

گزارش یک مورد نادر از بیماری متیل مالونیک اسیدمی با هیپرگلیسمی و نوتروپنی و موکورمایکوزیس

دکتر منصور صادق زاده^۱، دکتر پریسا خوشنویس اصل^۲

نویسنده‌ی مسوول: زنجان، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، بیمارستان آیت الله موسوی، بخش کودکان Khoshnevis @zums.ac.ir

دریافت: ۹۴/۱/۲۵ پذیرش: ۹۴/۴/۲۱

چکیده

متیل مالونیک اسیدمی یک بیماری اتوزومال مغلوب است که در آن بیماران با تظاهرات عقب ماندگی ذهنی، استفراغ مکرر، حملات کتواسیدوز، کم آبی، شوک، هیپوگلیسمی و هیپرآمونمی مراجعه می‌نمایند. در صورت عدم شناسایی و درمان منجر به کما و مرگ می‌شود. متیل مالونیک اسیدمی می‌تواند با تظاهرات پوستی متنوعی همراه باشد. درگیری رده‌های خونی نیز منجر به نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و پان سیتوپنی می‌گردد. اغلب بیماران هیپوگلیسمی دارند در موارد نادرتری ممکن است هیپرگلیسمی بروز کند. همراهی موکورمایکوزیس، نوتروپنی یا هیپرگلیسمی با این بیماری در پاره‌ای از موارد گزارش شده است. بیماری که در اینجا گزارش می‌شود هر سه مورد را با هم داشته است.

واژگان کلیدی: متیل مالونیک اسیدمی، موکورمایکوزیس، نوتروپنی، هیپرگلیسمی

مقدمه

متیل مالونیک اسیدمی یک اختلال متابولیک است که به دلیل نقص در آنزیم متیل مالونیک کوآنزیم A موتاز Methylnalonic Coenzyme A (CoA) Mutase و یا راسماز Racemase به وجود می‌آید (۱). نقص آنزیم‌های فوق منجر به انباشته شدن متیل مالونیک اسید در بافت‌ها می‌شود که برای بافت‌های مختلف به‌ویژه مغز استخوان، کلیه و سیستم اعصاب مرکزی توکسیک می‌باشد (۲) شیوع این بیماری حدود ۱ در ۵۰۰۰۰ تا ۸۰۰۰۰ نفر گزارش شده است. هر چند به نظر می‌رسد در کشورهای در حال توسعه که ازدواج‌های فامیلی رونق دارد و برنامه‌ی غربالگری ندارند شایع‌تر باشد (۳) غربالگری بیماری به روش

متیل مالونیک اسیدمی یک اختلال متابولیک است که به دلیل نقص در آنزیم متیل مالونیک کوآنزیم A موتاز Methylnalonic Coenzyme A (CoA) Mutase و یا راسماز Racemase به وجود می‌آید (۱). نقص آنزیم‌های فوق منجر به انباشته شدن متیل مالونیک اسید در بافت‌ها می‌شود که برای بافت‌های مختلف به‌ویژه مغز استخوان، کلیه و سیستم اعصاب مرکزی توکسیک می‌باشد (۲) شیوع این بیماری حدود ۱ در ۵۰۰۰۰ تا ۸۰۰۰۰ نفر گزارش شده است. هر چند به نظر می‌رسد در کشورهای در حال توسعه که ازدواج‌های فامیلی رونق دارد و برنامه‌ی غربالگری ندارند شایع‌تر باشد (۳) غربالگری بیماری به روش

۱- متخصص کودکان، دانشیار مرکز تحقیقات متابولیک، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- متخصص کودکان، استادیار مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

همگی زیر صدک ۳ درصد) بود. در آزمایشات به عمل آمده آزمایش کامل خون شامل $WBC = 2300$ عدد بر میکرولیتر، $Hb = 7/6$ گرم بر دسی لیتر، $BS = 622$ میلی گرم بر دسی لیتر، $ESR = 109$ و $PLT = 187000$ عدد بر میکرولیتر و الکترولیت‌ها نرمال بودند. سونوگرافی شکم نرمال بود و در سی تی اسکن مغز کانون‌های ریز هیپردنس در بازال گانگلیای دو طرف مشکوک به میکروکلسیفیکاسیون و اروزیون‌های استخوانی در سینوس‌های اتموئید و تورم نسج نرم بینی در سمت چپ گزارش گردید. با توجه به شکل ضایعه محل و وسعت درگیری و مشاوره‌های انجام شده با فوق تخصص‌های عفونی اطفال، هماتولوژی اطفال، ایمونولوژی، جراحی اطفال، جراحی پلاستیک و پوست، بیمار با تشخیص موکورمایکوزیس رینوسربرال تحت درمان با آمفوتریسین B قرار گرفت.



بیماری شامل عقب ماندگی ذهنی، استفراغ مکرر، حملات کتواسیدوز، عدم تحمل رژیم‌های پر پروتئین، کم آبی، شوک، هیپوگلیسمی و یا هیپرگلیسمی، هیپرامونمی و اسیدوز متابولیک می‌باشد (۳). در صورت عدم شناسایی به موقع و درمان در نهایت منجر به کما و مرگ می‌شود (۳). تظاهرات

معرفی بیمار: بیمار مورد معرفی، شیرخوار ۱۵ ماهه و مورد شناخته شده‌ی متیل مالونیک اسیدمی از ۴۵ روزگی می‌باشد که به دلیل تورم، اریتم و نکروز پوست اطراف بینی خصوصاً در قسمت چپ به بیمارستان آیت الله موسوی زنجان مراجعه کرده بود. مشکلات بیمار از سه روز قبل از مراجعه شروع شده و در روز مراجعه تب‌دار شده بود. والدین بیمار نسبت فامیلی دور داشتند. نامبرده در ۱۰ روزگی به علت دیسترس تنفسی و در ۴۵ روزگی به دلیل کتواسیدوز و هیپرگلیسمی بستری شده بود و تحت درمان با انسولین قرار گرفته بود. تغذیه‌ی کودک با شیر مخصوص بیماران متابولیک (XMTVI MAXAMAID) صورت می‌گرفت. در روز مراجعه حال عمومی کودک چندان مناسب نبود و اولسر نکروتیک در روی بینی با انتشار به نواحی عمقی با حاشیه اریتماتو و ترشحات زرد رنگ مشهود بود. وزن بیمار هنگام بستری ۶ کیلوگرم، قد ۶۵ سانتی‌متر و دور سر ۴۰ سانتی‌متر

بحث

متیل مالونیک اسیدمی یک بیماری اتوزومال مغلوب می‌باشد که به دلیل نقص در آنزیم متیل مالونیک کوآنزیم A موتاز Methylmalonic Coenzyme A (CoA) Mutase و یا راسماز Racemase به وجود می‌آید (۱). تظاهرات این

پوستی در متیل مالونیک اسیدمی که در مطالعات مختلف گزارش شده شامل آلوسی، ضایعات سطحی پوسته ریزی دهنده، آکرودرماتیت آنتروپاتیکا، ضایعات شبیه به پسوریازیس، ایکتیوز، اکتیما گانگرنوزوم فوق حاد و مولوسکوم کوتاژیوزوم است (۵). درگیری رده‌های خونی نیز منجر به نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و پان‌سیتوپنی می‌شود (۶). این تظاهرات در کریزهای اسیدوتیک بیشتر رخ می‌دهد (۲). همراهی اختلالات ایمنی با این بیماری شایع نمی‌باشد. هر چند گزارشی از مرگ به دنبال عفونت پسودومونا و اکتیما گانگرنوزوم در کودکی شش ماهه مبتلا به متیل مالونیک اسیدمی گزارش شده است (۵)، به نظر می‌رسد متیل مالونیک اسید همچون پروپیونیک اسید اثرات ایمونوساپرسیو داشته باشد. در صورتی که اغلب بیماران مبتلا به متیل مالونیک اسیدمی هیپوگلیسمی دارند، در موارد نادرتری ممکن است هیپرگلیسمی بروز کند (۷). در چندین مطالعه بروز هیپرگلیسمی با حملات کتواسیدوز گزارش گردیده است (۹-۷). با وجودی که هیپرگلیسمی نادر است اما می‌تواند بسیار کشنده باشد (۳). موکورمایکوزیس گروهی از عفونت‌های نادر قارچی فرصت طلب می‌باشند که مخصوصاً در بیماران با نقایص ایمنی بیماری جدی و اغلب کشنده‌ای به وجود می‌آورند. با وجودی که این عفونت نادر است اما با توجه به افزایش بیماران مبتلا به نقایص ایمنی و متابولیک روند رو به رشدی دارد (۱۰). هر چند مواردی از بیماری در افراد سالم گزارش شده است ولی بیماری در اغلب موارد به دنبال اختلال در سیستم ایمنی رخ می‌دهد (۱۱). همچنین بدخیمی‌های خونی، پیوند مغز استخوان یا سایر اعضا، دیابت، مصرف کورتون یا درمان با دفروکسامین از عوامل مستعد کننده به این بیماری می‌باشند (۱۲). شایع‌ترین شکل بالینی آن فرم *Rhinocerebral Mucormycosis* است که متاسفانه کشنده‌ترین شکل آن نیز می‌باشد. باید خاطر نشان کرد که

۷۰ درصد این موارد نیز در بیماران دیابتی با حملات کتواسیدوز مشاهده می‌شود (۱۰). در این فرم پس از استنشاق اسپور، قارچ از طریق سینوس‌های پارانازال به سرعت به بافت‌های اطراف انتشار یافته به سمت کام، سینوس اسفنوئید و سینوس کاورنو پیشرفت کرده با درگیر کردن حفره اربیت به سمت مغز پیشروی می‌نماید (۱۳).

این عفونت با پیش آگهی بدی همراه است چرا که به عروق تهاجم پیدا کرده و باعث ترومبوز و به دنبال آن نکروز بافتی می‌شود که به نوبه‌ی خود منجر به تاثیر کمتر داروی ضد قارچی در بافت‌های مبتلا می‌شود (۱۰). در کشورهای اخیراً توسعه یافته مثل هند نیز موارد گزارش شده این بیماری به دنبال دیابت کنترل نشده و تروما رو به افزایش است (۱۴). در ایران در مطالعه‌ای که در دانشگاه شیراز بر روی بیماران مبتلا به موکورمایکوز صورت گرفته دومین عامل زمینه‌ای پس از لوسمی، دیابت بوده است. خود دیابت علاوه بر اینکه منجر به کاهش پاسخ سلول‌های T و اختلال در عملکرد نوتروفیل‌ها می‌شود پاسخ ایمنی هومورال را نیز مختل می‌کند. و لذا شانس عفونت و مخصوصاً عفونت‌های فرصت طلب مثل موکورمایکوز را بیشتر می‌نماید، در صورتی که نوتروپنی به تابلوی بیماری اضافه شود مورتالیتی موکورمایکوز در بیمار دیابتی به ۱۰۰ درصد نزدیک می‌شود (۱۱).

بیمار گزارش شده شیرخوار ۱۵ ماهه‌ای بود که با تشخیص متیل مالونیک اسیدمی و هیپرگلیسمی تحت درمان با انسولین قرار داشت که در مراجعه‌ی اخیرش علاوه بر هیپرگلیسمی اسیدوز متابولیک، نوتروپنی و تظاهر موکورمایکوزیس رینوسربرال را با هم داشت. نمونه‌ای از همراهی متیل مالونیک اسیدمی و موکورمایکوزیس توسط لوئیس نیز گزارش شده است (۱۵). باید یادآور شد که در ایران تاکنون مورد مشابه گزارش شده‌ای در مقالات یافته نشده است.

References

- 1- Whelan DT, Ryan E, Spate M, Morris M, Hurley Rm, Hill R. Methylmalonic acidemia: 6 years' clinical experience with two variants unresponsive to vitamin B.2 therapy. *CMA J.* 1979; 120: 1230-5.
- 2- Srinivas KV, Mohammed Ashraf Want, Osama S. Freigoun, Balakrishna N. Methylmalonic acidemia with renal involvement: a case report and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2001; 12: 49-53.
- 3- Saini N, Malhotra A, Chhabra S, Chhabra S. Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis and septic shock in infants. *Indian J Crit Care Med.* 2015; 19: 183-5.
- 4- Izadyar H, Eshraghi P. A methylmalonic acidemia case presenting with acrodermatitis enteropathica. *Int J Pediatr.* 2014; 2: 73-6.
- 5- Nakamura M, Tokurab Y. Methylmalonic aciduria presenting with recurrent multiple molluscum contagiosum lesions. *Dermato Endocrinol.* 2010; 2: 60-61.
- 6- Guerra-Moreno J, Barrios N, Santiago-Borrero PJ. Severe neutropenia in an infant with methylmalonic acidemia. *Bol Asoc Med.* 2003; 95: 17-20.
- 7- Kumar S, Suthar R. Methylmalonic acidemia and hyperglycemia: an unusual association. *Brain Dev.* 2013; 35: 185-88.
- 8- Guven A, Cebeci N, Dursun A, Aktekin E, Baumgartner M, Fowler B. Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis in an infant. *Pediatr Diabetes.* 2012; 13: e22-5.
- 9- Boeckx RL, Hicks JM. Methylmalonic acidemia with the unusual complication of severe hyperglycemia. *Clin Chem.* 1982; 28: 1801-3.
- 10- Aggarwal SK, Agarwal P. Zygomycosis of temporal bone in uncontrolled diabetes mellitus: A rare cause for skull base osteomyelitis. *Muller J Med Sci.* 2015; 6: 67-71.
- 11- Sarvestani AS, Pishdad G, Bolandparvaz S. Epidemiology and clinical characteristics of mucormycosis in patients with leukemia; A 21-year experience from Southern Iran. *Bull Emerg Trauma.* 2014; 2: 38-43.
- 12- Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoramycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 31-47.
- 13- Sarvestani AS, Pishdad G, Bolandparvaz S. Predisposing factors for mucormycosis in patients with diabetes mellitus; an experience of 21 years in southern iran. *Bull Emerg Trauma.* 2013; 1: 164-170.
- 14- Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 23-34.
- 15- Lewis LL, Hawkins HK, Edwards MS. Disseminated mucormycosis in an infant with methylmalonic aciduria. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9: 851-4.

A Rare Case of Methylmalonic Acidemia Associated with Hyperglycemia, Neutropenia and Mucormycosis

Sadeghzadeh M¹, Khoshnevisasl P²

¹Metabolic Disease Research Center, Ayatollah Moussavi Hospital, Zanjan University of Medical Sciences.

²Social Determinant of Health Research Center, Ayatollah Moussavi Hospital, Zanjan University of Medical Sciences.

Corresponding Author: Khoshnevisasl P, Dept. of Pediatrics, Ayatollah Moussavi Hospital, Zanjan, Iran

E-mail: Khoshnevis@zums.ac.ir

Received: 14 Apr 2015 **Accepted:** 12 Jul 2015

Methyl malonic acidemia is an autosomal recessive disease with presentations of mental retardation, recurrent vomiting, ketoacidotic attacks, dehydration, shock, hypoglycemia and hyperamonemia. It will lead to coma and death if unrecognized and untreated. Methyl malonic acidemia may have different skin manifestations. The involvement of blood cells leads to neutropenia, thrombocytopenia and pancytopenia. Most patients have hypoglycemia which in rare cases may be associated with hyperglycemia. The association of mucormycosis, neutropenia and hyperglycemia has been reported in some cases. The case reported in this article carried all three complications together.

Keywords: Methyl malonic acidemia, Mucormycosis, Neutropenia, Hyperglycemia