

Pansitopeni ile Başvuran Metilmalonik Asidemi: Olgu Sunumu

Osman Baştuğ¹, Mehmet Adnan Öztürk², Levent Korkmaz¹, Şeyma Memur¹, Hülya Halis¹,
Fatih Kardaş³, Ekrem Ünal⁴, Selim Kurtoğlu⁵

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Neonatoloji ve Pediatrik Acil Bölümü, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Beslenme ve Metabolizma Bölümü, Kayseri, Türkiye

⁴Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

⁵Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Neonatoloji ve Pediatrik Endokrin Bölümü, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Metilmalonik asidemi organik asidemiler grubunda yer alan otozomal resesif kalıtım gösteren metabolik bir hastalıktır. Ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Metilmalonik asideminin klinik tablosu genellikle yenidoğan döneminde ağır ketoz, metabolik asidoz, hiperamonyemi, pansitopeni, koma ve ölümü içerir.

Pansitopeni nedeniyle takip edilen fakat organik asidemi bulguları olmadan metilmalonik asidemi tanısı konulan 56 günlük kız infant olgusu, tanıdaki zorluklara dikkat çekmek için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Metilmalonik asidemi, pansitopeni, infant

ABSTRACT

Methylmalonic acidemia with pancytopenia: a case report

Methylmalonic acidemia is an autosomal recessive metabolic disorder in the group of organic acidemia. The precise incidence in our country is unknown. Clinic aspect of methylmalonic acidemia in the neonatal period include usually heavy ketosis, metabolic acidosis, hyperammonemia, pancytopenia, coma, and death.

We represent a case of 56 days female infant who has pancytopenia but hasn't organic acidemia findings with a diagnosis of methylmalonic acidemia, to emphasize the difficulties in diagnosing.

Keywords: Methylmalonic acidemia, pancytopenia, infant

Geliş tarihi/Received: 24.12.2014 Kabul tarihi/Accepted: 06.04.2015



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Osman Baştuğ, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Telefon/Phone: +90-352-207-6666 **E-posta/E-mail:** drosman76@hotmail.com

Atıf/Citation: Bastug O, Ozturk MA, Korkmaz L, Memur S, Halis H, Kardas F, Unal E, Kurtoglu S. Methylmalonic acidemia with pancytopenia: a case report. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:138-41. <https://doi.org/10.5350/BTDMJB.20141224071649>

GİRİŞ

Metilmalonik asidemi (MMA) organik asidemiler içinde yer alan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Metilmalonik asit süksinik asitin yapısal izomeridir ve normalde izolösin, valin, treonin, metionin, kolesterol yıkım yolunda propionik asidden metilmalonil CoA rasemaz ve metilmalonil CoA mutaz aracılığı ile oluşur. Metilmalonil-CoA Mutaz enzimini kodlayan gen 6. kromozom kısa kolunda gösterilmiştir (6p21.2- p12) ve değişik mutasyonlar tanımlanmıştır (1,2). Metilmalonil CoA mutaz koenzim olarak vitamin B12'nin metaboliti adenosil kobalamin'e gereksinimi vardır. Metil malonil CoA mutaz veya kofaktör eksikliğinde metilmalonik asit ve prekürsörleri vücut sıvılarında birikir ve santral sinir sistemi, kemik iliği ve böbreklere toksik etki etmektedir. Belirtilerin başlangıcı yenidoğan döneminden erişkin dönemine kadar olabilir. Sıklıkla akut ve ölümcül olup bazen daha büyük çocuklarda kronik şekilde görülebilir (1-4). Türkiye'deki sıklığı tam olarak bilinmemektedir (5).

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 hücrelerinin düşük bulunmasıdır (6). MMA'de metil malonik asit ve prekürsörlerinin kemik iliğine olan toksik etkisi sonucunda pansitopeni oluşur (4,7).

Pansitopeni ile kliniğimize yatırdığımız ve yapılan tetkikler sonucunda MMA tanısı koyduğumuz bir hastayı tanısının zorlukları sebebiyle sunmayı uygun bulduk.

OLGU SUNUMU

25 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 3. canlı doğum olarak 38. gestasyon haftasında doğan kız olgu, 56. gününde 2 haftadır devam eden kusma şikayetiyle hastanemize başvurdu. Büyüme gelişme geriliği ve kan sayımında pansitopenisi olduğu için hastanemiz yenidoğan ünitesine yatırıldı. Birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Kardeş ölüm veya yakın akrabalarında bebek ölüm hikayesi yoktu. Solukluk ve cilt altı yağ dokusu azalması dışındaki sistem muayeneleri olağandı. Kan sayımında Hb: 8.4g/dl, Beyaz küre: 3670/mm³, mutlak nötrofil sayısı: 520/mm³, trombosit sayısı:

33.000/mm³ olarak ölçüldü. Kan şekeri, kan gazı, idrar keton düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri, CRP'si normaldi. Kan kültüründe üremesi olmadı. Hastanın devam eden kusması ve pansitopenisine yönelik TORCH, Parvovirus B19, EBV, ANA, Anti dsDNA, amonyak, pürüvat, laktat ve Tandem MS ile aminoasit analizi tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Tandem MS ile açilkarbarnitin/karnitin analizinde raporunda C0 serbest karnitin 5.7 µmol/L (N: 8.5-90) bulunduğu için hastaya 100 mg/kg/gün dozunda karnitin başlandı. Kliniğimizde çok belirgin kusmaları olmayan hastanın zamanla emme gücü zayıfladığı için beslenmesi orogastrik sonda ile yapılmaya devam edildi. Hastanın durumunu açıklayacak bir patolojiye rastlanmadığı için kemik iliği biyopsisi yapıldı. Pediatrik Hematoloji Bölümünde değerlendirilen kemik iliğinde eritroid displazi ve hemofagositik hücrelerin olduğu tespit edildi. Ferritin, folik asit, vitamin B12, demir, demir bağlama değerleri normal olarak değerlendirildi. Hastanın Hb'i 7.0g/dl ve trombositleri 4000/mm³'e düştüğü için eritrosit ve trombosit destekteğinde bulunuldu. Kemik iliğinde hemofagositik hücrelerinin olması nedeniyle Hemofagositik Lenfositosisizite olabileceği düşünüldü ancak tanı kriterleri uymadığı için tanıdan uzaklaşıldı. Pansitopenisine yönelik Pediatrik Hematoloji Bölümünün önerisiyle granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) tedavisine başlandı.

Daha önceden takip ettiğimiz tipik organik asidemi bulguları ile başvuran hastalarında (metabolik asidoz, ketozis ve amonyak yüksekliği gibi bulguları olan vakalar) kemik iliği süpresyonu olup bisitopeni veya pansitopeni geliştiğini gördüğümüz için hastamızdan da idrar organik asit analizi çalışıldı. Sonucunda (mmol/molkre) 3-OH izovalerik asit 304 (N:0-2), metil malonik asit 1533 (N:0-2), metil sitrik asit 115 (N:0-12), 4-OH fenil asetik asit 273 (N:6-24) atılımları yüksek bulunulduğu için metilmalonik asidemi tanısı konuldu ve almakta olduğu karnitin tedavisine devam edilirken, ek olarak hidrosikobalamin ve organik asidemiye uygun (1-1.5gr/kg/gün protein içeren) mama başlandı. Yeni başlanmış ve tek doz yapılmış olan G-CSF'ye devam edilmedi. Diyet ve hidrosikobalamin tedavisinden 3 gün sonra beyaz küresi 13.000/mm³'e yükseldi. Kliniği düzelen ve emerek beslenebilen hasta kilo almaya başladı. Takibinin 2. haftasında laboratuvar ve kliniği tamamen düzelen hastamızı almakta olduğu diyet, hidrosikobalamin ve karnitin tedavisi ile eksterne ettik.

TARTIŞMA

Metilmalonik asideminin mutaz enziminin hiç olmaması mut0, kısmi yokluğu mut- olarak gösterilmektedir. En sık rastlanan tip mut- tipidir. mut-, mut0, cb/A, cb/B tiplerinde klinik bulgular propionik asidemiyeye benzer ve yenidoğanda ağır ketoz, asidoz, hiperamonyemi, pansitopeni, koma ve ölümlerle seyreder. Fulminan gidiş metilmalonik asidemide propionik asidemiden daha siktir. cb/C ve cb/D tiplerinde klinik tablo daha hafiftir (3). Hastamızın da bulgularına baktığımızda pansitopeni ve kusma şikayeti haricinde ciddi bir klinik ve laboratuvar anormalliğinin olmadığını gördüğümüz için vakamızda metilmalonik asideminin daha nadir sebeplerinden olan cb/C veya cb/D tiplerinden birine sahip olduğunu düşündük.

MMA'lı hastalar sıklıkla konvulsiyon, stupor, koma, psikomotor ve mental retardasyon şeklinde nörolojik bulgularla kendini gösterebilir (8,9). Yatışında nörolojik bir problemi olmayan hastanın servis takibinde emme refleksinde azalma ve hafif hipotonisitesi haricinde nörolojik bulgusu olmadı.

MMA'nın laboratuvar bulgularında metabolik asidoz, ketozis, hiperamonyemi, laktik asidoz ve artmış anyon gap bulunabilmesine rağmen (8-10) bunların hiçbiri hastamızda yoktu. Yalnızca kusma ve pansitopeni ile başvurmuştu. Pansitopeniye yönelik yapılan tetkikler içerisinde pozitif bir bulguya rastlayamadığımız ve asidozu, ketozisi ve diğer organik asidemiyeyi destekler bulguları olmamasına karşın, daha önceki organik asidemi vakalarımızda pansitopeni olduğunu gördüğümüz için hastadan idrar organik asid analizi gönderdik ve MMA ile uyumlu geldi. MMA hastalarında,

organik asidemi bulgularına ek olarak, kemik iliği süpresyonuna bağlı sitopeni bulunabilmektedir. Buradaki sitopeni sebebi metabolik hastalığa bağlı oluşan metabolitlerin kemik iliği süpresyonuna sebep olmasıdır (1,2). Ayrıca, kemik iliğinde gördüğümüz hemafogositöz daha önceden tespit edilmiş MMA vakalarının bazılarında da gösterilmiştir (2).

Atipik ve benign/adult MMA, metilmaloatın hafif de olsa üriner atılımı ile ilişkilidir. Bu kişiler büyüme ve gelişme geriliği, ilerleyici böbrek yetmezliği ile tubulointerstisyel nefrit, "metabolik inme" (akut ve kronik bazal ganglion tutulumu), koreoatetozis, distoni ve para / kuadriparezi, pankreatit, fonksiyonel başışıklık bozukluğu ve optik sinir atrofsi gibi atipik bulgularla gelebilir (3).

Büyüme gelişme geriliği, ailede benzer hastalık ve/veya kardeş ölümü, akraba evliliği öyküsü ile birlikte metabolik asidoz, sitopeni, tekrarlayan kusma ve nörolojik bulguların olduğu hastalarda yaşa bakılmaksızın organik asidemilerin düşünülmesi gerekir. Ayrıca metabolik hastalıkların atipik prezantasyonlarla gelebileceğini, hastamızda olduğu gibi diğer bulgular olmaksızın pansitopeni ile başvuran hastalarda da organik asidemi olabileceğini unutmamız gerekir.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Yazar Katkıları: Olgunun takibi - O.B., M.A.Ö., L.K., Ş.M., H.H., F.K., E.Ü., S.K.; Literatür araştırması - O.B., M.A.Ö., L.K., Ş.M., H.H., F.K., E.Ü., S.K.; Makalenin yazımı - O.B.; Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi - O.B., M.A.Ö., L.K., Ş.M., H.H., F.K., E.Ü., S.K.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Peters HL, Pitt JJ, Wood LR, Hamilton NJ, Sarsero JP, Buck NE. Mouse models for methylmalonic aciduria. *PLoS One* 2012;7:e40609. [CrossRef]
- Dündar H, Özgül RK, Güzel-Ozantürk A, Dursun A, Sivri S, Aliefendioğlu D, et al. Microarray based mutational analysis of patients with methylmalonic acidemia: identification of 10 novel mutations. *Mol Genet Metab* 2012;106:419-23. [CrossRef]
- Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. Methylmalonic Acidemia. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014 Last Update: September 28, 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>
- Bikker H, Bakker HD, Abeling NG, Poll-The BT, Kleijer WJ, Rosenblatt DS et al. A homozygous nonsense mutation in the Methylmalonyl-CoA Epimerase Gene (MCEE) results in mild methylmalonic aciduria. *Hum Mutat* 2006;27:640-3. [CrossRef]
- Olukman Ö, Çalkavur Ş, Gökaşan F, Kılıç FK, Onursal Y, Atlıhan F. Metilmalonik asidemili bir yenidoğan olgusu. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2011;1:93-6. [CrossRef]
- Kurekci AE. Pansitopeni: Ayırıcı Tanı. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, 2004;85-94.
- 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;15:95-8. [CrossRef]

8. Srinivas KV, Want MA, Freigoun OS, Balakrishna N. Methylmalonic acidemia with renal involvement: a case report and review of literature. Saudi J Kidney Dis Transpl 2001;12:49-53.
9. Morrow G 3rd, Barnes LA, Cardinale GJ, Abeles RH, Flaks JG. Congenital methylmalonic acidemia: enzymatic evidence for two forms of the disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1969;63:191-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Ünalp A, Uran N, Özmen D, Özcan T, Dizdarer C. Metilmalonik asidemiye bağlı optik sinir tutulumu: Bir olgu sunumu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi 2008;15:283-5.