

Metil malonik asidemili bir yenidoğan olgusu

A neonatal case with methylmalonic acidemia

Özgür OLUKMAN, Şebnem ÇALKAVUR, Filiz GÖKASLAN, Fatma KAYA KILIÇ, Yasemin ONURSAL, Füsün ATLIHAN

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

ÖZET

Metil Malonik Asidemi (MMA), metil malonik asitin plazmada birikimi ve idrardan atılımının artmasıyla sonuçlanan doğuştan metabolik bir acildir. Belirtilerin başlangıcı yenidoğan döneminden erişkin dönemine kadar olabilir. Sıklıkla akut ve ölümcül olup, bazen daha büyük çocuklarda kronik şekilde görülebilir. Türkiye'deki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Öyküsünde akraba evliliği olan hastalarda, klinik bulgu ve semptomların varlığında tarama tetkikleri acil olarak istenmelidir. Bu yazıda, sarılık yakınmasıyla postnatal 5. günde başvuran, izlemde metabolik asidoz ve hiperamonyemi tespit edilen MMA'li bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Metil malonik asidemi, MMA, metabolik acil, metabolik asidoz, akraba evliliği, yenidoğan tarama testleri

ABSTRACT

Methyl malonic acidemia (MMA) is an inborn error of metabolism that results in the accumulation of methylmalonic acid in blood and increased excretion in the urine. Onset of the manifestations ranges from the neonatal period to adulthood. It may present as an acute and fatal condition in infancy, occasionally in a more chronic form in older children. The frequency is unknown in Turkey. In the presence of clinical signs and symptoms in patients with a history of consanguineous marriages, screening tests should promptly be requested. In this paper, we report a case of newborn who had admitted on his 5th day of life with complaint of jaundice and who developed metabolic acidosis and hyperammonemia on his follow-up.

Key words: Methylmalonic acidemia, MMA, metabolic emergency, metabolic acidosis, consanguineous marriage, neonatal screening tests

Alındığı tarih: 19.07.2011

Kabul tarihi: 21.07.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şebnem Çalkavur, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, İzmir
sebnemcalkavur@yahoo.com

GİRİŞ

Açıklanamayan metabolik asidozu ve baz açığı olan tüm bebek ve çocuklarda ayırıcı tanıda organik asidemiler düşünülmelidir⁽¹⁾. Metil Malonik Asidemi (MMA), organik asidemiler içinde en sık olarak görülmekte ve metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümündeki bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır⁽¹⁻⁸⁾. Metilmalonil-CoA-mutaz enzimi veya bu enzimin ko-faktörü olan adenosil kobalamin'in uptake, transport veya sentezinde bozukluklar söz konusudur⁽²⁾. Sonuç olarak, kanda metil malonik asit birikmekte

ve idrarda atılımı artmaktadır. Kanda biriken metil malonik asit santral sinir sistemi, kemik iliği ve böbreklerde toksik etkiye neden olmaktadır^(1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 48.000, İtalya'da 115.000 ve Almanya'da ise 169.000 canlı doğumda bir oranda, etkilenen yenidoğan olduğu bildirilmektedir⁽³⁾. Türkiye'deki sıklığı ise tam olarak bilinmemekte, ancak akraba evliliklerinin yüksek olduğu düşünüldüğünde çok daha fazla olabileceği tahmin edilmektedir. Otozomal resesif geçiş özelliği gösteren MMA'nın hafif ve ağır şekilleri bulunmaktadır.

Yenidoğan döneminde etkilenen bebeklerde

doğum sonrası ilk birkaç günde kusma, solunum sıkıntısı, beslenme sorunları, letarji ve tedavi edilmediğinde ölümlerle sonuçlanan ağır ketoasidoz görülür⁽¹⁾. Hafif gidişli MMA ise hastalığın en sık görülen şekli olup, daha büyük çocuklarda görülür⁽¹⁻³⁾. Bu formda kan ve idrar metil malonik asit düzeyleri hafif forma göre daha düşüktür ayrıca çocukların büyüme ve gelişmeleri de normal sınırlardadır.

Burada metil malonik asidemi tanısı almış bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi yedi yaşındaki sağlıklı annenin 5. gebeliğinden, 39. gestasyon haftasında, C/S ile 2960 g doğan erkek olgu, 5. gününde sarılık nedeniyle hastanemize başvurdu. Ölçülen total bilirubin değerinin 17,6 mg/dL saptanması üzerine indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırıldı. Birinci derece kuzen evliliği ve yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle ilk hafta içerisinde kaybedilen 2 kardeş öyküsü mevcuttu. İkleri ve batın bombeliği dışında sistem muayeneleri olağandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinde özellik olmayan hastanın izleminin 2. gününde hipotonisitesi, kutis marmoratusu ve kusmaları gelişti. Beslenmesi kesilen hastanın, kan gazında metabolik asidozu olması ve yüklü aile öyküsü nedeniyle metabolik hastalık düşünülerek gönderilen kan amonyak değeri (396 µg/dl) yüksek saptandı. Tandem kütle spektrofotometrisi istendi. Yenidoğanın erken sepsisine yönelik ikili antibiyoterapinin yanı sıra yüksek amonyak değerini kontrol altına almak amacıyla oral sodyum benzoat tedavisi başlanarak, proteinden fakir, lipid ve glukozdan zengin total parenteral beslenme başlandı. Ek anomaliler açısından yapılan transfontanel ultrasonografisinde her iki serebral hemisferde periventriküler beyaz cevherde ekojenite artışı, batın ultrasonografisinde bilateral çift toplayıcı sistem saptandı. Ekokardiyografik incelemesi ve göz dibi bakışı olağandı.

Olgunun Tandem kütle spektrofotometrisinde C3, C3/C2, C3/C16, C3/metionin değerleri yüksek bulun-

duğundan organik asidemi şüphesi ile idrar organik asid analizi yapıldı. İdrar organik asid analizinde 3-OH propiyonat, metil sitrat, 3-OH izovalerat ve metil malonat başta olmak üzere 2-OH izovalerat, 2-metil 3-OH bütirat, 2-metil 3-OH valerat gibi propiyonil KoA metabolitlerinin arttığı, MMA ile uyumlu profil saptandı. Metil malonil KoA mutaz eksikliği ya da kobalamin ko-faktör metabolizmasında primer bir defekt olabileceği düşünüldü. Hastada kobalamin düzeyi çalıştırılmadı. Erken ve ağır kliniği ve erken kardeş ölümleri nedeniyle daha öncelikli olarak metil malonil-CoA-mutaz eksikliği düşünüldü. Hastaya karnitin 100 mg/kg/gün ve B12 vitamini 1mg/gün başlandı. Beslenmesi 0.5g/kg/gün proteini kısıtlı, glikoz ve lipid içeriği yüksek total parenteral beslenme olarak düzenlendi.

Başlanan tedavi sonrasında, hastanın asidozunda düzelme ve amonyak değerlerinde normale dönüş saptansa da, hipotonisitesi giderek artan hasta solunum yetersizliği nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatör izlemine alındı. İlerleyen dönemde nötropeni ve trombositopenisi de gelişen, CRP artışı olan hastanın yine amonyak düzeylerinde yükselme ve asidozu gelişti. İV sodyum benzoat 125 mg/kg/gün başlandı. Geniş spektrumlu ikili antibiyotik tedavisine ek antifungal tedavi verildi. Ancak, uygulanan agresif tedaviye rağmen acinetobacter sepsisi nedeniyle hasta izleminin 35. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

MMA otozomal resesif geçiş özelliği gösteren doğuştan metabolik bir acildir⁽¹⁻³⁾. Olgumuzun öyküsünde de birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Hastalık ile ilgili olarak bazı kromozomal mutasyonlar tanımlanmıştır^(3,4). Çeşitli enzimlerin eksikliği sonucunda ortaya çıkan MMA'nın 3 tipi tanımlanmıştır. Tip 1 MMA metil malonil co-enzim A mutaz, tip 2 MMA adenozil- B12 ve tip 3 MMA ise rasemaz enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkar⁽¹⁾. Kobalaminin aktif şekli olan adenozil kobalamin, metilmalonil-CoA-mutaz enziminin ko-faktörüdür. Metil malonil-

COA-mutaz ya da bunun ko-faktörü olan adenozil kobalamin eksikliği de MMA'ye yol açar. Olgumuzda kobalamin düzeyi çalıştırılmamış, erken ve ağır kliniği ve erken kardeş ölümleri nedeniyle daha öncelikli olarak metil malonil-CoA-mutaz eksikliği düşünülmüştü.

Hastalığın kliniği çok ağır infantil hastalardan asemptomatik erişkinlere dek değişen geniş bir klinik spektrumda gözlenir ⁽¹⁻³⁾. Şiddetli formlarda, letarji, beslenme sorunları, kusma, asidoza bağlı taşipne ve hipotoni gelişir ve ilk hafta içerisinde hızla koma ve tedavi edilmezse ölüm ile sonuçlanır. Olgumuzun kliniği de şiddetli form ile uyumluydu. İlk atak sonrası yaşayan infantlarda yüksek proteinli besin alımı sonrası ya da infeksiyon gibi katabolik bir durum söz konusu olduğunda akut metabolik epizodlar gelişebilir ^(2,5). Akut ataklar arasında hastanın sıklıkla hipotonisi devam eder ve beslenme güçlüğü nedeniyle halsizlik ve kilo alamama ile sonuçlanır ^(2,5). Hastalarda geçirilen akut ataklara karşın, enzim eksikliğinin doğasına bağlı olarak mental gelişim ve IQ normal kalabilir ⁽¹⁻⁵⁾. Laboratuvar bulgusu olarak, ketozis, asidoz, anemi, nötropeni, trombositopeni, hiperglisemi, hiperamonyemi, hipoglisemi ve vücut sıvılarında bol MMA atılımı görülür ⁽²⁻⁵⁾. Olgumuzun yaşamın 5. gününde sarılık nedeniyle başvurmış, izleminde hipotonisitesi gelişmiş, solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatör desteği verilmişti. Ayrıca laboratuvar olarak metabolik asidoz, hiperamonyemi, nötropeni, trombositopeni tespit edilmişti. Metilmalonik asidemili hastalarda kobalamin ve folik asit düzeyleri normaldir. İdrarda propionik asid ve onun metabolitleri olan 3-hidroksipropionat ve metilsitrat saptanır. İdrarda aşırı metil malonik asit atılımı ile birlikte propiyonil-CoA metabolitleri de artar. Kantitatif aminoasit değerlendirmesinde glisin yüksek bulunabilir. Karnitin esterleri de belirgin artar ^(2,5). Olgumuzun tandem kütle spektrofotometrisinde C3, C3/C2, C3/C16, C3/metionin değerleri yüksek, idrar organik asid analizinde 3-OH propiyonat, metil sitrat, 3-OH izovalerat ve metil malonat başta olmak üzere 2-OH izovalerat, 2-metil 3-OH bütirat, 2-metil 3-OH

valerat gibi propiyonil KoA metabolitlerinin artmış olarak saptanmıştı. Amonyak değeri yüksek olan yenidoğan olgularda tandem ile kuru kanda C3 (propiyonil karnitin) artışı tarama amaçlı kullanılabilir. Hiperamonyemi Üre Siklus Defektleri (USD) ile karışabilirse de, USD'de asidoz bulunmaması ve tablonun daha erken ortaya çıkışı ile ayrılabilir ⁽⁵⁾. Tanı propiyonat ortak yolu ve fibroblast kültürlerinde mutaz aktivite tayini ile ya da mutant geni identifiye ederek desteklenmelidir ^(6,7). Olgumuzun kan gazı incelemelerinde metabolik asidozu mevcuttu, ancak gen incelemesi yapılamadı.

Tedavide akut atak sırasında hidrasyon, asidozun düzeltilmesi, parenteral beslenme ile katabolik durumun düzeltilmesi yoluna gidilir. Hiperamonyemi için peritoneal dializ gerekir ⁽²⁻⁶⁾. Minimal miktarlarda -tercihen propiyonat prekürsörlerinden fakir- protein 0.25gr/kg/gün ve yüksek protein dışı kalori verilmelidir. İntestinal flora temizliği için neomisin oral veya metranidazol başlanmalı ve kabızlık önlenmelidir ⁽¹⁻⁶⁾. Sekonder karnitin eksikliği gelişebileceğinden L karnitin 50-100 mg/kg/gün eklenmesi hem yağ asidi oksidasyonunu düzeltir hem de asidozu iyileştirir ^(2,5). Ek olarak B12 vitamini 1 mg/24 saat başlanır. Uzun dönem tedavide düşük proteinli diyet (1-1.5g/kg/gün), L karnitin, B12 vitamini kullanılır. Kronik alkali tedavisi gerekebilir. Olgumuz sarılık yakınmasıyla postnatal 5. gününde getirilmişti ayrıca metabolik asidoz ve hiperamonyemisi mevcuttu. Hiperamonyemiye yönelik tedavisi hızla başlanan olguda amonyak yüksekliği periton diyalizini gerektirmedi. Tandem kütle spektrofotometrisi ve idrar organik asid analizi MMA ile uyumlu gelmesi üzerine diyeti ayarlanarak vitamin B12 ve hiperamonyemi tedavisine başlanmıştı.

Metilmalonik asidemili hastalarda prognoz hastalık şiddetine, gelişen komplikasyonlara ve bunların seyrine bağlıdır. Tubulointerstisyel nefrit ve akut ya da rekürren pankreatit gelişebilir. Beyinde, özellikle bazal ganglionlarda ve internal kapsülde infarktlar olabilir ^(2,5,8). Ekstrapiramidal bulgular gelişebilir. Olgumuz, başlanan tedaviyle yanıt alınsa da, izlemde

gelişen sepsis nedeniyle 35 günlükken kaybedilmişti.

Sonuç olarak, ülkemizde akraba evliliklerinin yaygın olması nedeniyle, aile öyküsü yüklü olan hastalarda metabolik hastalıkların her türlü bulgu ile birlikteliği göz önünde bulundurulmalı ve şüphelenilen her durumda tarama tetkikleri acil olarak istenmelidir. Tarama testlerinin ülke gerçekleri ile korele planlanması ve bu tür hastalıkların erken tanınabilmesi için annenin gebeliğini izleyen hekimden başlayan bilinçli ve geniş bakış açısına sahip multidisipliner hasta izlemi gerekmektedir.

Daha önce tebliğ olarak yayınlandığı yer: 2011 Çeşme Uluslararası Metabolizma Kongresi

KAYNAKLAR

1. Srinivas KV, Want MA, Freigoun OS, Balakrishna N. et al. Methylmalonic Acidemia with Renal involvement: A Case Report and Review of Literature. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2001;12(1):49-53. PMID:18209361
2. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K et al. The Organic Acidemias: An Overview. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2001 Jun 27 [updated 2009 Dec 22]. Bookshelf ID: NBK 1134 PMID: 20301313
3. Daniela R. Melo, Alicia J. Kowaltowski, Mocair Wajner, Roger F. Castilho et al. Mitochondrial energy metabolism in neurodegeneration associated with methylmalonic acidemia. *J Bioenerg Biomembr* 2011;43(1):39-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s10863-011-9330-2> PMID:21271280
4. Fred D. Ledley, David S. Rosenblatt et al. Mutations in mut Methylmalonic Acidemia: Clinical and Enzymatic Correlations. *HUMAN MUTATION* 1997;9(1):1-6. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)9:1<1::AID-HUMU1>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:1<1::AID-HUMU1>3.0.CO;2-E)
5. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K et al. Methylmalonic Acidemia. GeneReviews [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2005 Aug 16 [updated 2010 Sep 28]. Bookshelf ID: NBK 1231 PMID: 20301409
6. James D Weisfeld- Adams, Mark A Morrissey et al. Newborn screening and early biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cbIC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte. *Mol Genet Metab* 2010;99(2):116-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.008> PMID:19836982 PMCid:2914534
7. Chandler RJ, Venditti CP et al. Genetic and Genomic Systems to study Methylmalonic Acidemia. *Mol Genet Metab* 2005;86(1-2):34-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.020> PMID:16182581 PMCid:2657357
8. Radmanesh A, Zaman T, Ghannaati H, Molaei S, Robertson RL et al. Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. *Pediatr Radiol* 2008;38(10):1054-1061. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-008-0940-8> PMID:18636250