitin ve biotinle desteklenen bir diyet uygulanmalıdır. Akraba evliliği oranı ülkemizde oldukça sıktır. Hastalığın otozomal resesif geçişi göz önüne alındığında, sağlıklı doğan ancak doğum sonrası birkaç gün içinde uyku hali, beslenme güçlüğü, hipotoni ve konvülsiyon şikayetleri ile başvuran hastalarda doğumsal metabolizma hastalıkları daima akılda tutulmalıdır (12-15).

## Kaynaklar

1. Al-Essa M, Bakheet S, Patay Z, et al: 18Fluoro-2-deoxyglucose (18FDG) PET scan of the brain in propionic acidemia: clinical and MRI correlations. *Brain Dev* 1999 Jul; 21:312-7.
2. Hamilton RL, Haas RH, Nyhan WL, et al: Neuropathology of propionic acidemia: a report of two patients with basal ganglia lesions. *J Child Neurol* 1995; 10:25-30.
3. Brismar J, Ozand PT: CT and MR of the brain in the diagnosis of organic acidemias. Experiences from 107 patients. *Brain Dev* 1994; 16 (Suppl):104-24.
4. Surtees RA, Matthews EE, Leonard JV. Neurologic outcome of propionic acidemia. *Pediatr Neurol*. 1992; 8:333-7.
5. Brismar J, Ozand PT: CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:1459-73.
6. Fenichel GM: *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Systems Approach*. 1996: pp11-2.
7. Fenton WA, Rosenberg LE: Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol 1. 1995: 1423-9.
8. Haas RH, Marsden DL, Capistrano-Estrada S, et al: Acute basal ganglia infarction in propionic acidemia. *J Child Neurol* 1995; 10:18-22.
9. Bergman AJ, Van der Knaap MS, Smeitink JA, et al: Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in propionic acidemia: clinical and biochemical considerations. *Pediatr Res* 1996; 40:404-9.
10. Hoffmann GF, Gibson KM, Trefz FK, et al: Neurological manifestations of organic acid disorders. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (suppl 1):94-100.
11. Leonard JV, Walter JH, McKiernan PJ: The management of organic acidemias: the role of transplantation. *J Inher Metab Dis* 2001; 24:309-11.
12. Mass General Hosp: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 39-1998. A 13-year-old girl with a relapsing-remitting neurologic disorder [clinical conference]. *N Engl J Med* 1998; 339:1914-23.
13. Miyazaki T, Ohura T, Kobayashi M, et al: Fatal propionic acidemia in mice lacking propionyl-CoA carboxylase and its rescue by postnatal, liver-specific supplementation via a transgene. *J Biol Chem* 2001; 276:35995-9.
14. Nyhan WL, Bay C, Beyer EW, Mazi M: Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. *Arch Neurol* 1999; 56:1143-7
15. Nyhan WL, Skati NA: Propionic acidemia. In: *Diagnostic Recognition of Genetic Disease*. 1987: pp 36-41.