

Sepsis Bulguları ile Başvuran İki Sitrüllinemisi Olgusu

Two Cases of Citrullinemia Presenting as Sepsis

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

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul

ÖZET

Sitrüllinemisi; 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 yeniden doğan kusma ve letarji ortaya çıkar, hastalık hızla respiratuvar yetersizlik ve komaya ilerler. Biz burada sepsis bulguları ile başvuran iki neonatal sitrüllinemisi olgusunu sunduk.

ANAHTAR KELİMELER: Sepsis, sitrüllinemisi, 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 bozuklıklarından biri olan sitrüllinemisi; otozomal resesif kalıtım gösterir. Yeniden doğan döneminde ağır hastalık tablosundan, çocukluk çağında erişkinde çok hafif bulgulara kadar değişen farklı klinik tablolara neden olur.¹ Bu yazuada, sepsis bulguları ile başvuran iki ağır sitrüllinemisi olgusunu sunulmuştur.

OLGULAR

Olu 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 yakınlaryla postnatal 4. günde acil polikliniğimize getirildi. Özgeçmişinde annenin gebelikte 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, yeniden doğan 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 (bilirübün yüksekliği [total bilirübün 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, hiperbilirübiniemi özn tanılarıyla yeniden doğan 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).

Olgı 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 yakınınlaryla yenidoğan ünitesine yatırıldı. Fizik muayenesinde ağırlık 2660 gram, boy 49 cm, baş çevresi 34 cm, genel durum orta, emme refleksi zayıf, diğer sistem muayenerleri doğaldı. Laboratuvar bulgularında kan sayımı, periferik kan yayması normal, kan biyokimyasında ure 11 mg/dl, kreatinin 1.23 mg/dl, diğer bulgular normal, CRP negatif olması üzerine, hemokültürü alınarak antibiyoterapiye başlandı; yattığının 1. gününde 2 kez konvülsyon 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, gonderilen doğumsal metabolik hastalık tarama testlerinde kan sitrillinin düzeyinin yüksek gelmesi üzerine hastalara sitrillinemi tanısı kondu.

TARTIŞMA

İlk kez 1962 yılında Mc Murray ve arkadaşları² tarafından tanımlanan sitrillinemi; argininotüksinik asit sentetaz (ASS) eksikliğine bağlı olarak ure metabolizmasındaki bozukluğun yol açtığı otosomal 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 forma görüllür.⁵ Saheki ve arkadaşları, enzim anomaliklerine göre alternatif bir

sınıflandırma önermişlerdir. Bu sisteme göre sitrillinemi; Tip I (enzimin kinetik anomalisi), Tip II (azalmış enzim düzeyleri) ve Tip III (ölücmeyen veya azınlık enzim düzeyleri) olmak üzere üçer ayrılr. Tip I ve Tip III için ASS gen lokusunda 22 mutasyon ayırt edilmişdir. Tip I ve tip III enzim anormallikleri sitrillineminin neonatal ve infantil formlarıyla birlikteken tip II geç başlangıçlı tipe bağlantılıdır. Neonatal form genellikle ciddi ve yüksek mortalite hizına sahiptir. Infantil tip ise 5 aydan sonra ortaya çıkar ve orta ağırlıklı bir klinik seyrir gösterir. Tip III hemen daima erişkinde görülür ve прогнозu iyidir.⁶⁻⁸

Belibirlerin yenidoğan döneminde başladığı olgularda doğumda sağlıklı görünen çocukların proteinli gıdalama alanında 24-48 saat sonra emmeme, progresif letarji, irritabilité, kusma, taşipne, hipotermi ve apne gelişir. Bebekler genellikle hızla kötüleşir, tonus değişiklikleri, vazomotor dengesizlik, hipotermi gibi belirgin nörolojik ve otonom sorunlar ortaya çıkar. Hastalar sıkılıkla hatalı olarak sepsis tanısı alırlar. Çok hızla bir şekilde solunum yetmezliği ve koma gelişir. Tedavi edilemediğinde alitta yatan metabolik neden anlaşılamadan hasta serebral veya pulmoner kanamalarla kaybedilir. Süt çocuğu ve büyük çocuklarda ise tekrarlayan kusma, ataksi, irritabilité, ajitasyon, konfuzyon gibi akut hiperamonyemi belirtileri görülür. Geç başlangıçlı form ise erişkin döneminde bilinc değişiklikleri, huzursuzluk, abnormal davranışlar ile karakterizedir.^{4,5}

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

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

Yenidoğan döneminde semptomatik hiperamonyemi gelişirse прогноз oldukça olumsuzdur. Agresif tedaviye rağmen nörolojik sekiller, kortikal körlük ve psikomotor retardasyon siktir. Yaygın serebral ödem saptanmış hastalarda ağır sekel ya da ölüm gelişir. Prognos hastanın yaşı, erken tanı ve tanrı anundaki kliniğe bağlıdır. Bu nedenle, hiperamonyemi acil tedavi edilmeli ve neden olan hastalıkların ayırti tanısı hemen yapılarak tedavi buna göre düzenlenmelidir. Ayırti tanıda özellikle metabolik tetkikler (idrar organik asit analizi, idrar ve plazma aminoasit analizleri, kan acilkaritin 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 kan gazı tayini ayırti tanıda faydalıdır. Amonyak düzeyi yüksek sek, kan gazında yüksek anyon açığı ve asidoz tespit edildiğinde organik asidemiler düşünülmelidir. Oysa yüksek amonyak düzeyine normal ya da alkali pH eşlik ediyorsa ure 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 şikayetleri ile başvurmuştur. İlk planda, sepsis düşünülverek antibiyoterapiye başlandı. Hastaların genel durumlarının hızla kötüleşmesi,

konzülziyon geçirmeleri ve laboratuvar tetiklerinin bozulması üzerine amonyak düzeyi incelendi. Amonyak düzeyi yüksek tespit edilen hastaların gönderilen metabolik taramalarında kan sitrullin düzeyleri yüksek saptandı. Sitrullinemii olduğu kabul edilen hastaların oral beslenmeleri ve protein alımları sonlandırdı ve acil hiperamonyemi tedavisi başlandı. Hiperamonyemi tedavisinde sodyum benzoat, fenilbütitrat, fenilasetat ile azotun idrar yoluyla uzaklaştırılması önerilmektedir. Arjinin desteği, kamnitin, protein dişi kalori kaynaklarının artırılması ve gereğinde diyaliz tedavinin diğer basamaklarını oluşturmaktadır. Uzun dönem tedavide düşük proteinli diyet ve arjinin desteği verilmelidir.⁷

Sonuç olarak, bu iki olgu ile emmeme, kusma, huzursuzluk ve solu-

num sıkıntısı gibi yakınmalarla başvuran hastalarda neonatal sepsis yanında doğumsal metabolik hastalıkları da mutlaka düşünmek gerektiği ni vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

- num sıkıntısı gibi yakınmalarla başvuran hastalarda neonatal sepsis yanında doğumsal metabolik hastalıkları da mutlaka düşünmek gerektiği ni vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

 - Rezvani I. Urea cycle and hyperammonemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2000: 371.
 - Mc Murray WC, Molyuddin F, Rosister RM. Citrullinuria, a new aminoaciduria associated with mental retardation. *Lancet* 1962; i: 138.
 - Albayrak S, Murphy KJ, Gaillod P, et al. CT Findings in the infantile form of citrullinemia. *AJR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 334-6.
 - Wayenberg JL, Vermylen D, Gerlo E, Pardou A. Increased intracranial pressure in a neonate with citrullinemia. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 132-5.
 - Walser M. Urea cycle disorders and other hereditary hyperammonemic syndromes. In: Stanbury JB, Whynngaarden JB, Frederickson DS, Goldstein SL, Brown MS, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1985: 419-20.
 - Saheki T, Kobayashi K, Inoue I. Hereditary disorders of the urea cycle in man: biochemical and molecular approaches. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1987; 108: 21-68.
 - Majoi CB, Mourmans JM, Akkerman EM, et al. Neonatal citrullinemia: comparison of conventional MR, diffusion-weighted, and diffusion tensor findings. *AJR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 32-5.
 - Osafti K, Ichikawa K, Yasui T, et al. An adult-onset case of argininosuccinate synthetase deficiency presenting with atypical citrullinemia. *Intern Med* 1999; 38: 590-6.
 - Steiner RD, Cederbaum SD. Laboratory evaluation of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: 21-9.