

Propiyonik Asidemi: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Propionic Acidemia: Case Report and Review of Literature

Sedat IŞIKAY,^a
Yılmaz KÖR,^a
Mehmet KESKİN,^a
Serkan ÇOŞKUN,^a
Ayşe BALAT^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gaziantep

Geliş Tarihi/Received: 22.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 23.05.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sedat IŞIKAY
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Gaziantep,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.sedatisikay@mynet.com

ÖZET Propiyonik asidemi, aminoasit metabolizmasının nadir bir genetik hastalığıdır. Klinik gidişi erken ya da geç başlangıçlı olabilir. Geç başlangıçlı olgular daha nadirdir. Epizodik asidoz, akut ensefalopati, mental retardasyon ve hareket bozuklukları ile giden heterojen klinik gidişi vardır. Bu çalışmada, yedi yaşındaki, geç başlangıçlı bir erkek propiyonik asidemi olgusu sunuldu. Olgu acil servis polikliniklerine kusma, letarji, solunum yetmezliği ve hızlı nefes alıp verme şikâyetleriyle son iki yıldır kabul edilmiş, fakat tanı almamıştı. Olgu aynı şikâyetlerle acil servisimize kabul edildi. Metabolik hastalık düşünüldü ve tandem-kütle metabolik spektrometre incelemesi gönderildi. Yoğun tıbbi bakım ve tedavi başlandı. Fakat olgu tanı konulmadan yatışının 3. gününde kaybedildi. Bu çalışmada, tüm çocukluk yaş grubunda, özellikle genel durumunda hızlı bozulma, kardeş ölüm hikâyesi ve ailede akrabalık öyküsü olan olgularda metabolik hastalıkların akılda tutulması gerektiği vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Metabolik hastalıklar; kusma; çocuk

ABSTRACT Propionic acidemia is a rare genetic disorder of amino acid metabolism. Clinic course may be early or late onset. Late-onset cases are more uncommon. They have heterogeneous courses, presenting with episodic acidosis, acute encephalopathy, mental retardation, and movement disorders. We present a case of 7-year-old with late-onset male propionic acidemia. He was admitted to emergency departments with vomiting, lethargy, failure to thrive, and rapid breathing for last two years, but he was not diagnosed. He was admitted to our emergency department with the same symptoms. We thought that he has a metabolic disorder and sent tandem mass metabolic screening panel. We have begun for his intensive medical care and treatment. But the case was lost within the third day of his admission to hospital currently placed in the diagnostic. In this study, we emphasized that, metabolic disorders should be kept in mind in all the pediatric age groups, especially cases presented with rapid deterioration of general condition, history of sibling death, and the story of kinship between the parents.

Key Words: Metabolic diseases; vomiting; child

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(2):126-9

Organik asidemiler, nadir görülen, çoğu yenidoğan döneminde sistemik hastalık ve ensefalopati şeklinde klinik bulgu veren ve tedavi edilmedikleri takdirde ölümlle sonuçlanan aminoasit, karbonhidrat, yağ asitleri ve mitokondriyal solunum zinciri reaksiyonlarındaki çeşitli enzimlerin eksikliklerine bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklardır. Propiyonik asidemi (PA), valin, lösin, izolösin, metiyonin, treonin ve tek zincirli yağ asitlerinin metabolik yollarındaki propiyonil KoA'nın me-

timalonil KoA'ya dönüşümünü katalize eden ve biyotine ihtiyaç duyan propiyonil KoA karboksilaz enziminin eksikliği sonucu gelişmektedir.¹⁻³

Bu olgular yenidoğan dönemi dışında süt çocukluğu ve daha ileri yaşlarda ensefalopati, metabolik asidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi hiperketonüri-hipoketonüri ile karakterize, tekrarlayıcı akut metabolik kriz atakları ile kendini gösterebilmektedir. Çocuk ve erişkin başlangıçlı olgular, ketoasidoz ilişkili nörolojik bozulma atakları ile ortaya çıkmaktadır. Metabolik kriz atakları tedavi edilmezse ölümlü ya da ciddi nörolojik hasarla sonuçlanabilmektedir. Krizi enfeksiyon, dehidratasyon ve aşırı protein alımı tetikleyebilmektedir.²⁻⁵

Bu olgu, tekrarlayan kusma ve genel durumunda bozulma şikâyetleriyle acil servislere sık getirilmesi, yatırılarak sıvı tedavileri verilmesine rağmen kaybedildikten sonra PA tanısı konulması üzerine, nadir görülmesi ve geç tanı alması nedeni ile literatür ışığında tartışılarak sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşındaki erkek olgu, kusma, halsizlik, öksürme, nefes alıp vermede zorluk ve şuur bozukluğu şikâyetleri ile getirildi. Öyküsünden dört gündür uykuya meyilli olduğu, son üç gündür de nefes almada zorluk, öksürük ve kusma şikâyetlerinin tabloya eklendiği ifade edildi. Olgunun son üç yıldır 4-5 ayda bir kusma ataklarının olduğu, bu şikâyetle değişik acil servislere sıvı tedavisi verilerek izlendiği ve her seferinde şifa ile taburcu edildiği öğrenildi. İki hafta önce de, bir sağlık kuruluşuna karın ağrısı, kusma, dalgınlık ve bilinç bozukluğu yakınmalarıyla götürüldüğü ve ensefalit tanısıyla izlendikten sonra taburcu edildiği öğrenildi. Öz geçmişinde hastanede normal vajinal yol ile zamanında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı ve morarmasının olmadığı; 3-4 aylık iken annesini tanıdığı, 4-5 aylık iken başını tuttuğu, 7-8 aylık iken destekli, bir yaşından sonra desteksiz oturabildiği, iki yaşından sonra yürüdüğü ve konuşmaya başladığı öğrenildi. Soy geçmişinde anne-baba arasında birinci derece kuzen akraba evliliği dışında özellik yoktu.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 20 kg (10-25. persentil), boyu 114 cm (10. persentil) idi. Aksiller vücut ısısı 37,8°C, nabız 120/dakika, solunum

sayısı 40/dakika, kan basıncı 90/70 mmHg ve nabız oksimetrisi ile oksijen saturasyonu %85 olarak ölçüldü. Genel durumu kötü olan olgunun Glaskow koma skalası 9/15 puan idi. Solunumu takipneik olup, interkostal ve subkostal çekilmeleri, bazallerde solunum seslerinde kabalaşma ve ince kreptan ralleri mevcuttu. Diğer muayene bulgularında özellik yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 11,9 g/dL, beyaz küre 5300/mm³, trombosit sayısı 120 000/mm³; periferik yaymasında %65 parçalı, %30 lenfosit, %5 monosit tespit edildi. Kan biyokimyasında glukoz 149 mg/dL, sodyum 138 mEq/L, potasyum 4,2 mEq/L, klor 111 mEq/L, kan-üre nitrojen (BUN) 29 mg/dL, kreatinin 0,64 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST) 23 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 25 U/L, kan ketonu 2+ idi. Kan gazı incelemelerinde pH 6,80 mmol/L, PO₂ 118 mmHg, PaCO₂ 32 mmHg, HCO₃ 5,9 mEq/L ve baz açığı -25, amonyak 376 µg/dL (17-80 µg/dL), laktat 120 mg/dL (4-20 mg/dL) idi. C-reaktif protein (CRP) 3,41 mg/dL ve tam idrar tetkikinde pH 5, dansite 1014, keton 2+ olarak saptandı. Posterior-anterior akciğer grafisinde alt zonlar minimal infiltrate görünümde idi. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nde sol kaudat nukleus lokalizasyonunda hipodens alan mevcuttu.

Artmış anyon açıklı metabolik asidoz ile birlikte, amonyak, laktat yüksekliği, ketonemi-ketonüri ve trombositopeni olması üzerine, metabolik hastalık ön tanısıyla yoğun bakım servisine alınan olgunun ağızdan alımı kesilerek sıvı ve bikarbonat açığı yerine konulmaya başlandı. Pnömoni tanısına yönelik ampirik olarak seftriakson 100 mg/kg/gün başlandı. Metabolik taramalar açısından kan ve idrar örnekleri alındıktan sonra L-karnitin 100 mg/kg/gün tedaviye eklendi. Solunum sıkıntısı nedeni ile entübe edilerek ventilatöre bağlanan olguya, derin metabolik asidoz, amonyak ve laktat yükseklikleri nedenleri ile hemodiyaliz kateteri takılarak diyaliz yapılmaya başlandı. Hemodiyaliz ile metabolik asidozu düzelen, amonyak ve laktat değerleri düşen olgunun klinik durumunda iyileşme sağlanamadı. Yatışının üçüncü gününde kardiyak arrest geliştiren olgu yapılan resüsitasyon çabalarına yanıt vermedi ve aynı gün kaybedildi.

Kaybedildikten iki gün sonra sonuçlanan tandem kütle spektrometre incelemesinde; C3 (propiyonil)/C2 (asetil) oranı 1,09 (0,000-0,390), C3 (propiyonil)/C0 (serbest karnitin) oranı 1,02 (0,000-0,190) ile yüksek idi. İdrar kan aminoasit incelemesinde serum glisin düzeyi 990 $\mu\text{mol/L}$ (<270 $\mu\text{mol/L}$), idrar glisin düzeyi 73 300 $\mu\text{mol/g}$ kreatinin (<4000 $\mu\text{mol/g}$ kreatinin), idrar 3-hidroksi propiyonik asit düzeyi 860 mg/g kreatinin (<25 $\mu\text{mol/g}$ kreatinin), idrar laktik asit düzeyi 520 mg/g kreatinin (<20 $\mu\text{mol/g}$ kreatinin) ile atılımları yüksek idi. Klinik bulgular, tandem kütle spektrometre ve idrar organik asit analizi sonuçlarına göre olguya PA tanısı konuldu.

TARTIŞMA

PA, propiyonil KoA karboksilaz enzim eksikliği sonucu propiyonik asit birikimine sebep olan otozomal resesif geçişli bir aminoasit metabolizma hastalığıdır. Erken başlangıçlı PA'da yaşamın ilk üç ayında kusma, hipotoni, letarji, metabolik asidoz, nöbetler ve koma görülür. Geç başlangıçlı olgularda klinik gidiş daha heterojendir. Bu olgularda tekrarlayan asidoz atakları, akut ensefalopati, mental gerilik, koreatetoz ve distoni gibi ekstrapiramidal hareket bozuklukları görülebilir. Olguların %80'inde semptomlar hayatın ilk üç ayı içinde akut olarak başlar. Ağır metabolik kriz bulguları içinde kusma, letarji ve azalmış serum karnitin düzeyleri, hiperglisinemi, hiperamonyemi ve ketoasidozun eşlik ettiği koma tablosu görülür. Hastalık özellikle tanı ve tedavinin geciktiği durumlarda ölümcüldür. Çocuk veya erişkin başlangıçlı olgular, ketoasidoz ile ilişkili nörolojik bozulma atakları ile ortaya çıkarlar. Hayatın ileri evrelerinde semptom veren hastalarda metabolik dengesizlik ölümcül olabilir. Metabolik krizler proteinden zengin beslenmeyle ve bir enfeksiyon durumuyla ortaya çıkabilmektedir.¹⁻⁶ Olgumuz bebeklüğünden bu yana psiko-sosyal mental gerilik sebebiyle farklı hekimler tarafından izlenmiş, ancak etiyolojik açıdan hiç değerlendirilmemişti. Dört yaşından sonra kusma ve genel durum bozukluğu şikâyetleri ile acil servislere sık getirilmiş ve semptomatik tedavi almış olmasına rağmen bir metabolik hastalık olabileceği akla gelmemiştir.

Laboratuvar incelemelerinde artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis, amonyak ve laktat yüksekliği ile birlikte. İdrar incelemesinde metilmalonik asit düzeyinde artış saptanır. Sıklıkla konvülsiyon, stupor, koma, psikomotor ve mental gerilik şeklinde nörolojik bulgularla kendini gösterir. Nötropeni, trombositopeni ve pansitopeniyi içeren çeşitli sitopeniler dalı zincirli aminoasit metabolizması hastalıklarında; metilmalonik, propiyonik ve isovalerik asidemilerde bildirilmiştir.^{1,2,4}

İdrar organik asit analizi, 3-hidroksi propiyonik asit, propiyonil glisin, metil sitrat ve tiglil glisini içeren karakteristik bir metabolit atılım düzeni gösterir. Akut atak anında alınan örneklerde, laktik asit, beta-hidroksibütirik ve asetoasetik asitler çok fazla yükselmiş olabilir. Ketozisi gösteren asetil karnitin ve belirgin propiyonil karnitin yükselmeleri mevcuttur. Artmış açıl karnitin/serbest karnitin oranı, önemli derecede serbest ve total karnitin eksikliğine işaret eder. Kesin tanı enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Kültüre edilmiş fibroblastlardaki propiyonil KoA karboksilaz aktivitesi, 3-metil krottonil KoA karboksilaz ve pirüvat karboksilaz gibi diğer karboksilaz ölçümleri, multipl karboksilaz eksikliğini dışlamak için kullanılır.^{1,3}

Olgunun laboratuvar incelemelerinde trombositopeni, tam idrar tetkikinde ketonürisi, derin asidoz ve yüksek baz açığı mevcut diyeti saptanmıştır. Tandem kütle spektrometre incelemesinde C3 (propiyonil)/C2 (asetil), C3 (propiyonil)/C0 (serbest karnitin) oranları yüksek bulunmuştur. İdrar kan aminoasit incelemelerinde serum ve idrar glisin, idrar 3-hidroksi propiyonik asit ve laktik asit düzeyleri normal değerlerin çok üzerinde saptanmıştır.

Yaşamın ilk aylarında beyin görüntülemelelerinde ya normal bulgular ya da beyaz cevherde gelişme geriliği mevcuttur. Yaşamın ilk yılından sonra özellikle PA'lı bebeklerde beyin sulkus ve fissürlerinde orta, hatta ciddi genişlemeler görülmektedir. Tedavi ile bu değişiklikler genellikle düzelmektedir. Metil malonik asidemi ve PA'nın radyolojik bulguları benzerdir. Her iki hastalıkta miyelinizasyon sürecinde hafif ya da orta derecede gecikme söz konusudur.⁷

Propiyonik asidemili olgularda atak sonrası bazal ganglionlarda (kaudat nukleus, globus pallidus ve putamende) hızlı ve fatal seyreden nekroz gelişmektedir.⁸ Bu tablonun metabolik infarktın bir komplikasyonu olarak geliştiği düşünülmektedir.⁹ Kaudat nukleus, putamen, globus pallidus ve talamusalarda patolojik olarak hemorajik lezyonlar saptanmıştır. Lezyon alanlarında fokal nöronal kayıp söz konusudur. Bu bölgelerde endotel hücrelerde ödem ve vasküler proliferasyon olduğu patolojik olarak gösterilmiştir.¹⁰ Beyin BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de serebral ödem, atrofik değişiklikler, demiyelinizasyon ve globus pallidusta daha fazla olmak üzere bilateral bazal ganglionlarda değişiklikler görülebilmektedir.^{2,5,7} Olgunun beyin BT'sinde sol kaudat nukleus lokalizasyonunda hipodens alan mevcut diyeti saptanmıştır. Genel durumunun kötü olması nedeni ile MRG yapılamamıştır.

Akut atak tedavisi, hiperamonyemi ve asidozu düzeltmek, protein kısıtlaması yaparak propiyonat prekürsörlerinin metabolizmasını sınırlamak, sıvı ve glikoz desteği sağlanması esasına dayanmaktadır. Hiperamonyemi şiddetli ve kalıcı ise diyaliz ve amonyak atılımını sağlayan sodyum benzoat, sodyum fenilasetat gibi ilaçlar gerekli olabilir. Uzun

dönem tedavi, karnitin takviyesi ve özel bir formül ile takviye edilmiş proteinden kısıtlı diyetten oluşmaktadır.^{1,2} Olgu geç tanı alması ve genel durumunun ileri derecede bozuk olması nedeni ile uygun tedavilere rağmen kaybedilmiştir.

Çoğu acil tanısız yaklaşım gerektiren organik asidemilerde erken tanı ve tedavi ile prognoz anlamlı olarak düzelmekte ve birey sağlıklı olarak topluma kazandırılmaktadır. Ancak bu hastalıkların nadir görülmeleri nedeni ile ayırıcı tanıda son sırada düşünülmesi tanılarını geciktirmekte ve hastalarda kalıcı hasarların oluşumuna yol açmaktadır.^{1,2,8,11} Defalarca hastaneye başvuran olgunun iyi bir anamnez ve laboratuvar incelemeleri ile tanısının rahatlıkla konulabileceğini düşünüyoruz. En son yatışında metabolik hastalık olabileceği düşünülen olguya uygulanan yoğun tedaviler ağır klinik tablo nedeni ile başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak, psikososyal mental geriliği olan, ailede benzer hastalık ve/veya kardeş ölümü, akra evliliği öyküsü ile birlikte metabolik asidoz, sitopeni, enfeksiyon ve nörolojik bulguların olduğu olgularda yaşa bakılmaksızın metabolik hastalıkların düşünülmesi gerekliliğini erken tanı açısından vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

- Meral C. [The organic acidurias]. Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Güner YKY, editörler. *Pediyatrik Nöroloji*. 2. Baskı. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık; 2010. p.95-101.
- Rezvani I. An approach to inborn errors of metabolism. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p.527-67.
- Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M, Longo N. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2006;88(2): 123-30.
- Fenichel GM. Paroxysmal disorders. *Clinical Pediatric Neurology*. 5thed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1-45.
- Johnson JA, Le KL, Palacios E. Propionic acidemia: case report and review of neurologic sequelae. *Pediatr Neurol* 2009;40(4):317-20.
- Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142(2):104-12.
- Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(8):1459-73.
- 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.
- Ünalp A, Gülle S, Bak M, Can D, Karadaş N, Serdaroğlu E. [A case of propionic acidemia presenting with pure neurological findings]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(2):131-4.