

Organikus acidæmia esete

Dr. Papp Ferenc, dr. Hamar Sándor

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum,
Patológiai Intézet, Szeged

A szerzők egy metilmalonsav acidaemia (MMA) miatt gondozott, 18 hónapos korában akut májelégtelenség talaján kialakuló sokszervi elégtelenségben elhunyt kisdud részletes kórtörténetét ismertetik.

Klinikai esetismertetés

Újszülöttkor: Az időre született érett újszülött területi kórházból, 3 naponan került átvételre, a 2. életnapon megkezdett anyatejes táplálást követően kialakuló nem specifikus, progresszív klinikai tünetek miatt (tachydyspnoe, ismétlődő hányások, táplálhatatlanság, szürkés-sápadt bőrszín, csökkent turgor, irritabilitás). A klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések (metabolikus acidózis, emelkedett laktát és májenzim értékek, mérsékelt hyperammonaemia) alapján anyagcsere betegség, leginkább organikus acidæmia gyanúja merült fel, ezért az akut anyagcsere krízis esetén általánosan alkalmazandó protokoll szerinti sürgősségi kezelés indult. Az átvételt követő napon a tandem tömegspektrometriás (MS/MS), majd vizelet szerves sav (GC-MS) vizsgálat egyértelműen metilmalonsav acidaemiát (MMA) igazolt. A metabolit eltérések mértéke a betegség súlyos formáját jelezte. A folyamatosan javuló klinikai állapot mellett a beteg speciális diétás és gyógyszeres kezelése is megkezdődött, majd 1 hónaponan, egyensúlyi állapotban került hazaadásra.

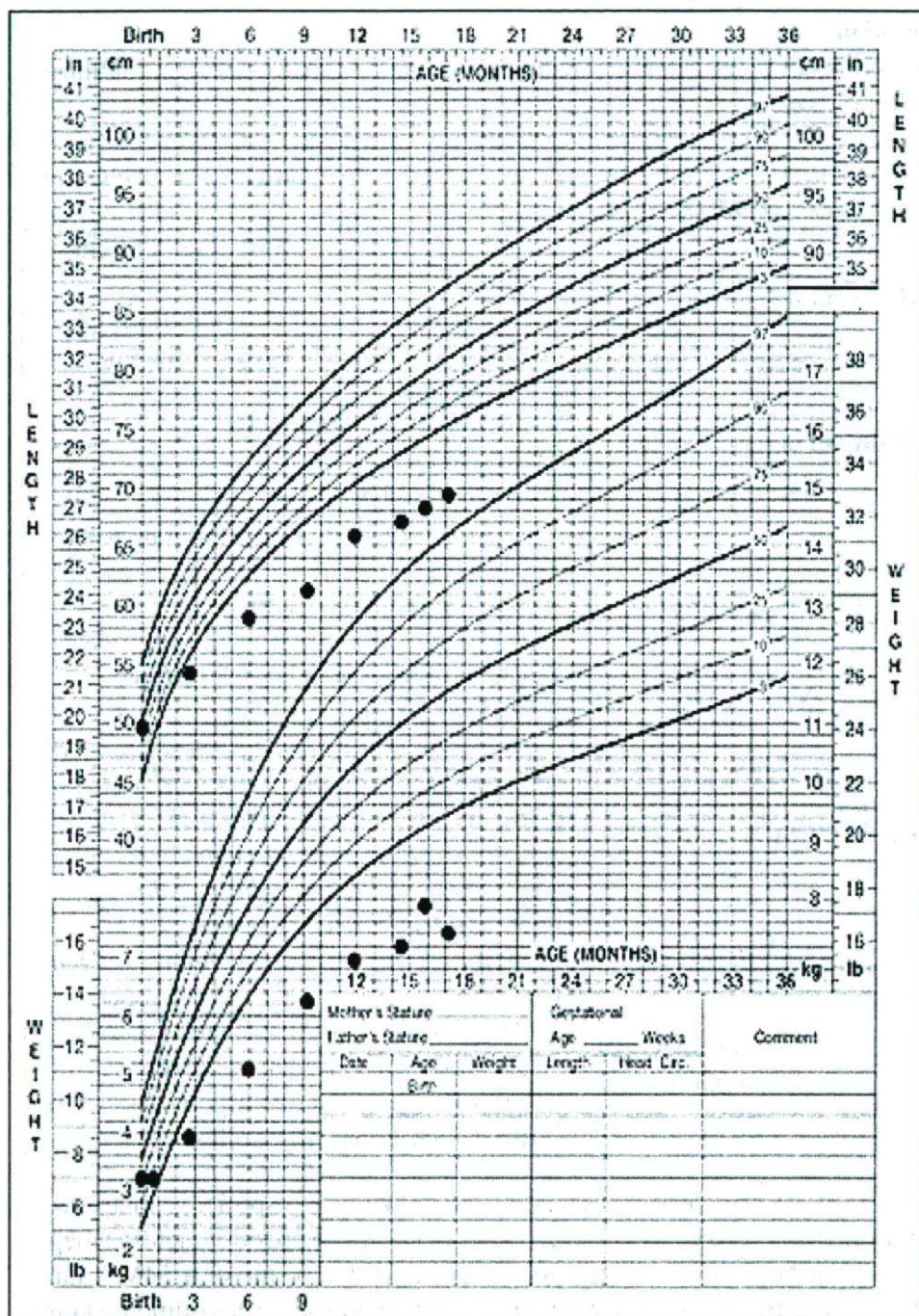
1–9 hónapos kor: A krónikus kezelés alapját jelentő diéta (0,6–1 g/kg/nap csökkentett természetes fehérjebevitel, speciális tápszer kiegészítéssel) és L-karnitin (100 mg/kg/nap) adása mellett a beteg meta-

bolikusan alapvetően kompenzált állapotban volt, de a vizeletben továbbra is kifejezetten magas metilmalonsav ürülést észleltünk (1700–7000 mmol/mol kreatinin). Az ismételt, nagy dóziszú B₁₂-vitamin injekciók hatástalannak bizonyultak. Több alkalommal történt szérum homocisztein meghatározás, amely nem mutatott emelkedést. A fentiek alapján a MMA súlyos, B₁₂-re nem reagáló, izolált (homocystinuriával nem társuló) formája körvonalazódott. Krónikus microcytás anaemiája miatt tartós vas és folsav kezelésben részesült, valamint néhány alkalommal erythropoietin injekciót kapott. Klinikailag a megfelelő értelmi fejlődés mellett, a súly-, hossz- és mozgásfejlődés jelentős elmaradását észleltük (1. ábra), mérsékelt izomhipotónia kíséretében.

9-17 hónapos kor: 9 hónapos kortól kezdve ismétlődő metabolikus dekompenzációk jelentkeztek, súlyos anaemia miatt többször szorult vörösvérsejt transzfúzió adására. Az állandósuló táplálási nehézség miatt 10 hónapos korától kezdve tartós nasogastricus szondatáplálás alatt állt. 11 hónaposan rotavírus enteritis kapcsán súlyos anyagcsere krízis alakult ki fehérjehiányból adódó acrodermatitissel. 4 hetes intenzív osztályos ápolást követően állapota rendeződött, de ettől kezdve állandósuló hepatomegaliát, mérsékelt hyperbilirubinaemiát és májenzim (elsősorban GGT) emelkedést észleltünk. 15 hónaposan ismételt anyagcsere kisiklás következett be jelentős ascitessel, ami a konzervatív kezelésre (albumin-pótlás, kombinált diuretikus kezelés) rendeződött.

17 hónapos kor: A beteg 17 hónaposan (súly: 7500 g, hossz: 69 cm, haskörfogat: 52 cm) haspuffadás, hányás, hasmenés miatt került klinikai felvételre. A sápadt, subicterusos kisdednél nagy, elődomborodó hasat, hepatosplenomegaliát, ascitest és tachypnoet észleltünk. Laboratóriumi vizsgálatai közül a metabolikus dekompenzációra utaló acidózis és mérsékelt hyperammonaemia (262 $\mu\text{mol/l}$) mellett a kifejezett anaemia (Htk 19%), enyhén kóros májfunkciós értékek (bilirubin 70/38 $\mu\text{mol/l}$, GOT 93, GPT 50, GGT 82 U/l) és hypoproteinaemia (44/19 g/l) emelendők ki. CRP enyhe emelkedést mutatott (38 mg/l). Az anyagcsere krízisnek megfelelő kezelést kezdtük (fehérjemegvonás, 10%-os glükóz infúzió, bikarbonát pótlás, nagy dóziszú iv. L-karnitin, arginin és nátrium-benzoát), vörösvérsejt transzfúziót kapott és clindamycint indítottunk. A felvétel követő napon haspuffadása fokozódott, savhematinos hányások jelentkeztek, táplálhatatlanná vált. A gyulladásos paraméterek szepszisre utaltak (PCT 8 ng/ml, CRP 152 mg/l), a mellkas röntgen kétoldali pneumoniát igazolt és szívelégtelenség miatt digitalizálni kezdtük, majd a súlyosbodó légzési elégtelenség a 4. napon intubálást és gépi lélegeztetést

tett szükségessé. Antimikrobás kezelése a szepszisre, illetve a pozitív hemokultúra (*Streptococcus agalactiae*) és trachea váladék (*Pseudomonas aeruginosa*) tenyésztésre való tekintettel célzottan kiegészítésre került (cefuroxim és flukonazol, majd ampicillin és tobramycin), valamint immunglobulin kezelést kapott. Hiperkalorizálását (glükóz, zsír) és hyperammonaemia elleni kezelését folytattuk. A kezdődő acrodermatitis miatt kis adagú aminosav infúziót indítottunk, amit az ammónia szint ellenőrzése mellett folyamatosan változtattunk (0,2–0,3–0,7 g/kg/nap). A gyulladáshoz vezető paraméterek javultak, de állapota összességében romlott: haskörfogata nőtt (60 cm), az ascites és hepatomegalia fokozódott, generalizált ödéma alakult ki. A sorozatos albumin pótlás ellenére hypalbuminaemiája nem javult (~20 g/l), a kombinált vízajtás (furosemid + spironolacton) ellenére ödémája súlyosbodott. Alvadási faktorhiány és thrombocytopenia (10–50 G/l) miatt súlyos vérzékenység lépett fel (tüdő, gyomor), az ismételt vörösvérsejt transzfúziók mellett gyorsan anaemizálódott, keringéstámogatást igényelt. Az extrém mértékűvé váló ascites punkciójára és az instabil keringés miatt a hasi folyadék szakaszos lecsapolására került sor (összességében 5 nap alatt 4,5 l hasi folyadék távozott). Az ascites lecsapolását követően vált megítélhetővé a máj keringése. Az ekkor készült Doppler-vizsgálat vena portae thrombosisra mutatott, emiatt kis dózisú nátrium-heparin kezelést indítottunk. Ascitese újra telődött, diuresise csökkent, normál májenzimek mellett hyperbilirubinaemiája jelentősen fokozódott (294/241 $\mu\text{mol/l}$), majd akut hyperammonaemiás krízis (630 $\mu\text{mol/l}$) és anuria lépett fel, emiatt peritonealis dialízisre kényszerültünk, amire hyperammonaemiája ugyan jelentősen mérséklődött, de állapota tovább romlott. A 3 nappal később végzett ultrahang vizsgálaton portalis thrombosis már nem látszott, de a moribund állapotba került kisdedet 6 hetes intenzív osztályos ápolás után elvesztettük.



1. ábra. A beteg súlyának és hosszának alakulása. Jelentősen elmaradt súly- és hosszfejlődés (mindvégig 3 percentil alatt)

Patológia

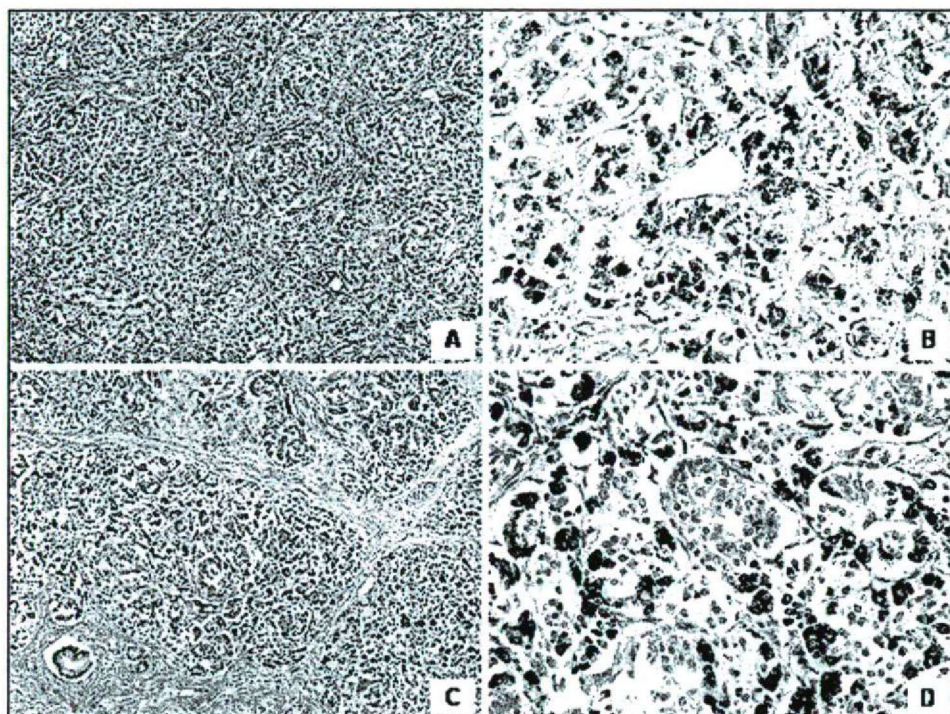
A kórboncolás és kórszövettani vizsgálat észleléseit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. Patológiai vizsgálat észleléseinek összefoglalása (kiemelten fontos eltérések dőlt betűvel)

Külvizsgálat	testtömeg 13,9 kg (klinikai felvételnélkor 7,5 kg!) testszerte masszív vizenyő, puffadt has sárgás kültakaró lemezes hámlással	
Kórboncolás	hepatomegalia splenomegalia congestiva tüdővérzés hasúri folyadék	
Kórszövettan	<i>tüdő</i>	<i>intraalveoláris vérzés és hialinmembrán képződés</i>
	csontvelő	extrém balra tolt vértképzés
	szív	korai ischaemiás jelenségek (kontrakciós csíknekrozis és hullámos lefutású myofibrillumok)
	<i>máj</i>	<i>súlyos porto-portalis és porto-centralis fibrosis, kezdődő állebenyképződéssel, a portobiliaris mezőkben intenzív epeútproliferáció, a májsejtekben masszív vasfelhalmozódás (2. ábra)</i>
	<i>hasnyálmirigy</i>	<i>interstialis fibrosis, vaspigment felhalmozódás az acináris hámsejtekben (2. ábra)</i>
	agy, kisagy, nyúltvelő	ödéma és hypoxiás jelenségek (vörös neuronok a piramis sejtek helyén, Purkinje-sejt vesztés és hipereozinofília)
	vese	tubulus hámsejtek károsodása

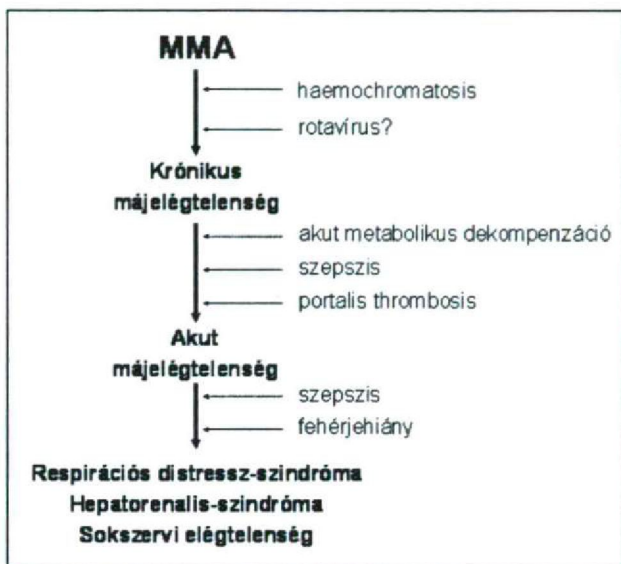
A patológiai epikrízis közvetlen halálökként a respirációs distressz-szindrómát (intraalveoláris vérzés, hialinmembrán képződés) jelölte meg. Az alapbetegség csak a klinikum alapján igazolható, mivel a MMA-nak nincs jellegzetes patomorfológiája. Az alapbetegség szövödményeként súlyos májfibrosis alakult ki, májelégtelenséggel, hepatorenalis-szindrómával és akut uraemiával. A súlyos májfibrosis MMA-ban szokatlan. A

májban és hasnyálmirigyben észlelt vaspigment felhalmozódás felveti a vasmetabolizmus primer zavarának, haemochromatosisnak a lehetőségét.



2. ábra. A máj és hasnyálmirigy szövettani vizsgálatának jellegzetes képei. **A:** Fibrosis hepatis, állebeny képződéssel (Crossmon, 5×); **B:** Vaspigment tartalmú hepatocyták (Berlini kék, 40×); **C:** Pancreas interstitialis fibrosis (HE, 10×); **D:** Vaspigment a pancreas acinus-sejtekben (Berlini kék, 40×)

Klinikai összefoglalás a patológiai lelet tükrében: A súlyos, nehezen kontrollálható MMA-ban szenvedő betegünknel korai májfibrosis, krónikus májelégtelenség alakult ki, amely csak részben magyarázható az alapbetegséggel. A májfibrosis háttérében a szövettani lelet alapján haemochromatosis állhatott, illetve a kórtörténet alapján trigger mechanizmusként teoretikusan a rotavírus szerepe is felmerülhet. A krónikus májelégtelenséghez társuló szepszis, metabolikus dekompenzáció, fehérjehiány, a vena portae thrombosisal együtt akut májelégtelenség, hepatorenalis-szindróma, respirációs distressz-szindróma, összességében sokszervi elégtelenség kialakulásához vezetett (3. ábra).



3. ábra.
A kórlefolytás
összefoglalása (MMA:
metilmalonsav
acidaemia)

Megbeszélés

MMA-t több, jelen ismereteink szerint 8 veleszületett enzimdefektus okozhat. Betegünknel a fent ismertetett klinikai kép és biokémiai jellegzetességek alapján újszülöttkorban manifesztálódó, súlyos, B₁₂-re nem reagáló, izolált MMA-ról van szó. Ezen klinikai forma háttérében leginkább a metilmalonyl-CoA mutáz defektusa (annak teljes hiányát okozó, ún. mut⁰ típus) állhat, amely egyben a leggyakoribb izolált MMA-val járó enzimdefektus is. Sajnos enzimaktivitás meghatározásra nem volt módunk, de a genetikai vizsgálat metilmalonyl-CoA mutáz defektusára Spanyolországban megtörtént (*Prof. M. Ugarte, Centro de Diagnóstico Enfermedades Moleculares, Madrid*). Az érintett génszakasz (MUT, 6p21) szekvenálásával heterozigóta formában egyetlen, eddig még nem ismert pontmutációt találtak (G145V), amelynek kóroki szerepe, különös tekintettel a heterozigótaságra kizárható. Ez alapján felmerül egyéb, jóval ritkábban előforduló, izolált MMA-t okozó enzimdefektus lehetősége (az adenosil-kobalamin szintézisének zavarai, ún. cblA és cblB típusok). Ezek genetikai vizsgálata (MMAA és MMAB gének) folyamatban van. A korszövettani vizsgálat során észlelt korai, súlyos májfibrosis (szokatlan MMA-ban) és vaslerakódás együttesen haemochromatosisra utal.

A genetikai eredetű, örökletes haemochromatosisnak több típusa ismert. Külön érdekesség, hogy az 1-es típusú, klasszikus haemochromatosis génje (HFE, 6p21.3) a 6-os kromoszóma rövid karjára, a metilmalonyl-CoA mutáz génje mellé lokalizálódik. Bár a klasszikus

haemochromatosis 40–50 éves korban manifesztálódik, a kromoszómális lokalizáció alapján a két betegség kapcsoltsága, együttes megjelenése reális felvetés, annak ellenére, hogy a MUT gén vizsgálata lényegében negatív eredménnyel zárult. A HFE gén leggyakoribb mutációjának (C282Y) vizsgálatát most végezzük. Emellett természetesen a többi genetikai eredetű, más kromoszómális lokalizációjú haemochromatosis típusok is szóba jöhetnek.

Az eset kóroki és genetikai hátterének tisztázása rendkívül fontos feladat, különösen a következő terhesség kapcsán mindenképpen szükséges genetikai tanácsadás és praenatalis diagnosztika miatt.