

Pür Nörolojik Bulgularla Gelen Bir Propionik Asidemi Olgusu

A Case of Propionic Acidemia Presenting with Pure Neurological Findings

Dr. Aycan ÜNALP^{a,b}
Dr. Saniye GÜLLE,^a
Dr. Mustafa BAK,^{a,c}
Dr. Demet CAN,^{a,d}
Dr. Nihal KARADAŞ,^a
Dr. Erkin SERDAROĞLU^{a,c}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

^bÇocuk Nörolojisi Bölümü,

^cÇocuk Nefrolojisi Bölümü,

^dÇocuk Solunum ve Allerjisi Bölümü,

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

Geliş Tarihi/Received: 02.10.2007

Kabul Tarihi/Accepted: 07.12.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Aycan ÜNALP

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve

Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir,

TÜRKİYE/TURKEY

aycanunalp@mynet.com

ÖZET Propionik asidemi, dalı zincirli aminoasit metabolizması hastalığıdır. Hastalık genellikle epizodik dekompanseasyonla birlikte dehidratasyon, letarji, bulantı, kusma ve nörolojik sekel riski ile karakterizedir. Propionil CoA karboksilaz enzimindeki genetik defekt toksik organik asit metabolitlerinin birikimiyle sonuçlanır. Propionik asidemili olgular genellikle neonatal dönemde sıklıkla da hiperammonemi ile komplike olan yaşamı tehdit edici ketoasidozla birlikte saptanır. Hastalıkta görülen nörolojik anormalliklerin bu akut krizlerin sonucu olduğu düşünülmektedir. Biz bu yazıda mental motor gelişim geriliği ile kliniğimizde incelenmekte olan 17 aylık olguyu beklendiği şekilde ketoasidoz atakları olmaması, pür nörolojik bulgularla propionik asidemi tanısı konulması nedeni ile sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Aminoasit metabolizması, doğuştan hatalı;
laktik asidozis; eko-planlı görüntüleme.

ABSTRACT Propionic acidemia, is a disorder of branch-chain aminoacid metabolism. This disorder most commonly is characterized by episodic decompensations with dehydration, lethargy, nausea, and vomiting as well as a risk for neurologic sequelae. The defect is in the propionyl-CoA carboxylase enzyme with a resultant accumulation of toxic organic acid metabolites. Patients with propionic acidemia usually present in the neonatal period with life-threatening ketoacidosis, often complicated by hyperammonemia. It was thought that the neurologic abnormalities seen in this disease were exclusively the consequences of these acute crisis. We report a seventeen months old child who had been researched for mental motor retardation in our clinic, with pure neurologic disease without acute episodes of ketoacidosis and diagnosed as propionic acidemia.

Key Words: Amino acid metabolism, inborn errors;
acidosis, lactic; echo-planar imaging

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(2):131-4

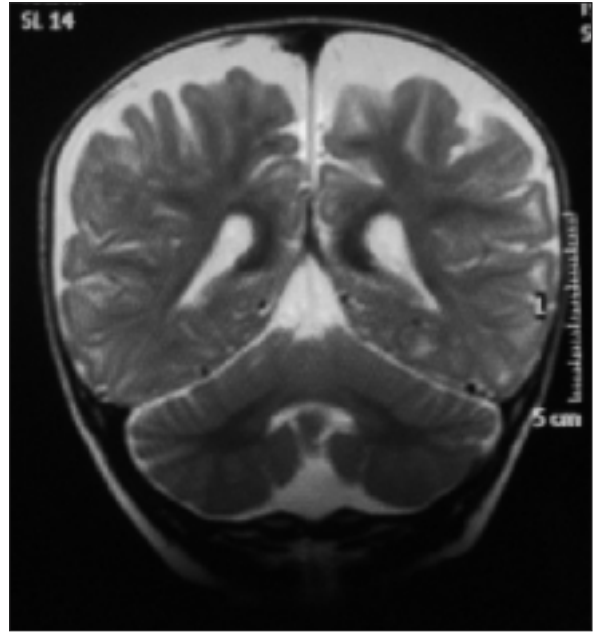
Propionik asidemi, glisin yüksekliği saptanan hastalarda ilk kez 1961 yılında tanımlanan bir metabolizma hastalığıdır.¹ Glisin yüksekliğinin birçok enzim eksikliği hastalıklarında olabildiği bilinmektedir. Bir aminoasit metabolizması hastalığı olan propionik asidemide serum ve idrarda propionat yüksek olarak bulunur. 1969 yılında ilk kez periferik kan lökositlerinde propionil-CoA karboksilaz (PCC) aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.² Propionik asidemi PCC enziminin 2 subunitini kodlayan, PCCA veya PCCB genlerinden birindeki mutasyon sonucu oluşur.³ Propionik asidemi otozomal resesif geçişli, 13q22-q34 kromozomunda mutasyon saptanmış olan kalıtsal bir hastalıktır.⁴

Genellikle yenidoğan döneminde yaşamı tehdit edici ketoasidoz ve hiperammonemi şeklinde bulgu vermekle beraber, nadiren geç başlangıçlı ve atipik olgular da bildirilmiştir.^{5,6} En sık görülen bulgular kusma ile birlikte beslenme güçlüğü, hipotoni, nöbetler, dehidratasyon, letarjidir ve sıklıkla infantil dönemde ölümlerle sonuçlanır. Geç bulgular ilerleyici immünsüpresyonla birlikte tekrarlayan enfeksiyonlar, kemik iliği depresyonu ve nörolojik sekellerdir.

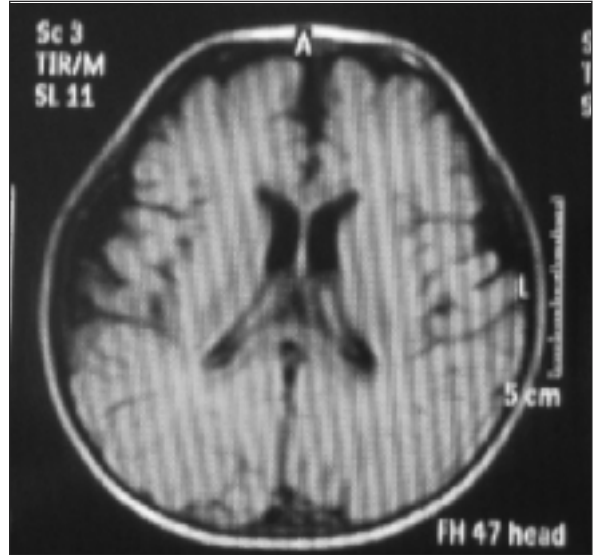
Bu yazıda, organik asidemi tanısı için uyarıcı bir işaret olan ketoasidoz atakları olmaksızın, mental motor retardasyon nedeni ile yapılan tetkikleri sonucu propiyonik asidemi tanısı alan 17 aylık bir erkek olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

On yedi aylık erkek olgu, yürümede gecikme ve güçsüzlük yakınmalarıyla getirildi. Dokuz aylıkken afebril konvülsiyon geçiren olgunun o tarihe kadar gelişmesinin normal olduğu, bundan sonra gelişmesinin geri kaldığı ifade edildi. İlk nöbet sonrası yapılan elektroensefalografisi (EEG) normal olarak değerlendirilen olgunun başvurudan 3 hafta önce ateşli iken 1 nöbeti daha olmuştu. Özgeçmişinden 26 yaşındaki anneden Gb2 P1A1 olarak, elektif olarak C/S ile miadında doğduğu, 2 aylık iken başını tuttuğu, 6 aylık iken destekli oturduğu, 7-8 aylık iken desteksiz oturabildiği öğrenildi. Soygeçmişinden anne baba arasında uzaktan akrabalık mevcuttu. Olgunun ağırlığı 10.100 gr (10-25 p), boyu 83 cm (10-25 p), baş çevresi 47 cm (25-50 p) idi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinç açık, hipotonik, DTR normoaktif, patolojik refleks saptanmadı. Gözdibi bakışı normaldi. Laboratuvar bulgularından Hb: 12 gr/dL, Htc: %36, trombosit 373.000/mm³, periferik yaymada %36 polimorfonükleer lökosit (PNL), %46 lenfosit saptandı. Kan şekeri, elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, üre, kreatinin, kan gazları normaldi. EEG'de difüz yavaş dalgalardan oluşan uyku EEG'si bulguları saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral temporal ve frontal lobda difüz kortikal atrofi, subaraknoid mesafede genişleme saptandı (Resim 1, 2). İdrarda redüktan madde negatif, şeker kromatografisi,



RESİM 1: Aksiyal kesitli beyin MRG'sinde, T2 ağırlıklı görüntülerde sulkuslarda derinleşme ile birlikte kortikal atrofi izlenmektedir.



RESİM 2: Sagittal kesitli, T1 ağırlıklı beyin MRG ile frontotemporal bölgelerde daha belirgin olan atrofi ve ventriküler genişleme saptandı.

idrar-kan aminoasit kromatografisi, tiroid fonksiyon testleri normal bulundu. İdrar keton ve karnitini normaldi. Laktik asit/pirüvik asit oranı 44 (N \geq 1/25), amonyak 176-98 μ g/dL (N: 17-80) olarak 2 kez yüksek saptandı. Ancak asidoz bulunmadığından hiperammonemi olarak değerlendirilmedi. İdrar organik asit incelemesinde 3-OH propiyonik

asit: 369 mmol/mol kreatinin, propionil glisin: 6 mmol/mol kreatinin, metilsitrat: 479 mmol/mol kreatinin, tiglilglisin: 25 mmol/mol kreatinin olarak artmıştı. Bu bulgularla propionik asidemi tanısı konuldu. Denver 2 gelişim testinde çocuğun gelişimi 5 ay ile uyumlu olarak ağır gelişim geriliği saptandı. Hastaya metabolizma konsültasyonu sonucunda valin, metionin, threonin kısıtlanması, protein 2 g/kg/gün, karnitin 50-100 mg/kg, metronidazol 10 mg/kg/gün başlandı. Nöbet kontrolü için fenobarbital 5 mg/kg başlandı. Fizik tedavi ve özel eğitim ile birlikte hastanın ailesine genetik danışma alması önerildi.

TARTIŞMA

Propionik asidemi genellikle yenidoğan döneminde metabolik asidoz ve ketozis şeklinde klinik bulgu verir ve hiperammonemi ile komplike olur. Sıklıkla komaya ilerleyerek ölümlerle sonlanır. Akut epizoddan iyileşen olgularda beyin perfüzyonunda azalma olmasına bağlı olarak santral sinir sistemi (SSS)'nde zedelenme oluşabilir. Ayrıca, erken infantil dönemdeki hiperammonemi atakları beyinde zedelenme oluşturabilir. Nörolojik sekellerin bu erken dönemde oluşan SSS zedelenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Metilmalonik asidemide olduğu gibi, propionik asidemide de inme ve bazal ganglion infarctları komplikasyon olarak ortaya çıkabilir.^{7,8} Bununla beraber, bu komplikasyon genellikle yenidoğan döneminde çok sayıda ketoasidoz atakları olan hastalarda görülür.

Propionik asidemide ketoasidoz hastalığın tanısı için uyarıcı bir işaret kaynağını oluşturmakla beraber Nyhan ve ark. ketoasidozis atakları olmaksızın başlangıçta hipotonik olan, daha sonra spastik quadriparezi ve koreoatetoz gelişen, beyin MRG'sinde bazal ganglion tutulumu olan 2 olguya propionik asidemi tanısı konulduğunu bildirdiler.⁹ Her iki olguda da nöbetler ve mental retardasyon mevcuttu. Hastamızın da benzer şekilde ketoasidozisi, dehidratasyon ve tekrarlayan koma atakları olmamakla beraber; hipotoni, mental motor retardasyon ve nöbetler şeklinde atipik olarak pür nörolojik bulguları mevcuttu.

Propionik asidemi tanısı, idrar organik asit analizi ile olur. PCC eksikliğinin fibroblast kültüründe

gösterilmesi ile tanı kesinleşir. PCC mitokondrial biotin-bağımlı bir enzimdir ve propionil-CoA'nın metilmalonil-CoA'ya dönüştürülmesinden sorumludur. PCC eksikliğinde propionil birikimi dallı-zincirli aminoasitlerin ve tek-zincirli yağ asidi metabolizmasının bozulmasına yol açar. Sonuçta oluşan toksik organik asit metabolitleri; propionat, beta-hidroksi propionat, beta-hidroksibutirat ve metilsitrat; hiperammonemi, metabolik asidoz ve kemik iliği süpresyonundan sorumludur.¹⁰ Toksik açıl-CoA bileşimlerinin birikimi de piruvat dehidrogenaz aktivitesini bozarak laktat düzeylerinin yükselmesine yol açar. Laktat/piruvat oranının yüksek (25'in üzerinde) saptanması piruvat karboksilaz eksikliğini gösterir. Hastamızın da laktik asit/pirüvik asit oranının yüksek olması üzerine yapılan idrar organik asit incelemesinde 3-OH propionik asit, propionil glisin, metilsitrat ve tiglilglisin artışı saptanarak propionik asidemi tanısı konuldu.

Beyin ve bazal ganglion anormalliklerinin patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, hiperammoneminin sorumlu faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Hastamızda da tanı anında hiperammonemi saptandı. Hiperammonemi gelişiminin mekanizması deneysel olarak propionil CoA'nın N-asetilglutamat sentazı kompetitif olarak inhibe etmesi ve bunun da karbamilfosfat sentazı inhibe etmesi olarak ileri sürüldü.¹¹ Nyhan ve ark. hiperammoneminin karnitin ve düşük proteinli diyetle düzeldiğini ve bu durumun erken tanı ve tedavinin önemini gösteren güçlü bir delil olduğuna işaret etmişlerdir.⁹

Propionik asidemili hastalarda beyin MRG incelemesi ile ilgili yapılan bir çalışmada, hastaların tümünde miyelinizasyon gecikmesi ve beyin atrofi saptanmış, koreoatetozu olan hastada bilateral putamen ve kaudat nükleusta sinyal yoğunluk farkı saptanmış, diğer hastaların bazal ganglionları normal olarak bulunmuştur.¹² Propionik asidemili 6 olgunun nörolojik ve gelişimsel izlemlerinde hepsinin de hipotonik olduğu, 4 hastada beyin MRG'sinde kortikal atrofi bulunduğu, optimal metabolik kontrole rağmen kognitif ve motor gecikme bulunduğu bildirildi.¹³ Hastamızın da beyin MRG'sinde subaraknoid mesafede genişleme ile birlikte temporal ve frontal hemisferlerde atrofi

mevcuttu; bazal ganglion tutulumu ve koreoatetoz saptanmadı.

Yapılan bir çalışmada 130 binden fazla Japon yenidoğan taranmış ve bildirilenden 10 kat fazla propionik asidemi vakası saptanmış; bunların da çoğunun daha ılımlı formda olduğu ifade edilmiştir. Bu ılımlı forma sahip olan olguların mutasyon spektrumları da şiddetli forma göre farklı bulunmuş; PCCB geninde Y435C mutasyonu sık olarak saptanmıştır. Bu ılımlı formların nadir semptomlara sahip olduğu ve kolayca atlanabileceği ifade edilmiştir.¹⁴

Propionik asidemide tedavi düşük proteinli, yüksek enerjili diyet ile karnitin ve metronidazol ilave edilmesinden oluşur. Uzun süreli prognoz kötü olduğundan konvansiyonel medikal tedaviye

yanıt vermeyen olgularda altta yatan metabolik defektin tedavisi için karaciğer transplantasyonu önerilmiştir. Ancak yaşam kalitesini ve süresini arttırdığına dair henüz yeterli veri yoktur. Yenidoğan döneminde tandem mass spektrometri ile tarama yapılması erken mortaliteyi azaltarak, kısa süreli sonuçlarda iyileşme yapsa da, klinik olarak saptanan hastalarla tarama popülasyonunda saptanan hastaların oranı değişmemektedir.¹⁵

Sonuçta, organik asidemilerin erken tanısının tedavi açısından önemli olduğunu, açıklanamayan gelişim geriliği ile birlikte nöbetleri olan olgularda, laktik asidemi ve hiperammonemi olduğu durumlarda ketoasidoz bulgusu olmasa da idrar organik asit incelemelerinin yapılması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

- Childs B, Nyhan WL, Borden M, Bard L, Cooke RE. Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: A new disorder of amino acid metabolism. I. Pediatrics 1961;27:522-38.
- Hsia E, Scully KJ, Rosenburg LE. Defective propionate carboxylation in ketotic hyperglycinemia. Lancet 1969;1(7598):757-8.
- Rodríguez-Pombo P, Pérez-Cerdá C, Desviat LR, Pérez B, Ugarte M, Rodríguez-Pombo P. Transfection screening for defects in the PCCA and PCCB genes encoding propionyl-CoA carboxylase subunits. Mol Genet Metab 2002;75(3):276-9.
- Kennerknecht I, Klett C, Hameister H. Assignment of the human gene propionyl coenzyme A carboxylase, alpha-chain, (PCCA) to chromosome 13q32 by in situ hybridization. Genomics. 1992;14(2):550-1.
- Sethi KD, Ray R, Roesel RA, Carter AL, Gallagher BB, Loring DW, et al. Adult-onset chorea and dementia with propionic acidemia. Neurology 1989;39(10):1343-5.
- Pérez-Cerdá C, Merinero B, Martí M, Cabrera JC, Peña L, García MJ, et al. An unusual late-onset case of propionic acidemia: Biochemical investigations, neuroradiological findings and mutation analysis. Eur J Pediatr 1998;157(1):50-2.
- Haas RH, Marsden DL, Capistrano-Estrada S, Hamilton R, Grafe MR, Wong W, et al. Acute basal ganglia infarction in propionic acidemia. J Child Neurol 1995;10(1):18-22.
- Hamilton RL, Haas RH, Nyhan WL, Powell HC, Grafe MR. Neuropathology of propionic acidemia: a report of two patients with basal ganglia lesions. J Child Neurol 1995;10(1):25-30.
- Nyhan WL, Bay C, Beyer EW, Mazi M. Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. Arch Neurol 1999;56(9):1143-7.
- Inoue S, Krieger I, Sarnaik A, Ravindranath Y, Fracassa M, Ottenbreit MJ. Inhibition of bone marrow stem cell growth in vitro by methylmalonic acid: a mechanism for pancytopenia in a patient with methylmalonic acidemia. Pediatr Res 1981;15(2):95-8.
- Coude FX, Sweetman L, Nyhan WL. Inhibition by propionyl-coenzyme A of N-acetylglutamate synthetase in rat liver mitochondria. A possible explanation for hyperammonemia in propionic and methylmalonic acidemia. J Clin Invest 1979;64(6):1544-51.
- Bergman AJ, Van der Knaap MS, Smeitink JA, Duran M, Dorland L, Valk J, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in propionic acidemia: Clinical and biochemical considerations. Pediatr Res 1996;40(3):404-9.
- North KN, Korson MS, Gopal YR, Rohr FJ, Brazelton TB, Waitsbren SE, et al. Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management. J Pediatr 1995;126(6):916-22.
- Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, Mamada M, Kurokawa K, Shigematsu Y, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: Presence of a common mutation and possible clinical implications. Hum Genet 2002;111(2):161-5.
- Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006;142C(2):104-12.