



Canlı donörden akçaağaç şurup idrar hastasına yapılan karaciğer nakli: İki olgu sunumu

Liver transplantation from a live donor to a patient with maple syrup urine disease: Two case reports

Ahmet Baştürk¹, Meryem Keçeli¹, Halil Erbiş², Erdoğan Soyucen³, İbrahim Aliosmanoğlu², Ayhan Dinçkan², Aygen Yılmaz¹, Reha Artan¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Transplantasyon Enstitüsü, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Cite this article as: Baştürk A, Keçeli M, Erbiş H, Soyucen E, Aliosmanoğlu İ, Dinçkan A, Yılmaz A, Artan R. Liver transplantation from a live donor to a patient with maple syrup urine disease : two case reports. Turk Pediatri Ars 2018; 53: 113-6.

Öz

Dizinde klasik akçaağaç şurup idrar hastalarında karaciğer nakli yapılmış olgular bildirilmiştir. Nakil sonrası hastaların dallı zincirli alfa-ketoasid dehidrojenaz enzim aktivitesi artabilmekte ve çoğunlukla protein kısıtlı tıbbi beslenme tedavisine gereksinim duyulmamaktadır. İlk olgumuz, iki buçuk yaşında erkek hasta olup, düzenli tedaviye rağmen sık gelişen ketozis atakları ve epileptik nöbetler, ikinci olgumuz ise 11 aylık erkek hasta yine düzenli tedaviye rağmen sık gelişen ketozis atakları nedeni ile kliniğimize başvurdu. Her iki hastamıza da canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. İzleminde protein kısıtlı beslenme tedavisi gereksinimleri ortadan kalkan hastalarımızın bilişsel işlevlerinde gerileme gözlenmedi. Klasik akçaağaç şurup idrar hastalığı olan hastalarımızın karaciğer nakli sonrası serbest diyetle rağmen plazma dallı zincir aminoasit düzeylerinin normal seyrettiğini ve hastaların bilişsel işlevlerinde kötüleşme olmadığını göstermek amacı ile bu olguları sunmak istedik.

Anahtar sözcükler: Akçaağaç şurup idrar hastalığı, karaciğer nakli, çocuk

Abstract

Liver transplantation were reported in patients with classic maple syrup urine disease in the literature. Branched chain alpha keto acid dehydrogenase activity can be improved in patients after transplant, and a protein-restricted diet is usually not needed. The first patient was a boy aged 2,5 years who presented with frequent ketosis attacks and epileptic seizures, and the second patient was an 11-month-old boy who also presented with frequent ketosis episodes, both despite adherence to diet therapy. Both patients received liver transplantations from live donors. A low protein diet was no longer required and no decline in cognitive functions was observed in either patient in the follow-up. We wanted to present these cases to show that despite a normal diet, plasma levels of branched-chain amino acids remained normal without any decline in cognitive function after liver transplantation in patients with classic maple syrup urine disease patients.

Keywords: Child, liver transplantation, maple syrup urine disease patients

Giriş

Klasik akçaağaç şurup idrar hastalığı [Maple syrup urine disease (MSUD)] günümüzde, gelişen tıbbi beslenme tedavilerindeki ilerlemelere rağmen hala ciddi nörolojik bozukluklara ve ani gelişen ölümlere neden olabilmektedir (1). Akut metabolik zehirlenme tablosu, beyin

ödemeğine bağlı beyin herniasyonu ve kardiyopulmoner arreste neden olabilmektedir. Kronik dönemde ise artmış dallı zincirli aminoasit düzeyleri ve bozuk ketoasid homeostazı, beyinde aminoasit alımını değiştirerek nörotransmitter metabolizmasında bozukluklara, süregelen bilişsel bozukluklara ve zeka geriliğine neden olabilmektedir (2).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ahmet Baştürk E-posta / E-mail: drahmetbasturk@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.12.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 11.01.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

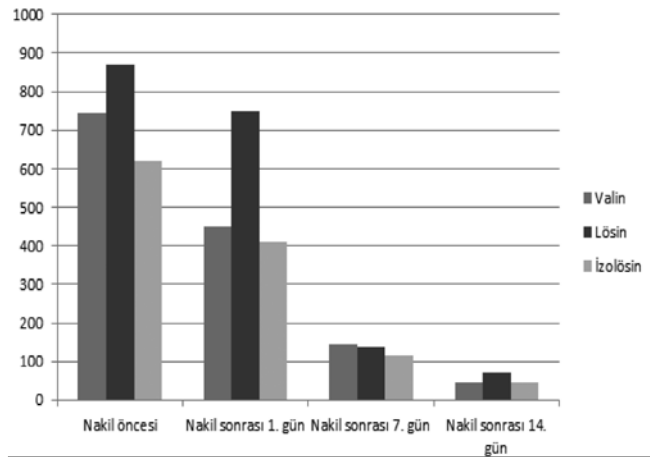
©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.3710

Bu olgular, klasik tip MSUD hastalarımızın karaciğer nakli sonrası serbest beslenmeye rağmen plazma dallı zincirli aminoasit düzeylerinin normal sınırlar içerisinde kalması yanı sıra bilişsel işlevlerinde kötüleşme olmadığını gösterilmesi amacı ile sunulmaktadır.

Olgu 1

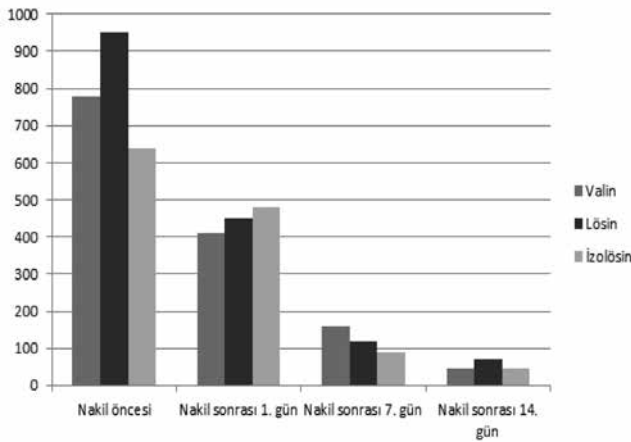
İki buçuk yaşında erkek hasta yenidoğan döneminde MSUD tanısı konularak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından izlenmiş. Hasta, tıbbi beslenme tedavilerine başarıyla uyum sağlanmasına rağmen sık yineleyen ketozis ve epileptik nöbetler nedeniyle karaciğer nakli amacı ile kliniğimize başvurdu. Fizik bakışında nöromotor gelişim geriliği dışında özellik saptanmadı. Karaciğer sentez işlevleri normal idi. Nakil öncesi takvim yaşı 29 aylık iken yapılan psikomotor gelişim testinde nöromotor gelişimi dokuz ay ile uyumlu saptandı. Kesin tanı amacıyla yapılan mutasyon analizinde 19q13.2 lokalizasyonunda bulunan *BCKDHA* geninin 4. ekzonunda homozigot delesyon saptandı. Organ nakli konseyi sonucunda hastaya, canlı vericili babadan nakil yapılması planlandı. Vericinin dallı zincirli aminoasitleri (DZA) kandan uzaklaştırabilme yetisinin değerlendirilebilmesi amacıyla, klasik uygulamalarda yer alan bir uygulama olmayan, protein yüklemesi (3 gr/kg/gün) yapıldı. Plazma DZA düzeylerinde artış olmayan baba, canlı donör olarak uygun görüldü. Karaciğer naklinde canlı vericinin sol lateral segmenti kullanıldı. Nakil öncesi plazma valin düzeyi 745 mmol/L (N: 90-300), lösin 870 mmol/L (N:65-220) ve izolösin 620 mmol/L (N:26-100) olan hastanın nakil sonrası 1. günde DZA düzeylerinin yüksek (valin 450 mmol/L, lösin 750 mmol/L ve izolösin 410 mmol/L) seyretmesi nedeniyle doğal proteinden ve DZA'lardan kısıtlı özel formüle mama ile beslenme tedavisine başlandı. Yaklaşık birinci haftanın sonunda tükettiği doğal protein miktarı kademeli (0,5 gr/kg/gün) olarak arttırılarak operasyon sonrası 14. günde 2 gr/kg/gün'e ulaşıldı. Bu sırada kontrol edilen plazma DZA düzeyleri normal sınırlarda seyretti (valin: 90, lösin: 87 ve izolösin: 72 mmol/L) (Şekil 1). Genel durumu iyi olan hasta taburcu edildi. Nakil sonrası 24. ayın sonunda genel durumu iyi olan, serbest protein tüketmekte olan hastada hiç metabolik atak gözlenmedi. Takvim yaşı 54 aylık iken yapılan psikomotor gelişim testinde nöromotor gelişimi 32 ay ile uyumlu saptandı. Olgumuz tacrolimus (0,15 mg/kg/gün, ağızdan) kullanmakta olup poliklinik izlemi devam etmektedir.



Şekil 1. İlk olgumuzun nakil öncesi ve sonrası valin, lösin ve izolösin düzeyleri

Olgu 2

On bir aylık erkek hasta yenidoğan döneminde MSUD tanısı almış ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'ndan izlenmekte idi. Tıbbi beslenme tedavilerine başarıyla uyum sağlanmasına rağmen çok sık gelişen ketozis atakları nedeni ile karaciğer nakli amacıyla kliniğimize başvurdu. Nöromotor gelişimi normal olan hastanın fizik bulguları normaldi. Karaciğer sentez işlevleri normaldi. Nakil öncesi takvim yaşı dokuz aylık iken yapılan psikomotor gelişim testinde nöromotor gelişimi yedi ay ile uyumlu saptandı. Mutasyon analizinde 6q14.1 lokalizasyonunda bulunan *BCKDHB* geninin 7. ekzonunda homozigot delesyon saptandı. Organ nakli konseyi sonucunda hastaya, canlı vericili anneden nakil yapılması planlandı. Protein yüklemesi (3 gr/kg/gün) sonrası plazma DZA düzeyleri normal olan anne canlı donör olarak uygun görüldü. Karaciğer naklinde canlı vericinin sol lateral segmenti kullanıldı. Nakil öncesi plazma valin, lösin ve izolösin düzeyleri sırasıyla 780, 950 ve 640 mmol/L olan hastanın nakil sonrası 1. günde DZA düzeylerinin yüksek seyretmekte (valin: 410, lösin:450 ve izolösin: 380 mmol/L) olduğu görüldü. Doğal protein ve DZA kısıtlı beslenme tedavisi başlanılan hastanın beşinci günün sonunda tükettiği doğal protein miktarı 0,5 gr/kg/gün'den başlanarak günlük 0,5 gr/kg/gün artırılarak 14. günde 2 gr/kg/gün'e yükseltildi. Bu sırada plazma DZA düzeylerinin (valin: 45, lösin:70 ve izolösin: 45 mmol/L) normal olduğu gözlemlendi (Şekil 2). Genel durumu iyi olan hasta taburcu edildi. Nakil sonrası takvim yaşı 24 aylık iken yapılan psikomotor gelişim testinde nöromotor gelişimi 18 ay ile uyumlu saptandı. Olgumuz tacrolimus (0,15 mg/kg/gün, ağızdan) kullanmakta olup poliklinik izlemi devam etmektedir. Yazılı hasta onamı hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.



Şekil 2. İkinci olgumuzun nakil öncesi ve sonrası valin, lösin ve izolösin düzeyleri

Tartışma

Karaciğerin kalıtsal metabolik hastalıklarında, karaciğer nakli yapılan olguların sayısı gittikçe artmaktadır (3). Bu metabolik hastalıklar, enzimin tamamının (ör. ornitin transkarbamilaz eksikliği ve sitrülinemi vb) ya da bir kısmının (ör. propiyonik asidemi ve MSUD vb) karaciğerde üretildiği enzim eksikliklerinin neden olduğu hastalıklardır (4). Akçaağaç şurup idrar hastalarında karaciğer nakli uygulanmakta olup, nakil sonrası serbest diyetle geçilmesinin yanı sıra akut streslere bağlı meydana gelebilecek metabolik atak tablosunun da önlenildiği bildirilmektedir (5).

Karaciğer, vücudumuzdaki total dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz enzim kompleksi (DZKDEK) etkinliğinin % 9-13'nü oluşturmaktadır (6). Mazariegos ve ark. (1) karaciğer nakli sonrası 4,5±2,2 yıl izlenen 37 MSUD hastasında nakil öncesi ve sonrası yapılan nöropsikiyatrik testler ile karaciğer naklinin önceki beyin hasarını geriletmemekle beraber gelişebilecek yeni beyin hasarını engelleyebildiğini bildirmişlerdir. Bu hastalarda düşük proteinli beslenme tedavisine gereksinim olmadığı gibi akut metabolik kriz de gözlemlenmemiştir. Bizim de birinci olgumuzun yaklaşık 24 aylık, ikinci olgumuzun 11 aylık izleminde herhangi bir metabolik kriz gözlenmemiş olup bilişsel işlevlerinde de gerileme olmamıştır.

Akçaağaç şurup idrar hastalarında nöropsikiyatrik bozukluklar ve yavaş ilerleyici nöromotor gerilik gözlemlenmektedir. Hastalarda, ciddi düzeyde doğal protein kısıtlaması ve DZA içermeyen formüla mamalarla tıbbi beslenme tedavisi uygulanmasına rağmen ani akut metabolik krizler gelişmektedir. Bu ataklar ciddi

nörolojik bulgulara ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Elektif karaciğer nakli MSUD hastalarında akut metabolik krizi engellemek için diyet tedavisine alternatif bir tedavi seçeneği olmuştur (5).

Karaciğer, vücudumuzdaki total DZKDEK etkinliğinin sadece %9-13'nü oluşturmaya rağmen karaciğer nakli MSUD hastalarında DZA'ların metabolizması için gerekli düzelmeyi sağlayabilmektedir (6, 7). Karaciğer nakli yapılmış olan MSUD hastalarının çoğunda metabolik hastalık kontrol altına alınabilmiştir (1). Nakil sonrası hastaların enzim aktivitesi artabilmekte ve çoğunlukla protein kısıtlı tıbbi beslenme tedavisine gereksinim duyulmamaktadır. Diaz ve ark. (8), karaciğer nakli sonrası ortalama 12,2 yıl (5-21 yıl) izledikleri MSUD hastalarında karaciğer naklinin önceki beyin hasarını geriletmemekle birlikte yeni gelişebilecek beyin hasarını engellediğini ve klasik MSUD hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir (9). Buna karşılık; Al-Shamsi ve ark. (10) bir olgu sunumunda MSUD hastasında heterozigot canlı donör ile yapılan karaciğer nakli sonrası erken dönemde, akut metabolik kriz geliştiğini bildirmişlerdir.

Olgularımızda olduğu gibi şiddetli enzim yetersizliği olan hastalarda tedavide karaciğer nakli bir tedavi seçeneği olarak düşünülmeli, ancak son nakil kararı verilirken her bir hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır (8, 9).

Sonuç olarak, bu sunumumuzda klasik tip MSUD hastalarımızın karaciğer nakli sonrası serbest beslenmeye rağmen plazma dallı zincirli aminoasit düzeylerinin normal sınırlar içerisinde kaldığı ve yanı sıra bilişsel işlevlerinde kötüleşme olmadığı gösterilmiştir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.B., R.A., E.S.; Tasarım - E.S., İ.A., H.E., A.Y.; Denetleme - R.A., A.Y., A.D.; Kaynaklar - M.K., H.E.; Malzemeler - H.E., İ.A., M.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - İ.A., E.S., M.K., H.E.; Analiz ve/veya Yorum - A.B., R.A., A.D.; Literatür Taraması - A.B., E.S.; Yazıyı Yazan - A.B.; Eleştirel İnceleme - R.A., A.Y., A.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Informed Consent: Written informed consent were obtained from patient who participated in these case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.B., R.A., E.S. Design - E.S., İ.A., H.E., A.Y.; Supervision - R.A., A.Y., A.D.; Funding - M.K., H.E.; Materials - H.E., İ.A., M.K.; Data Collection and/or Processing - İ.A., E.S., M.K., H.E.; Analysis and/or Interpretation - A.B., R.A., A.D.; Literature Review - A.B., E.S.; Writing - A.B.; Critical Review - R.A., A.D., A.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Mazariegos GV, Holmes Morton D, Sindhi R, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *J Pediatr* 2012; 160: 116-21. [\[CrossRef\]](#)
- Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, et al. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res* 2006; 59: 17-20. [\[CrossRef\]](#)
- Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 269-76. [\[CrossRef\]](#)
- Shneider BL, Vockley J, Mazariegos GV. Trading places: liver transplantation as a treatment, not a cure, for metabolic liver disease. *Liver Transpl* 2011; 17: 628-30. [\[CrossRef\]](#)
- Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant* 2006; 6: 557-64. [\[CrossRef\]](#)
- Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, et al. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 72-81. [\[CrossRef\]](#)
- Wendel U, Saudubray JM, Bodner A, et al. Liver transplantation in maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S60-4. [\[CrossRef\]](#)
- Díaz VM, Camarena C, de la Vega Á, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 636-9. [\[CrossRef\]](#)
- Hahn LG, Morgan JE. A case of liver transplantation in maple syrup urine disease. In: Morgan JE, Baron IS, Ricker JH, editors. *Casebook of clinical neuropsychology*. New York: Oxford University Press; 2011.p.164-71.
- Al-Shamsi A, Baker A, Dhawan A, et al. Acute metabolic crises in maple syrup urine disease after liver transplantation from a related heterozygous living donor. *JIMD Rep* 2016; 30: 59-62. Apr 28. [Epub ahead of print]