

Koreoatetoid hareketler ile başvuran propiyonik asidemi olgusu

A case of propionic acidemia presenting with choreoathetoid movements

Esra TOPRAK KANIK¹, Hasan AĞIN², Aycan ÜNALP³, Rana İŞGÜDER², Mehmet KÜÇÜK², Ertan KAYSERİLİ²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bölümü, Manisa

²Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Bölümü, İzmir

³Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir

ÖZET

Propiyonik asidemi, dalı zincirli aminoasit metabolizması hastalığıdır. Propionil-CoA karboksilaz enzimindeki genetik defekt sonucu, toksik organik asit metabolitlerinin birikimiyle sonuçlanır. Hastalık genellikle epizodik olarak seyreden bulantı-kusma, dehidratasyon, letarji ile karakterizedir. Olgular genellikle neonatal dönemde, sıklıkla da hiperamonyemi ile komplike olan yaşamı tehdit edici ketoasidozla başvurur. Nörolojik bulgular ve mental retardasyon kliniğe eşlik edebilir.

Bu makalede koreoatetoid hareketler ve pansitopeni tablosunda kliniğimizde incelenen 6 aylık olguyu beklenenden farklı olarak başvurusu ve yapılan tetkikleri sonucunda propiyonik asidemi tanısı konulması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Anahtar kelimeler: Propiyonik asidemi, koreoatetoz, organik asidemi, nörogörüntüleme

ABSTRACT

Propionic acidemia is a disorder of branch-chain aminoacid metabolism. The defect is in the propionyl-CoA carboxylase enzyme with a resultant accumulation of toxic organic acid metabolites. This disorder most commonly is characterized by episodic decompensations with dehydration, lethargy, nausea and vomiting. Patients with propionic acidemia usually present in the neonatal period with life-threatening ketoacidosis, often complicated by hyperammonemia. Neurological findings and mental retardation could accompanied clinical manifestations.

We report a six-month-old child who had been investigated for choreoathetoid movements and pancytopenia in our clinic with unusual manifestations with a diagnosis of propionic acidemia.

Key words: Propionic acidemia, choreoathetosis, organic acidemia, neuroimaging

Alındığı tarih: 15.01.2012

Kabul tarihi: 31.05.2012

Yazışma adresi: Doç. Dr. Aycan Ünalp, Şair Eşref Bul, Posacıoğlu Apt. No: 82, Kat:7, D:7, Alsancak-35320-İzmir

e-mail: aycanunalp@myynet.com

GİRİŞ

Propiyonik asidemi, propiyonil CoA karboksilaz mitokondriyal enziminin sentez ve yapısal bozukluğu sonucu propiyonil CoA birikimiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu enzim biotine bağımlıdır ve α ve β subünitleri mevcuttur. Her iki subünitte de mutasyon tanımlanmıştır ⁽¹⁾. Hastalık otozomal resesif geçişlidir ve prevalansı 1:35000-75000'dir ^(2,3). Hastaların çoğunluğunda bulgular yenidoğan döneminde

minde ortaya çıkar, beslenme güçlüğü, kusma, dehidratasyon, hipotoni, letarji, ensefalopati ve komaya ilerleme mevcuttur. Enfeksiyon, konstipasyon, yüksek proteinli diyet alımı atakları provoke edebilir. Konvulsiyon, distoni, koreatetoz, tremor gibi nörolojik bulgular, mental retardasyon, nörolojik sekeller ve kemik iliği depresyonu da gelişebilir ⁽³⁾. Daha hafif klinik şekilleri erişkin yaşa kadar her dönemde ortaya çıkabilir. Sütçocukluğu döneminde akut atak ve ketoasidozis olmadan mental motor

13. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongre'si (24-27 Mayıs 2011), Kapadokya

retardasyon ile ortaya çıkabilir. Ancak, bu klinik varyasyonun nedeni bilinmemektedir ⁽⁴⁾. Bu yazıda yapılan tetkikleri sonucunda propionik asidemi tanısı konulan 6 aylık bir olguyu koreoatetoid hareketler tablosu ile beklenenden farklı olarak başvurusu nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

OLGU SUNUMU

Altı aylık erkek olgu, iki gün önce başlayan huzursuzluk, yüzde ve ellerde anlamsız hareketler ile başvurusunda pansitopeni saptanması üzerine acil servisimize yatırıldı. Öz ve soygeçmişinden seksiyö sezaryen ile miadında 3600 g doğan, anne sütü ile beslenen baş tutma ve destekli oturması zamanında olan olgunun anne ve babasının kuzen olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede, bilinci açık, çevreyle ilgili olan hastanın ateş, kardiyak nabız ve tansiyon değerleri normaldi. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayenelerinde anormallik saptanmayan olgunun, hepatosplenomegalisi yoktu. Nörolojik muayenesinde kas tonusu, derin tendon refleksleri normal olan olguda koreoatetoid hareketler saptandı. Gözdibi bakışı normaldi. Laboratuvar incelemesinde; Hg: 8.2 gr/dl, BK: 6200/mm³, trombosit: 32.000/mm³, MCV: 84 fl, RDW: %19.3, retikülositleri %0.4 olarak saptandı. Periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Serum kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, tam idrar, sedimentasyon ve CRP değerlerinde anormallik saptanmadı. Kan gazlarında ph: 7.3, HCO₃:14.5 mmol/L, PCO₂: 21 mmHg, kompanze metabolik asidozu saptandı. Direkt coombs testi negatif idi. Vitamin B12 düzeyi 174 pg/ml (N:211-946) ve folik asit düzeyi 20 ng/ml (N:3-21) bulundu. Kemik iliğinde sellülarite normal, matürasyon olağan, atipik hücre ve megaloblastik değişiklikler saptanmadı. Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Laktik asit 1.5 mmol/l (N< 3.1), pirüvik asit: 0.50 mg/dl (N: 0.3-1 mg/dl). Elektroensefalografi (EEG) de, zemin ritminde yavaşlama ve sol hemisfer parietookipital bölgeden kaynaklanan epileptiform potansiyeller gözlemlendi. Okskarbamazepin başlanan olgunun koreoatetoid hareketlerinin izlemde ortadan kalktığı saptandı. Beyin Manyetik Rezonans İncelemesinde

(MRI) bilateral bazal ganglionlarda patolojik sinyal değişiklikleri saptandı. Olgunun beyin MRI'ındaki bilateral bazal ganglionlarda hiperintens sinyal değişikliklerinin hipoksik tipte bir akut hasara ya da mitokondrial sitopatiler, organik asidemiler gibi nörometabolik bir hastalığa bağlı olabileceği düşünüldü. Olası doğumsal metabolik hastalıklar açısından metabolik tarama testleri istendi. Tandem kütle spektrometrisinde, C3 propiyonil artışı (13.54 mmmol/l, normal aralık <6.92 mmmol/l) ve C3/C2 propiyonil/asetil artışı (C3/C2: 0.76, normal aralık: <0.2) saptanan olgudan bakılan idrar organik asit analizinde, 3OH propiyonat, metilsitrat artışı propiyonik asidemi ile uyumlu bulundu. Propiyonik asidemi olarak değerlendirilen olguya düşük proteinli diyet (1 g/kg/g), biotin (10 mg/g), L-karnitin (100 mg/kg/g) başlandı. İzleminde istemsiz hareketleri azalan ve atak gözlenmeyen olgu nöroloji ve metabolizma kliniği tarafından takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Propiyonik asidemi, propiyonil CoA karboksilaz eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu propiyonik asit birikimine ve idrarda toksik organik asitlerin atılımına neden olan metabolik bir hastalıktır. Ataklar sırasında yüksek anyon gap, metabolik asidoz, ketozis, hipoglisemi, nötropeni ve trombositopeni ile karakterizedir. Aynı zamanda amonyak düzeyi, hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artmıştır ⁽⁵⁾.

Propiyonik asidemi erken ve geç başlangıçlı olarak ortaya çıkabilir. Erken başlangıçlı olgular genellikle yaşamın ilk üç ayında kusma, hipotoni, letarji, nöbetler, metabolik asidoz ve koma ile karşımıza çıkar. Daha ender ve geç başlangıçlı olgular ise 6 haftadan sonra akut ensefalopati, distoni, koreoateoz gibi hareket bozuklukları, mental retardasyon, epizodik asidoz ile başvurabilirler ^(6,7). Hastamız altı aylık olup hipotoni, letarji ve koma bulgusu yoktu bu nedenle erken başlangıçlı forma uymuyordu. Hareket bozukluğu ve asidoz tablosu ile altı aylıkken getirilmesi geç form olabileceğini düşündürdü. Surtess ve ark. ⁽⁷⁾ retrospektif olarak değerlendikleri hem erken hem de geç başlangıçlı propiyonik asidemili hastalarda hareket bozuk-

luklarını yaygın olarak gözlemişlerdir. Geç başlangıçlı grupta hareket bozuklukları daha fazlaydı ve aynı zamanda kranial görüntülemelerde bazal ganglionlarda değişiklikler eşlik ediyordu. Yaygın olarak gözlenmeyen geç başlangıçlı olgular fatal olabilir. Johnson ve ark. ⁽⁸⁾ 12 yaşında akut ensefalopati ile kabul edilen ve yoğun bakım koşullarına rağmen ölümle sonuçlanan, bazal ganglion infarktının olduğu bir olgu bildirmiştir. Nyhan ve ark. ⁽⁹⁾, ketoasidoz atakları olmadan hipotoni, koreatotik hareketler ile başvurusu ardından tanı konan iki propionik asidemi olgusu bildirmiştir. Hastamızın ise koreoatetoik hareketlerle birlikte metabolik asidozu vardı. Ünalp ve ark. ⁽¹⁰⁾ da pür nörolojik bulgularla gelen bir propionik asidemi olgusu bildirmiştir. Bu hasta gelişim geriliği ve nöbetlerle getirilmişti. Metabolik asidoz, pansitopeni, koma atakları yoktu. Beyin MRI'nda ise serebral atrofi haricinde anormal bulgu saptanmamıştı. Hastamızda koreoatetoiz şeklinde hareket bozukluğu nedeniyle başvurusunda metabolik asidoz ve pansitopeni, beyin MRI'nda bazal ganglionlarında hiperintens sinyal değişiklikleri saptandı.

Hastalıkta oluşan nöropatolojik bulgular değişkendir, aşırı vakuolizasyon, hipoksik iskemik değişiklikler, metabolik glia (Alzheimer tipi astroglialarda proliferasyon), bazal ganglionlarda spongioform değişiklikler ve nekroz gelişebilir ^(2,11). Nöropatolojik değişikliklerin etiyolojisinde farklı hipotezler vardır. Artan toksik metabolitler bazal ganglionlarda endotel hasarına neden olabilir ^(3,12). Akut epizoddaki metabolik dekompanzasyon ile oluşan toksik ürünler bazal ganglionda bilateral infarkta neden olabilir ^(2,6). Başka bir hipoteze göre hiperamonyemi ve ketaasidoz glutamatın astrositlerde birikimine neden olur, bu da bazal ganglionda eksitator etki yapmaktadır ⁽³⁾. Aynı zamanda astrosit ve oligodentrosit gibi glial hücrelerin propiyonat metabolitlerine karşı hassasiyeti gösterilmiştir ⁽¹³⁾. Propionik asidemili olgularda beyin BT ve MRI'nde; serebral atrofi, ödem, demyelinizasyon, globus pallidus ve bazal ganglionlarda anormallikler gözlenebilir ^(3,14). Olgumuzda da literatürde bildirildiği gibi beyin MRI'nde bazal ganglion tutulumu saptandı.

Metabolik asidoz dallı zincirli amino asit metabo-

lizması defekt olan olgularda sıkça rastlanan bir bulgudur. Metabolik asidoz ayırıcı tanısı böbreğin diyetle alınan hidrojen yükünü atamaması ve organizmada hidrojen yükünün artması (laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu, proksimal renal tübüler asidoz) olarak ikiye ayrılabilir. Hastamızda renal nedenleri düşündürecek üre, kreatinin yüksekliği, elektrolit bozukluğu saptanmadı. İlaç alım öyküsü de olmayan hastada metabolik asidoza neden olabilecek metabolik hastalıklardan organik asidemi olabileceği düşünüldü.

Propionik asidemili hastalarda kemik iliği depresyonu sonucu nötropeni, trombositopeni görülebilir ve sepsis ile karıştırılabilir. Özellikle geç başlangıçlı olgularda progresif immun supresyon, yineleyen infeksiyonlar gözlenmiştir ⁽⁴⁾. Ciddi nötropeni beraberinde infeksiyonu olan olgularda granulosit koloni stimule edici faktörün yararlı olduğu gösterilmiştir. Araya giren infeksiyon, protein alımı ve stres durumlarında ataklar tetiklenebilir ⁽⁶⁾. Hastamızda da pansitopeni saptandı. Pansitopeni, kemik iliğinde prekürsör hücrelerin sayısal yetersizliği veya bunların matür hücrelere dönüşümündeki bir bozukluk sonucu ya da defektli hücrelerin üretilmesi veya anormal bir ortamla karşılaşan hücrelerin erken yıkılmasıyla ortaya çıkan periferik kanda tüm seri hücrelerin düşük bulunmasıdır. Pansitopeni nedenleri; aplastik anemi, bazı miyelodisplastik sendromlar, kemik iliği infiltrasyonu (miyelofibrozis, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, akut lösemiler, multipl miyeloma, lenfomalar, metastatik karsinoma, hairy cell lösemi), hipersplenizm (konjestif splenomegali, hematolojik malignansilerin splenik infiltrasyonu, depo hastalıkları, primer splenik pansitopeni), infeksiyonlara bağlı splenomegaliler (tüberküloz, sarkoidoz, bruselloz, sistemik lupus eritematozus, Q humması, lejyoner hastalığı, mantar infeksiyonları, septisemi) ve diğer (anoreksia nervosa, alkolizm, folat eksikliği, tüketim koagülopatisi gibi) nedenler sonucu periferik kanda pansitopeni görülebilir ^(15,16). Ateşi olmayan, sedimentasyon hızı CRP değerleri normal, kültürlerinde üreme saptanmayan hastanın infeksiyona bağlı bir pansitopeni tablosunda olmadığı kanıtlanmış oldu. Hipersplenizm ve depo hastalıklarını düşündürecek retikülositozu ve organomegalisi olmayan hastada

bu tanımlar dışlanmış oldu. Çocuklarda pansitopeni nedeni olabilecek B12 vitamini düzeyi de hastamızda düşük olarak saptanmıştı. Organik asidemilerde B12 vitamini eksikliği görülebilir. Metil malonil CoA enzimi B12 vitaminini kofaktör olarak kullanır ve metil malonik asidemili hastalarda özellikle de B12 vitaminine yanıtı tiplerinde tedavide B12 vitamini verilir ⁽¹⁷⁾. Ancak, hastamızda metilsitrat ve 3OH propionatın yüksek olması propiyonik asidemi olduğunu düşündürdü. Periferik kan ve kemik iliği bulguları aplastik anemiyi düşündürmedi. Pansitopeninin sık görülen nedenleri ekarte edildikten sonra koreoatetoid hareketler, pansitopeni ve beyin MRI bulguları ile birlikte, olgunun anne babası arasında 1. derece akrabalık bulunması metabolik hastalık ve özellikle organik asidemi olabileceğini düşündürdü. Tandem kütle spektrometrisi ve idrar organik asitleri incelemelerinde propiyonik asidemi ile uyumlu bulgular saptandı. Hastalığın kesin tanısını fibroblastlarda propionil CoA karboksilaz enzim analizi göstermektedir, ancak bu tetkik yapılamadık kadar zaman kaybetmemek açısından olgumuz mevcut laboratuvar bulguları ile propiyonik asidemi olarak değerlendirildikten sonra düşük proteinli diyet, L-karnitin ve biotin tedavisi başlanmıştır.

Sonuç: Organik asidemiler ender görülen hastalıklar olup, daha çok sütçocukluğu döneminde kusma, dehidratasyon, asidoz ve ensefalopati tablosu ile başvurmaktadır. Ancak, hastalığın geç ve daha ender görülen formları hareket bozuklukları, mental retardasyon ve nöbetler ile karşımıza çıkabilir. Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde, hastamız gibi yaşamın erken döneminde hareket bozukluğu ile başvuran olgularda otozomal resesif geçen nörometabolik hastalıkların akıldan tutulması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez-Pombo P, Perez-Cerda C, Desviat LR, Perez B, Ugarte M, Rodriguez-Pombo P. Transfection screening for defects in the PCCA and PCCB genes encoding propionyl-CoA carboxylase subunits. *Mol Genet Metab* 2002;75:276-9. <http://dx.doi.org/10.1006/mgme.2001.3296> PMID:11914040
2. Al-Essa M, Bakheet S, Patay Z, Al-Shamsan L, Al-Sonbul A, Al-Watban J, et al: 18Fluoro-2-deoxyglucose (18FDG) PET scan of the brain in propionic acidemia: clinical and MRI correlations. *Brain Dev* 1999;21:312-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(99\)00030-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(99)00030-3)
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. [http://dx.doi.org/10.1016/0387-7604\(94\)90103-1](http://dx.doi.org/10.1016/0387-7604(94)90103-1)
4. Wolf B, Hsia E, Sweetman L, Gravel R, Haris D, Nyhan W. Propionic acidemia: a clinical update. *J Pediatr* 1981;99:835-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80004-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80004-2)
5. Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M, Longo N. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2006;88:123-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmgme.2005.11.016> PMID:16406646
6. Lücke T, Perez-Cerda C, Baumgartner M, Fowler B, Sander S, Sasse M, et al. Propionic acidemia: Unusual course with late onset and fatal outcome. *Metabolism* 2004;53:809-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2003.12.025>
7. Surtess RA, Matthews EE, Leonard JV. Neurologic outcome of propionic acidemia. *Pediatr Neurol* 1992;8:333-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994\(92\)90085-D](http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(92)90085-D)
8. Johnson JA, Le KL, Palacios E. Propionic acidemia: Case report and review of neurologic sequelae. *Pediatr Neurol* 2009;40:317-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.021> PMID:19302949
9. Nyhan WL, Bay C, Be yer EW, Mazi M. Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. *Arch Neurol* 1999;56:1143-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.9.1143> PMID:10488817
10. Unalp A, Gulle S, Bak M, Can D, Karadas N, Serdaroglu E. A case of propionic acidemia presenting with pure neurological findings. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(2):131-4.
11. Steinman L, Clancy R, Cann H, Urlich H. The neuropathology of propionic acidemia. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:87-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1983.tb13725.x>
12. 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;10:25-30. <http://dx.doi.org/10.1177/088307389501000107> PMID:7769173
13. Nguyen NH, Morland C, Gonzalez SV, Rise F, Storm-Mathisen J, Gundersen V, et al. Propionate increases neuronal histone acetylation, but is metabolized oxidatively by glia. Relevance for propionic acidemia. *J Neurochem* 2007;101:806-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04397.x> PMID:17286595
14. Ianchulev T, Kolin T, Moseley K, Sadun A. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. *Ophthalmology* 2003;110:1850-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00573-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00573-6)
15. Maxwell M. Wintrobe. Clinical Hematology. 10th ed. Philadelphia: London 1998:897-907.
16. Nathan DG. Hematologic diseases. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:817-25.
17. Ma X, Zhang Y, Yang Y, Liu X, Yang Z, Bao X, et al. Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: electroclinical features and prognosis. *Brain Dev* 2011;33:790-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2011.06.001> PMID:21764232