

Sepsis Bulguları ile Başvuran İki Sitrülinemi Olgusu

Two Cases of Citrullinemia Presenting as Sepsis

Emel Ataoğlu, Ayşe Ayaz Özkul, İpek Güney, Akif Büyükavcı, Murat Elevli

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul

ÖZET

Sitrülinemi; argininosüksinik asit sentetaz eksikliğinin neden olduğu üre siklus bozukluklarından biridir. Tanısı klinik, biyokimyasal ve aminoasit profili ile konur. Neonatal başlangıçlı formunda doğumdan 24-48 saat sonra yenidoğanda kusma ve letarji ortaya çıkar, hastalık hızla respiratuar yetersizlik ve komaya ilerler. Biz burada sepsis bulguları ile başvuran iki neonatal sitrülinemi olgusunu sunduk.

ANAHTAR KELİMELEER: Sepsis, sitrülinemi, üre siklus bozukluğu

SUMMARY

Citrullinemia is one of the urea cycle disorders, caused by argininosuccinic acid synthetase deficiency. Diagnosis is based on clinical, biochemical and aminoacid profiles. In neonatal onset disease, neonates exhibit lethargy and vomiting 24-48 hours after birth, rapidly progressing to respiratory insufficiency and coma. Here, we report two neonatal citrullinemia cases which presented with sepsis findings.

Key Words: Citrullinemia, sepsis, urea cycle disorders

Giriş

Üre döngüsü bozukluklarından biri olan sitrülinemi; otozomal resesif kalıtım gösterir. Yenidoğan döneminde ağır hastalık tablosundan, çocukluk çağı ve erişkinde çok hafif bulgulara kadar değişen farklı klinik tablolara neden olur.¹ Bu yazıda, sepsis bulguları ile başvuran iki ağır sitrülinemi olgusu sunulmuştur.

OLGULAR

Olgu 1: Aralarında akrabalık bağı olmayan 36 yaşında baba ile 30 yaşında annenin 4. gebeliğinden normal spontan doğum ile doğan bebek 2 gündür olan nefes al-

mada güçlük ve inleme yakınmalarıyla postnatal 4. gününde acil polikliniğimize getirildi. Özgeçmişinde annenin gebeliğinde sinüzit nedeniyle antibiyotik kullandığı ve gebelik süresince günde 2-3 adet sigara içtiği öğrenildi. Fizik muayenede boy 54 cm, ağırlık 3700 gram, baş çevresi 36 cm, genel durum kötü, yenidoğan refleksleri deprese, inlemeli, taşipneik, dispneik, solunum sistemi muayenesinde, solunum sayısı 72/dk, solunum sesleri bilateral kaba, diğer sistem muayeneleri normal olarak saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde kan sayımı, periferik kan yayması, kan biyokimyası (bilirubin yüksekliği [total bilirubin 17.74 mg/dl] dışında) normal, C-reaktif protein 18 mg/dl, tam idrar tetkikinde 8-10 lökosit, kan gazında metabolik alkaloz saptandı. Göğüs grafisinde bilateral infiltrasyon vardı. Bu bulgularla sepsis, konjenital pnömoni, hiperbilirubinemi ön tanılarıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan hasta entübe edilerek, antibiyotik ve destek tedavi başlatıldı. Kontrol biyokimyasında karaciğer fonksiyon testleri ve protrombin zamanının yüksek olması üzerine bakılan kan amonyak düzeyi çok yüksekti (1560 µg/dl).

Yazışma Adresi:
Dr. Ayşe Ayaz Özkul
Murat Reis Mah. Tiknefes Sok. Döşeme Sitesi B1 Bl D: 6
Üsküdar, İstanbul
Tel: (0212) 529 44 00/1598
Faks: (0212) 529 44 58
E-posta: drayseyayaz@hotmail.com

Olgu 2: Aralarında 1. derece akrabalık bağı olan 24 yaşında baba ile 21 yaşında annenin 1. gebeliğinden normal spontan doğum ile hastanemiz kadın doğum kliniğinde doğurtulan bebek, postnatal 1. gününde kusma ve emmeme yakınmalarıyla yenidoğan ünitesine yatırıldı. Fizik muayenesinde ağırlık 2660 gram, boy 49 cm, baş çevresi 34 cm, genel durum orta, emme refleksi zayıf, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar bulgularında kan sayımı, periferik kan yayması normal, kan biyokimyasında üre 11 mg/dl, kreatinin 1.23 mg/dl, diğer bulgular normal, CRP negatif olması üzerine, hemokültürü alınarak antibiyotera-piye başlandı; yatışının 1. gününde 2 kez konvülsiyon geçiren, solunumu kötüleşen hasta entübe edildi. Hastanın kontrol biyokimyasında karaciğer fonksiyon testleri ve koagülasyon testleri yükseldi. Kan amonyak düzeyi yüksek (467 µg/dl) olarak saptandı.

Her iki hastanın da amonyak düzeyinin yüksek saptanması üzerine, gönderilen doğumsal metabolik hastalık tarama testlerinde kan sitrüllin düzeyinin yüksek gelmesi üzerine hastalara sitrüllinemi tanısı kondu.

TARTIŞMA

İlk kez 1962 yılında Mc Murray ve arkadaşları² tarafından tanımlanan sitrüllinemi; argininosüksinik asit sentetaz (ASS) eksikliğine bağlı olarak üre metabolizmasındaki bozukluğun yol açtığı otozomal resesif geçişli doğumsal bir hastalıktır. Hastalık geni 9. kromozomun uzun kolunda taşınmaktadır. Elli yedi bin canlı doğumda 1 görülür; büyük oranda klinik ve biyokimyasal heterojenite gösterir.^{3,4}

Neonatal, infantil (veya subakut) ve erişkin (veya geç başlangıçlı) olmak üzere üç klinik formda görülür.⁵ Saheki ve arkadaşları, enzim anormalliklerine göre alternatif bir

sınıflandırma önermişlerdir. Bu sisteme göre sitrüllinemi; Tip I (enzimin kinetik anomalisi), Tip II (azalmış enzim düzeyleri) ve Tip III (ölçülemeyen veya aşırı düşük enzim düzeyleri) olmak üzere üçe ayrılır. Tip I ve Tip III için ASS gen lokusunda 22 mutasyon ayırt edilmiştir. Tip I ve tip III enzim anormallikleri sitrüllineminin neonatal ve infantil formlarıyla birlikteken tip II geç başlangıçlı tipte bağlantılıdır. Neonatal form genellikle ciddi ve yüksek mortalite hızına sahiptir. Infantil tip ise 5 aydan sonra ortaya çıkar ve orta ağırlıklı bir klinik seyir gösterir. Tip III hemen daima erişkinde görülür ve prognozu iyidir.⁶⁻⁸

Belirtilerin yenidoğan döneminde başladığı olgularda doğumda sağlıklı görünen çocukta proteinli gıdaların alınmadan 24-48 saat sonra emmeme, progresif letarji, irritabilite, kusma, taşipne, hipotermi ve apne gelişir. Bebekler genellikle hızla kötüleşir, tonus değişiklikleri, vazomotor dengesizlik, hipotermi gibi belirgin nörolojik ve otonom sorunlar ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla hatalı olarak sepsis tanısı alırlar. Çok hızlı bir şekilde solunum yetmezliği ve koma gelişir. Tedavi edilmediğinde alitta yatan metabolik neden anlaşılmasından hasta serebral veya pulmoner kanamalarla kaybedilir. Süt çocuğu ve büyük çocuklarda ise tekrarlayan kusma, ataksi, irritabilite, ajitasyon, konfüzyon gibi akut hiperamonyemi belirtileri görülür. Geç başlangıçlı form ise erişkin döneminde bilinç değişiklikleri, huzursuzluk, anormal davranışlar ile karakterizedir.^{4,5}

Tanı enzimatik defekte bağlı olarak önce plazma ve idrarda aminoasit analizi ile, daha sonra ise enzim çalışmaları ve/veya mutasyon analizleri ile konur. Çoğu, yenidoğan döneminde masif hiperamonyemi ile kendini gösterir. Hiperosmolarite, respiratuvar alkaloz, kanda yüksek sitrüllin düzeyi, idrarda yüksek orotik asit düzeyi saptanır. İdrarda oro-

tik asit düzeyi ornitin transkarbamilaz eksikliğine göre daha az artar. Akut atakta kanda düşük arginin düzeyi, yüksek glutamin, alanin ve lizin düzeyleri saptanır. Kesin tanı için ASS enzim aktivitesi karaciğer örnekleri ve kültür fibroblastlarda ölçülebilir. Koryonik doku ve amniyosit kültürlerinde ASS aktivitesinin ölçülmesiyle hastalığın prenatal tanısı konulabilir.^{3,5}

Yenidoğan döneminde semptomatik hiperamonyemi gelişirse prognoz oldukça olumsuzdur. Agresif tedaviye rağmen nörolojik sekel-ler, kortikal körlük ve psikomotor retardasyon siktir. Yaygın serebral ödem saptanmış hastalarda ağır sekel ya da ölüm gelişir. Prognoz hastanın yaşı, erken tanı ve tanı anındaki kliniğe bağlıdır. Bu nedenle, hiperamonyemi acil tedavi edilmeli ve neden olan hastalıkların ayırıcı tanısı hemen yapılarak tedavi buna göre düzenlenmelidir. Ayırıcı tanıda özellikle metabolik tetkikler (idrarda organik asit analizi, idrar ve plazma aminoasit analizleri, kan acilkarmitin profili) çok önem taşımaktadır.¹

Yapılan rutin laboratuvar tetkiklerinde spesifik bulgu saptanamadığı için klinik bulguları açıklanamayan hastalarda serum amonyak düzeyine mutlaka bakılmalıdır. Amonyak düzeyi yüksek bulunduğu kanda gazı tayini ayırıcı tanıda faydalıdır. Amonyak düzeyi yüksek, kan gazında yüksek anyon açığı ve asidoz tespit edildiğinde organik asidemiler düşünülmelidir. Oysa yüksek amonyak düzeyine normal ya da alkali pH eşlik ediyorsa üre siklus bozuklukları akla gelmelidir. Belirlenen spesifik aminoasit yükseklikleri ile hangi aşamada blok olduğu tespit edilebilir.⁹

Bizim olgularımızın ikisi de emmeme, kusma ve nefes almada güçlük şikâyetleri ile başvurmuştu. İlk planda, sepsis düşünülerek antibiyoterapiye başlandı. Hastaların genel durumlarının hızla kötüleşmesi,

