

NORMAL PLAZMA AMONYAK DÜZEYİ İLE SEYREDEN GEÇ BAŞLANGIÇLI ARGİNİNOSÜKSİNAT LİYAZ EKSİKLİĞİ

Yrd. Doç. Dr. Cahide Yılmaz,¹ Dr. Murat Doğan,² Prof. Dr. Yaşar Cesur,² Prof. Dr. Hüseyin Çaksen,³ Yrd. Doç. Dr. Sevil Arı Yuca,² Dr. Bülent Ataş,⁴ Dr. Oğuz Tuncer⁵

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Van

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Van

³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Van

⁴ Konya Dr. Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesi, Konya

⁵ Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Van

ÖZET

Arjininosüksinat liyaz (ASL) eksikliği, üre siklus defektinin en sık nedenlerinden biri olup, üre siklus bozukluğunun tüm özelliklerini göstermektedir. Hastalık yüksek amonyak düzeyi, cılız saç yapısı ve mental retardasyonla karakterizedir. Altı yaşında kız hasta, ciltte erupsiyon, saçlarda dökülme, kilo kaybı, karn ağrısı, iştahsızlık ve sık idrara çıkma şikayetleriyle getirildi. Fizik muayenesinde, oksipital bölgede belirgin olan saçlarda dökülme ve 2 cm kadar hepatomegalisi, hafif derecede mental retardasyonu, hafif orta derecede ataksik yürüyüşü ve artikülasyon kusuru mevcuttu. Labara-

tuvar incelemeleri ile arjinino süksinat liyaz enzim eksikliği tanısı alan hastanın amonyak düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Sonuç olarak biz bu çalışmada hafif derecede mental retardasyon ile birlikte serebellar ataksisi olan çocuklarda geç başlangıçlı arjininosüksinat liyaz enzim eksikliği olabileceğinin düşünülmesi gerektiği, ayrıca bu vakalarda kan amonyak düzeyinin normal olabileceğini vurgulamak isteriz.

Anahtar Kelimeler: Üre siklus defekti, arjininosüksinat liyaz eksikliği, normal kan amonyak düzeyi, mental retardasyon, ataksi *Nobel Med 2011; 7(1): 115-118*

LATE ONSET ARGININE SUCCINATE LYASE DEFICIENCY WITH NORMAL PLASMA AMMONIA LEVEL

ABSTRACT

Arginine succinate lyase (ASL) deficiency is one of the most common cause of urea cycle defect and shows all characteristics of this disorders. This disease is presented with hyperammonemia, abnormally kinky hair and mental retardation. 6-years-old-girl was brought to our hospital because of skin eruption, weight loses, abdominal pain,

having no appetite, polydipsia and pollakiuria. In physical examination, especially occipital balding, mental retardation, hepatomegaly, ataxia and articulation defect were found. She, who was diagnosed as ASL deficiency after the laboratory examinations, had normal blood ammonia levels. Finally in this study, we emphasize; ASL deficiency must be thought when a child has mental retardation and cerebellar ataxia, even if normal ammonia levels.

Key Words: Urea cycle defects, arginine succinate lyase deficiency, normal blood ammonia levels, mental retardation, ataxia *Nobel Med 2011; 7(1): 115-118*

GİRİŞ

Arjininosüksinat liyaz (ASL) eksikliği, üre siklus defektinin en sık nedenlerinden biri olup, üre siklus bozukluğunun tüm özelliklerini göstermektedir. Hastalığın geni 7. kromozomun 7q11.2 lokusuna lokalizedir ve otozomal resesif geçişlidir. Her iki cinste eşit olarak görülmektedir. ASL eksikliğinde, arjininosüksinik asitin hücrelerde birikimi ve idrarda aşırı atılımı görülmektedir.¹ ASL eksikliğinin en önemli karakteristik özelliği progressif hiperamyonemi ile birlikte olmasıdır. Hastalığın yenidoğan formu, erken başlangıç gösteren yavaş seyirli form ve geç başlangıçlı form olmak üzere üç farklı klinik formu vardır.² ASL eksikliği nadir bir durumdur ve 1/70.000–91.000 oranında görülmektedir. Kan amonyak yüksekliği üre siklus bozukluğuna işaret edebilir, ancak ASL eksikliğinin kesin tanısı ancak plazma sitrülün yüksekliği, plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında arjininosüksinik asit tayini ile yapılmaktadır.^{3,4} ASL eksikliğinde kan amonyak düzeyi çoğunlukla yüksek olmakla birlikte, nadiren normal kan amonyak düzeyleri de görülebilmektedir.³⁻⁵ Bu çalışmada, normal amonyak düzeyi ile seyir gösteren ve geç başlangıçlı ASL eksikliği tanısı alan 6 yaşında kız hasta nadir görüldüğünden dolayı sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altı yaşında kız hasta cildinde döküntü, kilo kaybı, karın ağrısı, iştahsızlık ve çok su içme ve sık idrara çıkma şikâyetleriyle getirildi. On beş gün önce başlayan ve 1 hafta süren dizden yukarı bölümden göbük üstüne kadar uzanan vücut kısmında döküntüleri çıkmış, bir hafta kadar devam etmiş. Döküntüleri takiben karın



Resim 1. Hastanın genel görünümü



Resim 2. Hastanın genel yüz görünümü

ağrısı, el ve ayaklarda ağrı, sık idrara çıkma şikâyeti başlamış. Hastanın 15 günde yaklaşık 5 kg tartı kaybı olduğu belirtildi. Özgeçmişinden evde miadında doğan hastanın zamanın da oturmaya, yürümeye ve konuşmaya başladığı, ancak konuşmasının küçük yaştan itibaren iyi olmadığı öğrenildi. Aralarında birinci derece akrabalık bulunan 47 yaşında anne ile 50 yaşında babanın 6. çocuğu ($G_{12}P_6A_0$). Beş tane yaşayan sağlıklı kardeşi olan hastanın altı yaşında menenjitten, bir ve iki yaşında akut gastroenteritten ölen üç kız kardeşi vardı. Ayrıca süt çocukluğu döneminde bilinmeyen nedenlerden dolayı ölen üç erkek kardeş ölüm hikâyesi mevcuttu.

Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 38,6°C; kalp atım hızı 128/dakika; solunum sayısı 32/dakika ve kan basıncı 110/60 mmHg idi. Ağırlık ve boy sırasıyla 22,5 kg (75 persentil) ve 121 cm (90 persentil) idi. Genel durum orta bilinç açık, koopere ancak çevreyle ilgisi yaşına göre geri idi. Saçları ince ve seyrek, oksipital bölgede saçlarda dökülme nedeni ile seyrekleşme mevcuttu (Resim 1-3). Karaciğer 2 cm palpabl, dalak nonpalpabl ve traube açık idi. Diğer sistem muayene bulguları doğal idi.

Laboratuar incelemesinde, hemoglobin 10 g/dL, beyaz küre sayısı 15.900/mm³, trombosit 156.000/mm³ idi. Serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tiroid hormonları normal idi. Serum B12 ve folik asit seviyeleri normaldi. Kan amonyak düzeyi 33,3 µmol/L idi (N: 17-55). Batın ultrasonografisi hepatomegali dışında normaldi. Beyin magnetik rezonans görüntülemesi normaldi. Tandem-Mass spektrometreyle yapılan metabolik tarama testinde ve idrar analizlerinde, sitrülün düzeyi normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, serum ve idrar örneklerinde arjininosüksinik asit düzeyi yüksek saptandı. Bulgular arjininosüksinat liyaz eksikliği ile uyumlu idi. Olguya ASL eksikliği tanısı kondu. Serum amonyak düzeyi normal olduğundan diyet tedavisi önerilmedi. Hasta kontrole gelmek üzere taburcu →

edildi. Hasta şu an takiplerinin 2. yılında olup diyet verilmemesine rağmen amonyak düzeyi normal sınırlarda olarak seyretmektedir.

TARTIŞMA

ASL eksikliği üre siklus defektleri içerisinde ikinci sıklıkla görülür. Hastalık, mental retardasyon, zayıf ince cılız saç yapısı ve vücut sıvılarında arjininosüksinik asit birikimi ile karakterizedir. Hastalığın her biri ayrı genetik mutasyon sonucu oluşan üç farklı klinik formu vardır. En ağır olanı yenidoğan formudur. Yenidoğan formu; zayıf beslenme, letarji, konvülsiyon ve 2 hafta içinde ölümlü sonuçlanır.³⁻⁸ İkinci form daha yavaş seyrelidir ve yenidoğan dönemindeki bulgulara benzer belirtiler gösterir. Hastaların büyük çoğunluğunu içeren üçüncü formda ise mental retardasyon, tekrarlayıcı jeneralize konvülsiyonlar, zayıf pigmente ve kırılğan saçlar (trichorhexis nodoza), ataxi ve hepatomegali vardır.³⁻⁸ Geç başlangıçlı ASL eksikliği olan hastaların saçlarındaki değişikliklerin patogenezi bilinmemektedir.^{3,7,9} Hastamızın altı yaşına hastanede yatmasını gerektirecek önemli bir hastalık geçirmemiş olması, fizik muayenesinde hepatomegali, anormal saç yapısının bulunması ve hafif mental retardasyonun varlığı gibi anormal klinik bulgularla ve anormal metabolik hastalık paneli sonucuyla geç başlangıçlı ASL eksikliği tanısı kondu.

Hastamızın hepatomegalisi olmasına rağmen karaciğer fonksiyon testleri ve plazma amonyak düzeyi normal sınırlarda idi. ASL eksikliği vakalarında plazma amonyak düzeyi çoğunlukla yüksek olmakla birlikte seyrek de olsa normal sınırlarda veya hafif yüksek olabilir. Fakat amonyak düzeyi normal olan ASL eksikliği bulunan vakalarda, protein alımını takiben plazma amonyak düzeyinde yükselme görülmektedir.^{3,10} Mori ve arkadaşları; hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde hafif derecede bozukluk ve hafif amonyak yüksekliğinin bulunduğu geç başlangıçlı ASL eksikliği olan 4 aylık erkek vakanın takibinde progressif karaciğer fibrozisi geliştiğini rapor etmişlerdir.¹⁰

Hiperamyoneminin erken teşhis ve tedavisi ASL eksikliği olan hastaların uzun dönem prognoz ve yaşamlarını düzeltmede önemlidir. İnfant döneminde uzun dönem hiperamyonemi tedavisinde kısıtlı protein ve L-arjinin destekli diyet verilir. Amonyak yüksekliği araya giren enfeksiyonlar ile tetiklenebilir ve hospitalizasyon gerektirebilir. Diyet kontrolü ile çocuklarda kan amonyak düzeyleri kontrol altına alınabilir ve böylece normal gelişimin sağlanabilir, anormal saç yapısı ve hepatomegali düzelir ve nöbetler kontrol altına alınabilir. Fakat entellektüel fonksiyonlardaki bozukluklar kalıcı olabilir ancak bu bozukluğun ilerlemesi önenebilir.³



Resim 3. Hastanın saçları ince ve seyrek, oksipital bölgede saçlarda dökülme nedeni ile seyrekleşme mevcuttu

Geç başlangıçlı ASL eksikliği olan vakalarda farklı derecelerde mental ve psikomotor bozukluklar görülmektedir. Hastamızda konuşma bozukluğu ve hafif derecede mental retardasyon mevcuttu. ASL eksikliğinde erken tanı ve tedavinin fiziksel, ruhsal ve mental etkilenmenin önlenmesinde önemlidir.¹¹ Billmeier ve arkadaşlarının¹² yaptığı çalışmada ASL eksikliği olan iki kardeşin tanı konulduğundaki nörolojik ve mental bozukluğun diyet tedavisi ile düzelmediğini ancak sonraki takiplerde vakaların genel durumunun ve büyümesinin selim seyrettiğini tespit etmişlerdir. Widhalm ve arkadaşlarının¹³ çalışmasında yenidoğan döneminde tanı alan geç başlangıçlı ASL eksikliği olan 12 hastaya düşük protein ve arjinin desteği ile uzun dönem izlemlerinde normal zekâ ve psikomotor gelişim gösterdikleri saptanmıştır.

Arjininosüksinik asidürinin spesifik tanısı plazma sitrülün düzeyi yüksekliği ve arjininosüksinik asidin beyin omirilik sıvısında, idrar ve plazmadaki artışı ile konmaktadır. Bu bozuklukta amonyak düzeyleri çoğunlukla yüksek olmakla birlikte normal ya da hafif yüksek olabilir.^{3,6,14} Ancak ASL enzim eksikliğinin biyokimyasal olarak farklı bir varyantı Kleijer ve arkadaşları tarafından 5 vakada belirlenerek sunulmuştur. Bu vakalarda rezidüel enzim aktivitesi nedeni ile normal sitrülün düzeyi, hafif klinik belirtiler, daha geç başlama yaşı, belirgin arjininosüksinik asidüri ve şiddetli ancak tam olmayan ASL eksikliği olduğu görülmüştür. Klasik ASL enzim eksikliğinde görülen artmış sitrülün düzeyleri bu vakalarda mevcut değildi. Kleijer ve arkadaşları bu vakaların 2 tanesinde 3 yeni mutasyon bulmuşlardır. Olgumuzun Tandem-Mass spektrometreyle yapılan metabolik tarama testinde ve idrar analizlerinde, sitrülün düzeyi normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, serum ve idrar örneklerinde arjininosüksinik asit düzeyi yüksek saptandı. Olgumuz da, geç başlangıç yaşı, normal sitrülün düzeyi, hafif klinik tablo ve normal amonyak düzeyi ancak belirgin şekilde yüksek arjininosüksinik asit düzeyi ile bu varyant vakalara →

NORMAL PLAZMA AMONYAK DÜZEYİ İLE SEYREDEN GEÇ BAŞLANGIÇLI ARGİNİNOSÜKSİNAT LİYAZ EKSİKLİĞİ

benzer bir vaka olabileceği düşünüldü.¹⁵

SONUÇ

Hafif derecede mental retardasyonla birlikte serebellar

ataksisi olan çocuklarda özellikle kardeş ölüm hikayesi ve akraba evliliği gibi bir durumda; geç başlangıçlı arjininosüsinat liyaz eksikliği olabileceğinin düşünülmesi gerektiği, ayrıca bu vakalarda kan amonyak düzeyinin normal olabileceğinin vurgulanması amacıyla olgu sunuldu.

i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Murat Doğan Yüzüncü Yıl Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, VAN doganmurat.md@gmail.com
✓	GÖNDERDİĞİ TARİH: 22 / 09 / 2008 • KABUL TARİHİ: 17 / 05 / 2009

KAYNAKLAR

- 1 Trevisson E, Salviati L, Baldoin MC, et al. Argininosuccinate lyase deficiency: mutational spectrum in Italian patients and identification of a novel ASL pseudogene. *Hum Mutat* 2007; 28: 694-702.
- 2 İlyas O, Aynur K, Leyla T, et al. Arjininosüsinik asidüri tanısı alan bir olgu sunumu. 50. Milli pediatri kongresi, 8-12 Kasım 2006, Antalya, Kongre kitabı, s:250.
- 3 Menkes JH. Metabolic diseases of the nervous system. In: Menkes HJ, Sarnat HB (eds). *Textbook of Child Neurology* (6th ed). Philadelphia: 2000, pp 33-169
- 4 Stadler S, Gempel K, Bieger I, et al. Detection of neonatal argininosuccinate lyase deficiency by serum tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 370-378.
- 5 Francois B, Cornu G, de Meyer R. Peritoneal dialysis and exchange transfusion in a neonate with argininosuccinic aciduria. *Arch Dis Child* 1976; 51: 228-231.
- 6 Gerrits GP, Gabreels FJ, Monnens LA, et al. Argininosuccinic aciduria: clinical and biochemical findings three children with the late onset form, with special emphasis cerebrospinal fluid findings of amino acids and pyrimidines. *Neuropediatrics* 1993; 24: 15-18.
- 7 Schutgens RB, Beemer FA, Tegelaers WH, et al. Mild variant of argininosuccinic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 1980; 2: 13-14.
- 8 Tatlı B, Soysal D, Çıtak A, et al. Çocukluk çağında status epileptikus; 48 vakada etiyoloji, tedavi ve prognoz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 290-294.
- 9 Kvedar JC, Baden HP, Baden LA, et al. Dietary management reverses grooving and abnormal polarization of hair shafts in argininosuccinase deficiency. *Am J Genet* 1991; 40: 211-213.
- 10 Mori T, Nagai K, Mori M, et al. Progressive liver fibrosis in late-onset argininosuccinate lyase deficiency. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 597-601.
- 11 Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1412-1419.
- 12 Billmeier GJ Jr, Molinary SV, Wilroy RS, et al. Argininosuccinic aciduria: investigation of an affected family. *J Pediatr* 1974; 84: 85-89.
- 13 Widhalm K, Koch S, Scheibenreiter S, et al. Long-term follow of 12 patients with the late-onset variant argininosuccinic acid lyase deficiency: no impairment of intellectual and psychomotor development during therapy. *Pediatrics* 1992; 89: 1182-1184.
- 14 Kobayashi K, Itakura Y, Saheki T. Absence of argininosuccinate lyase protein in the liver of two patients with argininosuccinic aciduria. *Clin Chim Acta* 1986; 159: 59-67.
- 15 Kleijer WJ, Garritsen VH, Linnebank M, et al. Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of argininosuccinic aciduria: prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 399-410.