

# Distal renal tübüler asidozun eşlik ettiği metilmalonik asidemi

Onur Sakallıoğlu (\*), Faysal Gök (\*), Süleyman Kalman (\*), M. Emre Taşçılar (\*), Bülent Ünay (\*)

## ÖZET

Klasik metilmalonik asidemi, metilmalonil-KoA mutaz enzim eksikliğine bağlı metilmalonik asid birikimi ile giden doğumsal metabolik bir hastalıktır. Fatal neonatal ve benign olmak üzere iki formu olduğu bildirilmiştir. Süt çocukluğu döneminde tipik olarak asemptomatik bir seyir gösterse de, katabolizmanın arttığı durumlarda letarji, kusma, hipotoni ve büyüme bozuklukları ile karşılaşılabılır. Bu yazıda, 23 aylıkken birincil distal renal tübüler asidoz tanısı almış, ancak metilmalonik asidemi tanısının 5 yaşında konduğu bir olgu sunulmaktadır. Distal renal tübüler asidozun ikincil sebepleri arasında metilmalonik asidemini düşünülmesi ve bu tip hastalarda metabolik doğumsal anomaliler için kan ve idrar örneklerinin birlikte çalışılmasının önemi vurgulanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** *Ardışık kütle spektrofotometri, distal renal tübüler asidoz, karnitin, klasik metilmalonik asidemi, metilmalonil-KoA mutaz*

## SUMMARY

### **Methylmalonic acidemia associated with distal renal tubular acidosis**

Classical methylmalonic acidemia is a metabolic inborn error with methylmalonic acid accumulation due to the methylmalonil-CoA mutase enzyme deficiency. It has two clinical forms as fatal neonatal and benign infantile forms. Although it is typically asymptomatic in infancy, lethargy, vomiting, hypotonia and failure to thrive may be encountered in the situations of increased catabolic state. In this article a case who had previously been diagnosed to have distal renal tubular acidosis at the age of 23 months, and however could only be detected to have methylmalonic acidemia later at the age of 5 years is presented. We emphasize that methylmalonic acidemia should be considered in the secondary causes of distal renal tubular acidosis, and both urine and serum specimens should be analyzed together to diagnose the metabolic inborn errors.

**Key words:** *Tandem mass spectrophotometry, distal renal tubular acidosis, carnitine, classical methylmalonic acidemia, methylmalonil-CoA mutase*

## Giriş

Metilmalonik asidemi (MMA), metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümündeki bir bozukluk sonucu idrarda ve vücut sıvılarında ana metabolit olarak metilmalonik asid birikimi ile seyreden heterojen bir grup hastalıktır. Metilmalonik asidemiler, mitokondriyal bir enzim olan metilmalonil-KoA mutaz enziminin eksikliği veya bu enzimin kofaktörü olan 5-deoksiadenozilkobalaminin uptake, transport veya sentezindeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Tam olarak bilinmemekle birlikte, Türkiye'de görülen en sık organik asidemi olduğu tahmin edilmektedir (1).

Metilmalonik asidemili hastalarda nörolojik tutulum yanında diğer organik asidemilerde görülmeyen böbrek tutulumu birlikteliği vardır. Renal tutulum, tübüler (proksimal renal tübüler asidoz, idrarın asidifikasyon ve konsantrasyon yeteneğinin bozulması ve hiporeninematik hipoaldosteronizm) ve glomerüler (kronik interstisyel nefrit) olabilir. Tübülointerstisyel nefrit sıklığı 5 yaşın üzerindeki hastalarda %45'dir (2-5).

## Olgu Sunumu

Beş yaşındaki hasta ilk kez 23 aylık iken beslenme bozukluğu, kusma, hipotoni ve kilo alamama yakınmalarıyla kliniğe yatırıldı. Öyküsünden doğum ağırlığının normal olduğu (3750 gr - 50 persentil), genellikle anne sütü, nadiren de formül mama ile beslendiği, ilave bir vitamin kullanımının (özellikle vitamin-D) olmadığı ve başvuru yakınmalarının son 6 aydır devam ettiği öğrenildi. Ailede akrabalık veya herhangi bir hastalık öyküsü yoktu. Fizik incelemesinde, büyüme geriliği (boy ve kilo persentilleri <3), taşipne, normal vücut ısısı ve tansiyon arteryel değerleri, sıvı kaybının oluşmadığı ve iştih azlığı dışında diğer sistem bulgularının normal olduğu görüldü. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 11 gr/dL, beyaz küre: 8000/mm<sup>3</sup>, trombosit: 250000/mm<sup>3</sup>, BOS dahil tüm mikrobiyolo-

\* GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Ayrı basım isteği:** Dr. Onur Sakallıoğlu, GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Etlik-06018, Ankara  
**E-mail:** onursakallioğlu@hotmail.com

Makalenin geliş tarihi: 24.09.2007 • Kabul tarihi: 21.03.2008

jik kültür materyalleri ve kraniyal tomografisi normal iken, biyokimyasal incelemesinde sodyum: 135 mEq/L, potasyum: 2.5 mEq/L, klor: 116 mEq/L, glukoz: 103 mg/dL, kalsiyum: 9.9 mg/dL, amonyak: 214 µmol/L (normal: 9-33), magnezyum: 1.87 mg/dL, pH: 7.05, bikarbonat: 8.5 mEq/L, pCO<sub>2</sub>: 11.1 mmHg ve anyon açığı 13 mEq/L (normal: 12±4) idi. Alkali idrar (idrar pH: 8), hipopotasemi ve normal anyon açıklı sistemik bir metabolik asidoz nedeniyle distal renal tübüler asidoz (dRTA) düşünüldü. Bu amaçla idrar asidifikasyonunu değerlendirmek için hesaplanan idrar ve kandaki PCO<sub>2</sub> farkı 6.1 mmHg (normal idrar-kan pCO<sub>2</sub>: 25-30 mmHg) bulunarak, idrar asidifikasyonunun bozuk olduğu gösterildi. İdrar hidrojen iyon sekresyon defekti desteklemek amaçlı idrar amonyum düzeyinin indirekt göstergesi olan idrar anyon açığı hesaplandığında +40 mEq/L (normali eksi değer olmalı) bulunarak, amonyum (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) sekresyonunun bozuk olduğu görüldü. Bu sonuçlarla amonyum sekresyonunun olmadığı, "rate-dependent" bir dRTA tanısı konarak (6), sekonder sebepler arasında sayılan doğumsal metabolik hastalıkların taranması planlandı. Kan laktat/pirüvat oranı ve ardışık kütle ("tandem mass") spektrofotometri analizleri normaldi. İdrar kalsiyum atılımı normal, ultrasonografide ise nefrokalsinozis yoktu. Asidoz ve hipopotasemi tedavilerini takiben metabolik tablosu düzelen hasta primer dRTA tanısı ve destek tedavileri ile taburcu edildi.

Hasta ilk yatışından sonraki 3 yıl içerisinde normal büyüme hızını yakalamasına rağmen Peabody zeka ölçüğü testi ile nörolojik gelişiminin normalden hafif düşük olduğu görüldü. Dehidratasyon ve enfeksiyon gibi katabolik dönemlerde oluşan metabolik asidozu düzeltmek için 5 kez hastaneye yatırılarak tedavi edildi. Her dekompanzasyon döneminde metabolik hastalıklar yönünden yapılan ardışık kütle spektrofotometrisinde kan karnitin ve açıl karnitin düzeyleri normal bulunmasına karşın (sırasıyla 0.9, 3.02, 5.24, 4.09, 6.37 umol/L), 5 yaşında gelişen son dekompanzasyon atağında ilk kez yapılan gaz kromatografik kütle spektrofotometrisi (GC-MS) ile idrar organik asid incelenmesinde metilmalonik asid çok yüksek (12283 mmol/mmol kreatinin) bulundu ve yine ardışık kütle spektrofotometrisinde serum C3 (propiyonil) karnitin düzeyleri (17.07 umol/L-normal: 0.6-7) artmış olarak saptandı. Vit-B<sub>12</sub> eksikliğine ikincil olarak MMA gelişebileceğinden ayırıcı tanıda serum Vit-B<sub>12</sub> ve homosistein düzeyleri ölçülerek normal oldukları gösterildi. Biochimie Laboratory of Robert Debre Hospital, Paris'de MUT geninde (c.360\_361 insT ve p.Pro615Leu) bileşik heterozigot mutasyon tespit edilerek metilmalonil-KoA mutaz eksikliği ile seyreden klasik MMA tanısı doğrulandı.

## Tartışma

Klasik MMA, benign infantil [Mutasyon<sup>-</sup>, yani azalmış enzim aktivitesi] veya geçici neonatal tipten, fatal neonatal tipe [Mutasyon<sup>0</sup>, yani enzim aktivitesinin olmadığı] kadar uzanan geniş bir klinik spektrum içerisinde seyreder. Benign şekiller, hastamızda olduğu gibi, tipik olarak süt çocukluğu ve yenidoğan döneminde asemptomatik olup, sadece metilmalonik asidüri ile karakterizedir. Ancak, enfeksiyon, travma, cerrahi girişim, yüksek protein diyeti ve psikososyal stresler gibi katabolik durumlarla karşılaşıldığında hastaneye yatırılmayı gerektirir. Benign tiplerin prognozları henüz tam olarak belirlenebilmiş değildir ama geç çocukluk döneminde nörolojik tutulum ve böbrek yetmezliğinin geliştiği bildirilmiştir (2-5). Katabolik durumlar dışında genellikle asemptomatik bir seyir göstermesi ve hastaneye yatırılarak tedavi edilme gereksinimi duyulmaması hastamızın da Mut (-) form olduğunu göstermektedir.

Hiperamonyemi, MMA gibi organik asidemilerde organik asid birikiminden kaynaklanan karaciğerdeki üre döngüsüne ilişkin enzim defektleri yanında ikincil karnitin eksikliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Hastamızdaki hiperamonyemi bize ilk gelişinden itibaren bir doğumsal metabolizma hastalığını düşündürmüştür. Ancak ilgili analizlerin normal gelmesi ve normal anyon açıklı metabolik asidozun varlığı metabolik bir hastalıktan çok birincil tip bir dRTA'yı düşündürmüştür. Çünkü MMA ve diğer organik asidemilerde kan organik asid yüksekliklerinden kaynaklanan, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz beklenmektedir. Fakat Dudley ve ark.nın vurguladığı gibi, MMA'lı hastalar nadir de olsa dRTA ile gelebilir (7). Bu durum, fizyopatolojik olarak metabolik dekompanzasyon dönemindeki bikarbonat kaybı veya bu hastalarda tanımlanmış bir fenomen olan tübülointerstisiyel nefrit ile açıklanmaktadır. Nitekim metabolik dekompanzasyon dönemlerinde mitokondrial işlevlerin bozulmasına bağlı olarak renal tübüler fonksiyonların kötüleşmesi, yoğun bikarbonat ve tuz kaybına neden olmaktadır (8). Dolayısıyla nadiren de olsa organik asidemilerde dRTA benzeri bir tablo ile karşılaşılabılır.

MMA tanısı, plazma veya idrarda artmış metilmalonik asid düzeylerinin GC-MS'de gösterilmesi ile konur. Kanda biriken organik asidler aynı zamanda karnitin esterleri şeklinde idrarla atılmaktadır. Ardışık kütle spektrofotometrisi ile kanda C3-propiyonil karnitin ve C4-DC-metilmalonil karnitin düzeylerinin saptanması ise tanıda yardımcı bir tarama testidir. Önceki analizlerinde hastamızın tarama testlerinin, yani karnitin ve açıl karnitin düzeylerinin normal olması tanıda gecikmelere sebep olmuştur. Bu gecikmelerin, uzun süreli açıl karnitin oluşumu sonucu

ortaya çıkan karnitin eksikliğinin, düşük propiyonil ve metilmalonil karnitin düzeylerine yol açmasından kaynaklandığı düşünölmektedir (1-5).

Sonuç olarak, doğumsal metabolizma anormalliklerinin nadiren de olsa normal anyon açıklı dRTA ile gelebileceği ve karnitin eksikliklerine bağlı plazma örneklerinin yanlış negatifliklere yol açabileceği hatırlanmalı ve olası tanı durumunda serum ve idrar analizleri birlikte çalışılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Demirkol M, Kalkanoglu HS, Tumer L, Aktuglu ZC, Coker M, Baykal T. ve ark. Turkish experience on the epidemiology of organic acidurias. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2006; 29 (Suppl 1): 52.
2. Ledley FD, Levy HL, Shih VE, Benjamin R, Mahoney MJ. Benign methylmalonic aciduria. *N Engl J Med* 1984; 311: 1015-1018.
3. Tuchman M, McCann MT, Thompson MM, Tsai MY, Giguere R, Lemieux B. Screening urine of 3-week-old newborns: transient methylmalonic and hydroxyphenyllactic aciduria. *Biochem Med Metab Biol* 1992; 48: 64-68.
4. Shinnar S, Singer HS. Cobalamin C mutation (methylmalonic aciduria and homocystinuria) in adolescence. A treatable cause of dementia and myelopathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 451-454.
5. Lubrano R, Scoppi P, Barsotti P, et al. Kidney transplantation in a girl with methylmalonic acidemia and end stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 848-851.
6. Miller SG, Schwartz GJ. Hyperammonaemia with distal renal tubular acidosis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 441-444.
7. Dudley J, Allen J, Tizard J, McGraw M. Benign methylmalonic acidemia in a sibship with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 564-566.
8. Baumgartner ER, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 138-142.