

Persistan pulmoner hipertansiyon bulgularıyla ortaya çıkan propiyonik asidemi: Bir vaka takdimi

Özlem Tekşam¹, Murat Yurdakök², Turgay Coşkun², Dursun Alehan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ² Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Tekşam Ö, Yurdakök M, Coşkun T, Alehan D. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Propionic acidemia presenting with severe pulmonary hypertension in a newborn infant. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 291-294.

Propionic acidemia is an autosomal recessive inborn error of organic acid metabolism caused by deficiency of propionyl-CoA carboxylase. The main clinical features are episodic ketoacidosis, hyperammonemia, hyperglycinemia, vomiting, lethargy, and hypotonia. In this report, we describe a newborn with propionic acidemia who presented with severe persistent pulmonary hypertension (PPHN). The patient was treated with the correction of metabolic acidosis by peritoneal dialysis, and he responded well to symptomatic treatment without vasodilator therapy. It is important that determining the underlying metabolic diseases of PPHN is the most effective treatment, as seen in our patient with propionic acidemia.

Key words: persistent pulmonary hypertension, newborn infant, acidosis.

ÖZET: Propiyonik asidemi, propiyonil Co-A karboksilaz enzimidaki defektten kaynaklanan otozomal resesif geçişli organik asit metabolizma bozukluklarından birisidir. Temel klinik özellikleri episodik ketoasidoz, hiperamonemi, hiperglisinemi, kusma, letarji ve hipotonidir. Bu yazıda persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) bulgularıyla ortaya çıkan propiyonik asidemi tanısı almış bir yenidoğan sunulmuştur. Hastanın metabolik asidozu peritoneal diyaliz uygulanarak ve herhangi bir vazodilatör tedavi kullanılmaksızın tedavi edilmiştir. Persistan pulmoner hipertansiyonun altında yatan metabolik nedeni belirlemek hastamızda olduğu gibi en etkili tedavi şekli olacaktır.

Anahtar kelimeler: propiyonik asidemi, persistan pulmoner hipertansiyon, asidoz, yenidoğan.

Propiyonik asidemi, propiyonil Co-A karboksilaz enzimidaki defektten kaynaklanan otozomal resesif geçişli organik asit metabolizma bozukluklarından birisidir^{1,2}. Bu biotin bağlı enzim iki adet alfa ve iki adet beta polipeptitten oluşan tetramerik bir yapıya sahiptir. Alfa alt ünitesinin yapımını kodlayan bölge 13q32 (PCCA), beta alt ünitesinin yapımını kodlayan bölge 3q21-q22'dir (PCCB). Bu lokuslardan herhangi birindeki mutasyon enzim aktivitesini engellemektedir^{1,3}. Propiyonil CoA karboksilaz enzimi, izolösin, valin, treonin, metionin gibi amino asitlerin katabolizması neticesinde, tekli sayıda karbon içeren yağ asitlerinden ve kolesterol yan zincirlerinden ortaya çıkan propiyonil CoA'nın, D-metilmalonil CoA'ya karboksilasyonunu sağlamaktadır^{3,4}.

En sık görülen klinik bulguları kusma, letarji, beslenmeyi reddetme ve hipotonidir. Hastaların çoğu yaşamın ilk günlerinde beslenme güçlüğü, kilo alamama ve uykuya eğilim şikayeti ile getirilir. Bazı hastalarda ise kusma, dehidratasyon ve şok bulguları ön planda olabilir. En önemli laboratuvar bulguları; episodik ketoasidoz, hiperamonemi, hiperglisinemi, serbest ve total karnitin düzeyinde düşme, hafif-orta şiddette laktik asidemi, plazma tek zincirli yağ asitlerinde artış ve idrar 3-hidroksi propiyonik asit, metilsitrat, laktik asit ve 3-hidroksiizovalerat düzeylerinde artış ile karakterize tanısız organik asit profilidir. Ayrıca serbest organik asitlerin kemik iliğini baskılaması sonucu genellikle akut prezentasyondan iki-üç gün sonra pansitopeni görülebilir³⁻⁵.

Beslenme güçlüğü, kusma, kilo alamama ve uykuya eğilim propiyonik asideminin sık görülen klinik bulguları olmakla birlikte, bu bulguların ayırıcı tanısının oldukça geniş bir yelpazede yer alması nedeniyle hastalar zaman zaman farklı tanıları alabilmektedir. Örneğin literatürde kusması ön planda olduğu için intestinal obstrüksiyon düşünülen iki hastanın yapılan laboratuvar incelemeleri sonunda propiyonik asidemi tanısı aldığı bildirilmiştir⁶. Benzer şekilde ketoasidoz da propiyonik asideminin önemli bir laboratuvar bulgusu olmakla birlikte, literatürde ketoasidoz olmaksızın ciddi hiperamonemi bulgusu ile propiyonik asidemi tanısı alan ya da ağır nörolojik bulgular ile başvuran propiyonik asidemi vakaları da bildirilmiştir^{7,8}.

Bu yazıda persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) bulguları ile yenidoğan yoğun bakım ünitemize kabul edilen, ancak ağır metabolik asidozu olması nedeniyle yapılan laboratuvar incelemeleri neticesinde propiyonik asidemi tanısı almış bir yenidoğan sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Yirmi dokuz yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden zamanında normal vajinal yolla hastanemizde birinci ve beşinci dakika Apgar skorları 9 ve 10 olarak doğan erkek bebek, doğumdan sonraki 20. saatinde inleme, takipne ve beslenme zorluğu olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi gebelik yaşı ile uyumluydu. Anne ile baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Annenin daha önceki ilk iki gebeliğinden doğan iki kız bebeğin sırasıyla dokuz aylık ve yedi günlükken kaybedilmişti. İlk bebeğin konjenital kalp hastalığı olduğu, ikinci bebeğin ise metabolik hastalık veya sepsis şüphesi nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Hastanın sekiz yaşında sağlıklı bir kız kardeşi vardı.

Fizik muayenesinde burun kanadı solunumu, minimal interkostal-subkostal retraksiyonları ve sternum solunda duyulan ikinci dereceden sistolik üfürümü vardı. Ekokardiografik incelemesinde sağ ventrikül, sağ atrium ve pulmoner arterde genişleme, ciddi triküspit yetmezliği (4 m/sn), artmış sağ ventrikül sistolik basıncı (65 mmHg), foramen ovale ve patent duktus arteriosus düzeyinde iki yönlü akım belirlendi. Aynı sırada yapılan laboratuvar incelemesinde metabolik asidoz bulguları vardı

(pH 7.19, HCO₃⁻ 14 mmol/l, baz açığı - 9 mEq/l, PaCO₂ 32 mmHg, PaO₂ 88 mmHg). Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum ve idrar elektrolitleri, laktat ve pirüvat düzeyleri normal olarak bulundu. Hastada metabolik asidoza ikincil gelişen PPH olduğu düşünülerek, hastaya bikarbonat defisit tedavisi ve oksijen verilmeye başlandı.

Yaşamın ikinci gününde (sekiz saat sonra) klinik bulgularında düzelmeme olmaması nedeniyle tekrarlanan ekokardiografisinde sağdan sola şantın eşlik ettiği ciddi pulmoner hipertansiyon bulgularının olduğu ve sağ ventrikül basıncının 85 mmHg'ya kadar yükseldiği görüldü. Laboratuvar incelemelerinde alkalinizasyon tedavisine rağmen ağır metabolik asidozu vardı (pH 7.14, HCO₃⁻ 6 mmol/L, baz açığı - 20 mEq/L, PaCO₂ 18 mmHg, PaO₂ 77 mmHg); anyon açığı 42 mEq/L idi. Bu nedenle yapılan metabolik incelemelerinde idrar ve kan ketonu pozitif bulundu. Serum lösin, izolösin, valin, glisin ve amonyak (250 µg/dl, normal aralığı 60-120 µg/dl) düzeyleri artmış olarak bulundu. İdrar organik asit incelemesinde 3-OH propionik asit ve 3-metil sitrik asit atılımında artış görüldüğü için hastaya propiyonik asidemi tanısı konuldu.

Yaşamının üçüncü gününde bikarbonat açığı tedavisine cevap vermeyen hastaya periton diyalizi açıldı. Diyaliz tedavisi sonrası iki gün içinde hastanın kan gazları ve pH'sı hızla düzeldi. Genel durumu düzelen hastaya izolösin, valin, treonin ve metionin içermeyen protein kısıtlı diyet başlandı. Özel diyetle birlikte biotin, toksik metabolit atılımını arttırmak ve sekonder eksikliğini önlemek amacıyla karnitin tedavisi eklendi. Diyet düzenlenmesi tamamlandıktan sonra hasta 15 günlükken taburcu edildi. Taburculuk öncesi yapılan kontrol ekokardiografisinde pulmoner hipertansiyon bulgularının tamamen kaybolduğu ve PDA'nın kapandığı görüldü.

Tartışma

Yenidoğanın PPH'sı, yüksek pulmoner vasküler direnç nedeniyle pulmoner kan akımının sistemik dolaşıma geçmesine bağlı olarak gelişen arteriyel hipoksemi ile karakterize hayatı tehdit eden klinik bir durumdur⁹⁻¹¹. Tanı konulmasındaki güçlükler ve hafif vakaların gözden kaçması nedeniyle insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak %0.1-0.2 olduğu sanılmaktadır. Yenidoğan bebeklerde PPH,

birçok hastalığın ilk ortaya çıkış bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Vakaların dörtte birinin idiyopatik olduğu, diğerlerinin ise hastamızda olduğu gibi altta yatan bir hastalığa ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir^{12,13}.

Persistan pulmoner hipertansiyonda yüksek olan pulmoner vasküler rezistansın doğumdan sonra çeşitli nedenlerle düşmemesinin altında yatan en önemli neden pulmoner endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonunun nedeni ise, vazomotor tonusu ayarlayan nitrik oksit, prostasiklin, endotelin-1 gibi vazodilatör mediatörler ile "vasküler endotelial growth faktor" (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin yapım miktarı veya hızlarında değişiklik olması, böylece bu mediatörler arasındaki dengenin bozulmasıdır. Pulmoner endotel disfonksiyonu damar duvarındaki anatomik değişikliklerle birlikte olabileceği gibi, tamamen fonksiyonel olarak da ortaya çıkabilir^{9-11,13}.

Pulmoner arterlerdeki değişikliklere göre; doğum asfiksisi örneğinde olduğu gibi normal sayıdaki arteriollerin spazmına (maladaptation), intrauterin kronik hipoksida olduğu gibi pulmoner arterlerin aşırı muskularizasyonuna (maldevelopment) veya diyafragmatik herni gibi herhangi bir nedenle gelişen pulmoner hipoplazide olduğu gibi pulmoner damarların yeterince gelişmemesine (underdevelopment) bağlı olarak PPH gelişebilir¹⁴⁻¹⁶.

Persistan pulmoner hipertansiyonda artan sağ ventrikül ve atrium basınçlarına bağlı olarak sağ kalp debisinin çoğu foramen ovale aracılığı ile sağdan sola geçer. Pulmoner arter basıncı sistemik arter basıncının üzerine çıkınca, duktus arteriosustan da sağdan sola şant olur. Ortaya çıkan hipoksi ve asidoz pulmoner arterlerde daha fazla konstriksiyona neden olduğundan, pulmoner hipertansiyonu daha da arttırarak bir kısır döngüye yol açar ve bu şekilde kanın oksijenasyonu iyice bozulur. Akut (perinatal veya postpartum) hipoksi, pulmoner damarlarda spazma yol açarak PPH'ya neden olduğu gibi, metabolik asidoz, hipoglisemi, hipokalsemi gibi çeşitli metabolik değişiklikler de pulmoner arteriollerini duyarlı duruma geçirerek PPH'ya neden olabilir^{13,15,16}.

Hastamızda da propiyonik asideminin neden olduğu ciddi metabolik asidozun, pulmoner damarlarda vazokonstriksiyona neden olarak PPH'ya neden olduğu düşünülmüştür. Bu gibi durumlarda ancak altta yatan nedenin

bulunması ve ona yönelik tedavinin yapılması ile PPH'nın düzeltilmesi mümkün olabilir. PPH'ya neden olan birincil hastalığın tedavisine başlanmadan, PPH tedavisinde kullanılan vazodilatör tedavilere alınacak cevaplar da yetersiz olacaktır. Nitekim hastamıza uygulanan periton diyalizi ile kandaki asit miktarının hızla düzeltilmesi ile pulmoner hipertansiyon bulgularının da hızla düzeldiği gözlenmiştir. Aynı zamanda hastamızda olduğu gibi kliniği kötüleştiren ve kanda asit miktarının artmasına neden olan kaynakları da kesmek önemlidir. Bu nedenle hastada öncelikle protein alımı tamamen durdurulmuş, asidozu düzeltildikten sonra da propionil CoA'nın kaynağı olan izolösin, valin, treonin ve metionin içermeyen protein kısıtlı diyet başlanmıştır. Bu sırada kalori alımının arttırılması, metabolit atılımını arttırmak için karnitin verilmesi ve uzun açlık periyotlarının engellenmesi de akut ve uzun süreli tedavide önemlidir.

Sonuç olarak; PPH'sı olan hastalarda varsa altta yatan metabolik nedenin mümkün olan en kısa sürede tesbit edilmesi ve ona yönelik tedavisinin yapılması hayat kurtarıcıdır. Bu gibi durumlarda PPH tedavisinde kullanılan klasik tedavi yöntemlerinin kullanılması zaman kaybına neden olacaktır. Metabolik asidoz ve beslenme güçlüğü, propiyonik asideminin en sık görülen klinik bulguları olmakla birlikte, PPH'nın bazı metabolik hastalıkların ilk ortaya çıkış bulgusu olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kim SN, Ryu KH, Lee EH, et al. Molecular analysis of PCCB gene in Korean patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2001; 77: 209-216.
2. Desviat LR, Perez B, Perez-Cerda C, et al. Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 28-37.
3. Lehnert W, Sperl W, Suormala T, Baumgartner ER. Propionic acidemia: clinical, biochemical and therapeutic aspects. Experience in 30 patients. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 68-80.
4. Coşkun T. Propiyonik asidemi. İçinde: Coşkun T (ed). *Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları*. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2003: 107-114.
5. Chloupkova M, Maclean KN, Alkhateeb A, et al. Propionic academia: analysis of mutant propionyl-CoA carboxylase enzymes expressed in *Escherichia coli*. *Hum Mutat* 2002; 19: 629-640.

6. Ozand PT, Rashed M, Gascon GG, et al. Unusual presentations of propionic acidemia. *Brain Dev* 1994; 16: 46-57.
7. Akman I, Imamoğlu S, Demirkol M, Alpay H, Ozek E. Neonatal onset propionic acidemia without acidosis: a case report. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 339-342.
8. Johnson JA, Le KL, Palacios E. Propionic acidemia: case report and review of neurologic sequelae. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 317-320.
9. Perreault T. Persistent pulmonary hypertension. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 175-176.
10. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 111-116.
11. Yiğit Ş. Persistan pulmoner hipertansiyon. İçinde: Yurdakök M, Erdem G (ed). *Neonatoloji*. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği Yayını, 2004: 447-451.
12. Weigel TJ, Hageman MA. National survey of diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol* 1990; 10: 369-375.
13. Yurdakök M. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu. İçinde: Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (ed). *Pediatric Gelişmeler*. Ankara: Güneş Yayınevi, 1999: 200-232.
14. Weinberger B, Weiss K, Heck DE, et al. Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 67-79.
15. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 111-116.
16. Dakshinamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 492-503.