

İzole özofagus atrezisi-metil malonik asidemi birlikteliği: Literatürdeki ilk olgu

Association of esophageal atresia without fistula and methylmalonic acidemia: The first case in the literature

Ali SAYAN¹®, Mehmet MERT¹®, Mustafa Onur ÖZTAN²®, Burcu HİŞMİ³®, Sinem AKBAY⁴®
Gökhan KÖYLÜOĞLU²®

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

²Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Tokat Devlet Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Kliniği, Tokat, Türkiye

ÖZ

Özofagus atrezisi, 2,500 doğumda bir görülen ve tedavisi cerrahi olan doğumsal bir anomalidir. Bu anomali cerrahi olarak düzeltildikten sonra hastalar oral olarak beslenebilmektedirler. Beslenme sonrasında genel durumu kötüleşen hastalarda öncelikle cerrahi komplikasyonlar dışlanmalıdır. Buna rağmen, genel durum bozukluğunun devam etmesi halinde metabolik hastalık akla getirilmelidir. Yenidoğan döneminde izole özofagus atrezisi nedeniyle kliniğimizde opere edilen ancak postoperatif dönemde beslenme sonrası gelişen genel durum bozukluğu ve metabolik asidoz nedeniyle yapılan ileri tetkiklerinde hastada metilmalonik asidemi saptandı. Metilmalonik asidemi gibi organik asidemilerde erken tanı ve tedavi ile prognoz iyi olmasına karşın nadir görülmesi ve ilk planda düşünülmemesi nedeniyle tanı gecikebilir ki bu durumda da hastalarda kalıcı hasarlar oluşabilmektedir. Yaptığımız literatür taramasında özofagus atrezisi ve organik asidemi birlikteliğinin daha önce bildirilmemiş olması nedeniyle, olgumuz literatürdeki ilk olgu niteliğindedir.

Anahtar kelimeler: Metilmalonik asidemi, özofagus atrezisi, yenidoğan

ABSTRACT

Esophageal atresia, is a congenital anomaly that is seen in 1 of 2500 births and can be treated surgically. Patients can be fed orally after the anomaly is surgically corrected. Especially surgical complications should be ruled out in cases where the patient's general condition becomes worse after being fed. If the patient's general health condition still persists, then metabolic disorders should be considered. Methylmalonic acidemia was detected in further investigations of a newborn who was operated for isolated esophageal atresia in our clinics, and developed metabolic acidosis after being fed postoperatively. Although prognosis is good after early diagnosis and treatment of organic acidemias as methylmalonic acidemia, the diagnosis might be delayed as it is a rare condition that does not firstly come to mind, and in these patients permanent disabilities might develop. As our literature review revealed our case report is the first case in the literature, since concomitancy between esophageal atresia and organic acidemias has not been reported in the literature.

Keywords: Esophageal atresia, methylmalonic acidemia, newborn

Alındığı tarih: 30.05.2018

Kabul tarihi: 05.07.2018

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Mert, Bahçelievler Mah. 1851/10 Sok. No:15, Daire:18, 35600 - Karşıyaka - İzmir
e-mail: dr.mehmet.mert@outlook.com

Yazarların ORCID bilgileri:

A.S. 0000-0002-1866-8899
M.M. 0000-0003-2566-9547
M.O.Ö. 0000-0003-3696-4090
B.H. 0000-0001-7146-0248
S.A. 0000-0003-1266-320X
G.K. 0000-0002-1140-169X

GİRİŞ

Özofagus atrezisi (ÖA), 2,500 doğumda bir görülen ve tedavisi cerrahi olan doğumsal bir anomalidir ⁽¹⁾. Anomali nedeniyle cerrahi olarak düzeltilmeye kadar

oral beslenemeyen hastalar, başarılı bir cerrahi girişim sonrası rahatlıkla oral beslenebilmektedirler. Ancak beslenme sonrasında hastanın genel durumu kötüleşirse akla gelecek ilk durum sepsis ya da anastomoz kaçağı gibi cerrahi komplikasyonlardır. Bunlar

dışlandıktan sonra hastanın genel durumunun bozulmasında nadir görülse de metabolik nedenler düşünülmelidir. Metabolik hastalıklar geç tanı aldıklarında kalıcı hasarlar oluşturabileceğinden akılda tutulmalıdır.

Bu makalede, yenidoğan döneminde izole ÖA nedeniyle kliniğimizde opere edilen ancak postoperatif dönemde beslenme sonrası gelişen genel durum bozukluğu ve metabolik asidoz nedeniyle yapılan ileri incelemelerinde metilmalonik asidemi (MMA) saptanan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On sekiz yaşında sağlıklı annenin ikinci derece akraba evliliğinden olan ilk gebeliğinden 36+6. gestasyonel haftasında 2,300 g olarak C/S ile doğan kız bebek antenatal takipleri esnasında ÖA saptanması üzerine doğum sonrasında kliniğimize yatırıldı. İleri incelemelerinde ek anomali saptanmadı. Postnatal 2. gününde ÖA primer olarak onarıldıktan sonra total parenteral beslenme (TPN) başlandı. Postoperatif (PO) 8. günde genel durumu iyi olan hastaya özofagus pasaj grafisi çekildi. Anastomoz kaçağı veya darlığı saptanmadı ve hastaya oral beslenme başlandı. Ancak, PO 10. gününde genel durumunda kötüleşme, hipotonisite gelişmesi üzerine kan biyokimya incelemeleri yinelendi ve hastanın TPN'si düzenlendi. Yapılan incelemelerinde, kan gazında yüksek anyon açıklı metabolik asidoz (pH:7,09, HCO₃: 20,6 mEq/L, anyon açığı 23 mmol/L), hipoglisemi (50 mg/dL; normali 60-100 mg/dL), nötropeni (300/uL; normali 4,2-10,6x10³/uL), anemi (RBC: 2,85x10⁶/uL; normali 4,04-5,48x10⁶/uL; hemoglobin 10,6 g/dL; normali 12,2-16,2 g/dL), trombositopeni (36000/uL; normali 140-400x10³/uL), akut faz reaktan yüksekliği (CRP:7,1mg/L; normali 0-5mg/L), kan amonyak düzeyi yüksekliği (129 ug/dL; normali 26-90 ug/dL) saptandı. Hastaya 10 cc/kg eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Sepsis ekarte edilemediği için antibiyoterapisi ve TPN'si yeniden düzenlendi. Buna rağmen, genel durumu düzelmeyen hastada metabolik bir bozukluk olabileceği düşünüldü.

Metabolik hastalık tarama amacıyla olgudan ilk aşamada tandem kütle spektrofotometrisi istendi.

Kan gazı takiplerinde metabolik asidozunun gerilediği ancak normal sınırlara gelmediği görüldü. Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Ancak kan tetkilerinde; trigliserid 1,085 mg/dL (normali 30-200 mg/dL), kolesterol 212 mg/dL (normali 110-169 mg/dL), HDL-kolesterol 26 mg/dL (normali 40-60 mg/dL), yüksek trigliserid düzeyi nedeniyle hesaplanamayan LDL-kolesterol ve gamma glutamil transferaz 601 U/L (normali 15-132 U/L) olarak saptandı. Bunun üzerine TPN'deki lipid infüzyonu kesildi. Buna rağmen, hiperlipidemi tablosunun devam ettiği görüldü. TPN tamamen kesilerek %5 dextroz-%0,45 NaCl mayi başlandı. Yirmi dört saatlik açlığın ardından yeniden oral beslenme denenen hastanın tablosuna tonik kasılmalar ve nöbetler eklendi. Oral beslenmeyi tolere edemeyen, inatçı asidozu (pH:7,15, HCO₃: 21,4 mEq/L), hipoglisemi (58 mg/dL; normali 60-100 mg/dL) ve ılımlı hiperamonyemi (10³ ug/dL; normali 26-90 ug/dL) tablosu devam eden hastanın tandem kütle spektrofotometrisinde belirgin değerde C3-açıl karnitin yüksekliği (17,7 µmol/L; normali 0,28-2,9 µmol/L) saptandı. Bunun üzerine MMA ya da propiyonik asidemi (PA) ön tanısı ile idrar organik asit analizi yapıldı. Burada da metilmalonik asit (3221,58 mmol/mol krea; normali 0-10 mmol/mol krea), metilsitrat (18,69 mmol/mol krea; normali 0-0,01 mmol/mol krea) düzeylerinin belirgin yüksek ve propiyonilglisin düzeyinin normal olduğu görüldü. Ayrıca 3-hidroksi propiyonik asit ve 3-hidroksi izovalerik asit atımları saptandı. Bu sonuçlarla MMA tanısı konulan hastada vitamin B12 ve homosistein düzeyleri normal bulundu.

Tedavi olarak L-karnitin (50 mg/kg/gün) ve proteinden kısıtlı diyet (0,25 g/kg/gün) başlanan hastanın izleminde asidozu düzeldi ve amonyak değerleri normale döndü. Hastanın kendisinden, annesinden ve babasından genetik tanı amaçlı periferik kan numuneleri gönderildi. Hastanın periferik kanından elde edilen DNA örneğinden MiSeq Platformu'nda (Illumina, USA) TruSight Inherited Disease Sequencing Panel (Illumina, USA) kiti kullanılarak Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile dizi analizi yapıldı. Genetik incelemesinde MUT geni c.1912T>A (p.F638I) homozigot mutasyonu ve MUT geni c.1918G>T(p.D640Y) homozigot mutasyonu olmak

üzere birleşik heterozigot mutasyon saptandı. “The Human Gene Mutation Database” göre saptanan c.1912T>A mutasyonu CM050691 kodu ile MMA için hastalık nedeni olarak tanımlanmıştır. Genel durumu düzelen ve rahatlıkla oral beslenen MMA tanılı ÖA’li hastamız multidisipliner yaklaşım ve düzenlenen tedavi ile taburcu edilmiş olup, halen poliklinik takibimizdedir.

TARTIŞMA

Metilmalonic asidemi, dallı zincirli aminoasitlerin katabolizmasında meydana gelen enzimatik blok sonucunda oluşan otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır ⁽²⁾. Görülme oranının Amerika Birleşik Devletleri’nde 48.000, İtalya’da 115.000 ve Almanya’da 169.000 canlı doğumda bir olduğu bildirilmiştir ⁽³⁾. Türkiye’deki sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, Avrupa’ya göre akraba evliliğinin daha sık olduğu göz önüne alındığında görülme sıklığının çok daha fazla olabileceği tahmin edilmektedir.

İzolösin, valin, metionin ve treonin gibi dallı zincirli aminoasitler normal olarak propionik asit, metilmalonic asit ve süksinik aside katabolize olmaktadır. Metilmalonic-KoA mutaz enziminin veya B12 koenziminin eksikliğine bağlı olarak idrar ve diğer vücut sıvılarında metilmalonic asit birikmektedir ^(4,5). Klinik, biriken metabolitlere bağlı olarak gelişen entoksikasyon sonucu ortaya çıkmaktadır ⁽⁶⁾. İzole MMA’nın en sık tipi infantil (B12’ye yanıtız) tiptir. Bu tip, yenidoğan döneminde hızla gelişen letarji, kusma, dehidratasyon, sepsis atakları ile seyretmektedir. Klasik olarak ciddi metabolik asidoz, amonyak yüksekliği, nötropeni ve anemi görülmektedir ⁽⁴⁾. Özgeçmişinde ikinci derece akraba evliliği olan olgu; izole ÖA olması nedeniyle operasyon öncesi ve operasyon sonrası erken dönemde oral beslenememiştir. Postoperatif dönemde cerrahi komplikasyon görülmeyen hastanın anne sütü ile oral beslenmeye başlaması ile metabolik bozukluğu gösteren bulgu ve belirtiler ortaya çıkmıştır.

Metilmalonic-KoA mutaz (MKM) enziminin, koenzim olarak vitamin B12’nin metaboliti adenoil kobalamine gereksinimi vardır. Besinsel vitamin B12

terminal ileumdan gastrik pariyetal hücrelerden salınan intrinsik faktör aracılığıyla emilir. Endositoz yoluyla hücreye alındıktan sonra, önce sitoplazmada daha sonra da mitokondride indirgenir. Oluşan son bileşik adenoil ile birleşir ve adenoil kobalamin oluşur. Kobalaminin intraselüler metabolizmasındaki defektlerden yalnızca mitokondriyal kobalamin redüktaz eksikliği ve adenoil kobalamin transferaz eksikliği MMA’ya neden olur ⁽⁷⁾. Siebel ve ark. ⁽⁸⁾ tarafından 2013 yılında yayınlanan makalede, VACTERL/VATER sendromu ile ilişkili doğumsal malformasyonların patogeneğinde mitokondriyal bir tutulum olma olasılığı işaret edilmektedir. Bu nedenle MMA’nın oluşum mekanizmasındaki mitokondriyal faktörler de göz önüne alındığında, izole ÖA’li olgumuzun MMA tanısı almış olması altta yatan olası ortak bir mitokondriyal etioloji düşündürmüştür. Ancak elimizdeki mevcut verilerle bu iki patoloji arasında ortak bir gen patolojisi veya ortak bir yolak ortaya konulamamıştır. Yaptığımız literatür taramasında da daha önce doğumsal bir anomali ile metabolik bir bozukluk birlikteliği görülmemiştir. Doğumsal anomaliler ile metabolik bozukluklar arasındaki ilişki hakkında kesin karar vermek için ileri moleküler inceleme ve geniş olgu serilerine gereksinim vardır.

Hafif olgularda, enzim aktivitesi bir miktar korunmuş olduğundan MMA’nın ortaya çıkması için yüksek protein alımı ya da sepsis gibi katabolik olaylar olmadıkça hastalığın belirti ve bulgu vermesi gecikecektir. Geç başlangıçlı olgularda belirti ve bulgular erken başlangıçlı hastalara göre daha ılımlıdır ve doğal protein toleransları daha yüksektir ^(4,9). Hastalığın kusma, beslenme intoleransı, letarji vb. bulguları ataklar arasında görülmeyebilir ve akut ataklara rağmen, mental gelişim ve IQ düzeyi normal kalabilir ⁽¹⁰⁾.

Ketozis, asidoz, anemi, nötropeni, trombositopeni, hiperamonyemi, hipoglisemi, vücut sıvılarında ve idrarda metilmalonic asit atılımı hastalığın önemli laboratuvar bulgularıdır. İdrarda ayrıca propionil-KoA metabolitleri de artar. Kantitatif aminoasit değerlendirmesinde glisin yüksek bulunabilir. Karnitin esterleri de belirgin artar.

Gaz kromatografi / kütle spektrometresi ile idrar organik asit analizi, tandem kütle spektrofotometrisi

ile kan açıl karnitin profili tespiti MMA tanısı için önemlidir ^(2,4). Hastamızda da kuru kağıt kanında çalışılan kütle spektrofotometrisinde C3-açıl karnitin düzeyleri ile C3/C0, C3/C2 oranlarının idrar organik asit incelemesinde ise metilmalonik asit ve 3-hidroksipropiyonik asit düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür.

Otozomal resesif geçiş gösteren MMA'den sorumlu tutulan MKM enzimini kodlayan MUT geni, 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır ve bu gende 80'den fazla mutasyon bildirilmiştir ⁽¹¹⁾. Olgumuzda da MUT geni c.1912T>A (p.F638I) homozigot mutasyonu ve MUT geni c.1918G>T (p.D640Y) homozigot mutasyonu saptandı. Bu genetik inceleme ailenin sonraki çocuklarında prenatal tanı açısından önemlidir.

Özofagus atrezisi gibi cerrahi olarak düzeltilebilen patolojileri olan yenidoğan hastalarda PO dönemde hastanın genel durumunun bozulması ve beklenmeyen bazı belirtilerin (letarji, beslenme intoleransı vb.) ortaya çıkması doğal olarak ilk olarak sepsis veya cerrahi komplikasyonları akla getirir. Sepsis ya da olası cerrahi komplikasyonlar dışlandıktan sonra nadir görülse de MMA gibi metabolik bozuklukları da anımsamak gereklidir. Çünkü organik asidemilerde erken tanı ve tedavi ile prognoz iyi olmasına karşın nadir görülmesi ve ilk planda düşünülmemesi nedeniyle tanı gecikebilir ki bu da hastalarda kalıcı hasarlar oluşturabilmektedir. Son olarak, Friedrich Nietzsche'nin, "Derin olan her şey maskeyi sever" sözünün özellikle ezoterik tıbbi durumlar için de geçerli olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Spitz L. Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1635-40.

- <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.07.004>
- 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.
 - Melo DJ, Kowaltowski AJ, Wajner M, Roger F, Castilho, et al. Mitochondrial energy metabolism in neurodegeneration associated with methylmalonic acidemia. *J Bioenerg Biomembr.* 2011;43(1):29-46. <https://doi.org/10.1007/s10863-011-9330-2>
 - 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 <https://doi.org/10.1056/NEJM198304143081501>
 - 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 <https://doi.org/10.1007/s10545-005-7056-1>
 - 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.
 - Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin B12 metabolism: eight complementation groups- eight genes. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:1-20. <https://doi.org/10.1017/S1462399410001651>
 - Siebel S, Solomon BD. Mitochondrial factors and VACTERL association-related congenital malformations. *Mol Syndromol.* 2013;4(1-2):63-73. <https://doi.org/10.1159/000346301>
 - Nyhan WL, Gargus JJ, Boyle K, Selby R. Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. *Eur J Pediatr.* 2002;161:377-9. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-0970-4>
 - 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.
 - 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.