

OLGU SUNUMU

İzovalerik asidemi: bir olgu sunumu

Murat Doğan¹, M.Selçuk Bektaş², Erdal Peker², Ş. Zehra Doğan², Lokman Üstyoğ², Kamuran Karaman², Yaşar Cesur¹

¹YYU Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji B.D., Van

²YYU Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Van, Türkiye

Özet

Bu çalışmada kusma ve ateş şikâyeti ile acil polikliniğimize başvuran 18 aylık kız hasta sunuldu. Dört gündür ateşi ve iki gündür kusması olan hastanın fizik muayenesinde asidotik solunumu, cilt ve skleralarının soluk olduğu belirlendi. İshal ve ilaç alım öyküsü bulunmayan vakanın laboratuvar incelemelerinde metabolik asidoz, pansitopeni, hiperamonemi tespit edildi. Hastanın inatçı kusma ataklarının olması, ilaç ya da toksik ajan alım öyküsünün olmaması, kardeş ölüm hikâyesi, anne baba arasında birinci dereceden akrabalık olması nedeni ile doğumsal metabolik hastalık taraması yapıldı. Tandem mass metabolik hastalık tarama panelinde "izovalerik asidemi" tanısı kondu. Bu çalışma, sadece yenidoğan döneminde değil, tüm çocukluk yaş grubunda genel durumda ani bozulma olan olgularda, kardeş ölüm hikâyesi olan ve anne-baba arasında akrabalık da mevcut olan hastalarda metabolik hastalık olasılığının her zaman akılda tutulması amacıyla sunulmuştur. Ayrıca şehrimiz gibi kısıtlı olanakları bulunan yerlerde megadoz vitamin tedavisinin, tetkikler için kan ve idrar örnekleri alındıktan sonra sonuçları beklenmeksizin vakit geçirilmeden başlanmalıdır. Bu tedavinin hayati derecede önemli olduğu vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Asidoz, kusma, metabolik hastalık, izovalerik asidemi*

Yazışma Adresi:

Dr. M.Selçuk Bektaş,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., YYU
Tıp Fakültesi, Van, Türkiye
Telephone: Cep: 0 506 5871817
E-mail:selcukbektas08@hotmail.com

Isovaleric acidemia : a case report

In this study, 18-month-old-girl who was brought to our emergency clinic with vomiting and fever complaints was presented. On physical examination of patient who had fever for four days and vomiting lasting for two days, skin and mucosal pallor, acidotic respiration was determined. Newborn screening of metabolic disorders was performed due to existing of refractory vomiting, history of brother death, and the first degree relationship between the parents. As a result of tandem mass metabolic screening panel, isovaleric acidemia was diagnosed. We emphasized with this report that, in not only neonatal ages group but also all childhood ages groups, metabolic disorders must be keep in mind especially cases presented with rapidly worsening general state and existing history of brother or sister death, and the history of relationship between the parents. We also emphasized that the mega dose vitamin regimen must be started as early as after taking of the blood and urine samples for analysis, without waiting the result of these analyses. It is stressed that this therapy is highly vital.

Key Words: *Acidosis, vomiting, metabolic disorders, isovaleric acidemia*

İzovalerik asidemi nadir görülen, otozomal ressesif geçişli, izovaleril koenzim A dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı bir aminoasit metabolizma bozukluğudur. Hastalığın iki formu mevcuttur (1). Akut formu (vakaların yaklaşık %50'si) yaşamın ilk iki haftasında letarji, kusma, dehidratasyon bulgularıyla ortaya çıkar. Bu vakalar tedavi edilmezse konvülsiyonlar, koma ve ölüme yol açarlar.

Kronik intermittant formu ise benzer bulgularla, viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar gibi stres durumları veya yüksek protein alımı sonrasında, daha ileri çocukluk yaş döneminde ortaya çıkar (2). Bu çalışmada kusma, halsizlik ve uykuya meyil, ateş, nefes almada zorluk gibi klinik bulgular nedeniyle sepsis tanısı konarak tarafımıza sevk edilen ve pansitopenisi olan bir vaka sunularak literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Kusma, halsizlik ve uykuya meyil, ateş, nefes almada zorluk şikâyeti ile başvuran 18 aylık kız çocuk pansitopeni nedeni araştırılmak üzere yoğun bakım ünitemize yatırıldı. Anemnezinden son dört gündür sürekli uykuya meyilli olduğu, aynı zamanda başlayan ateş, son iki gündür de nefes almada zorluk ve kusma şikâyetlerinin tabloya eklendiği öğrenildi. Aralarında birinci derece akrabalık olan ebeveynlerin beşinci gebeliğinden beşinci canlı doğum ancak yaşayan dördüncü çocukları olduğu, üç yaşında bir erkek kardeşinin yüksek ateş, kusma, ishal nedeniyle öldüğü tespit edilbelirtili. Özgeçmişinde hastanın evde normal spontan vajinal yolla miadında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, morarmasının olmadığı, prenatal dönemde annenin ilaç kullanmadığı, röntgen çekmediği, alkol ve sigara gibi alışkanlıklarının olmadığı öğrenildi. Olgunun son bir aydır yürümeye başladığı ve tek heceli kelimeler kurduğu belirtildi. Ebeveynlerin herhangi bir sağlık sorunu yoktu. Fizik muayenede hasta letarjik ve hipotonikti. Cilt ve sklerealar soluk, asidotik solunumu, takipnesi olan olgunun solunum sesleri bilateral kabalaşmıştı. Subkostal interkostal çekilmeleri vardı. Batında organomegali yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımında lökosit 2500/mm³, Hemoglobini 6,8 gr/dL, trombosit sayısı 142,000/mm³, kan gazı analizinde pH'sı 7.06, pCO₂'si 13mmHg, bikarbonat düzeyi 3,6 mEq/L ve baz açığı -24 olarak saptandı. Kan biyokimyasında amonyak 95 umol/L idi. Serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlar içerisindeydi. Kan laktat düzeyi de normaldi. Ketonemi ve ketonüri tespit edildi. C- reaktif protein düzeyi 22 mg/L idi. Lomber ponksiyon incelemesinde anormallik yoktu. Kan, idrar ve BOS kültüründe üreme olmadı. Soygeçmişinde anne-baba arasında birinci dereceden akrabalık, kardeş ölüm hikâyesi olması ve mevcut tablosu nedeni ile vakada metabolik hastalık düşünüldü. Hastanın sıvı ve bikarbonat açığı yerine kondu. Metabolik tarama için kan ve idrar örneği alındıktan sonra hastaya megadoz vitamin tedavisi (B1 Vitamin: 250mg/gün,

B2 Vitamin: 300mg/gün, Biotin: 10mg/gün, B6 Vitamin: 250mg/gün, Askorbik asit: 1gr/gün, Karnitin: 100mg/kg/gün, B12 Vitamin: 1mg/gün) başlandı. Megadoz vitamin tedavisine dramatik bir şekilde cevap veren hastanın tedavisinin 12. saatinde metabolik asidozu düzelip, ketonemisi ve ketonürisi ortadan kalktı. Letarji bulgusu tamamen kayboldu. Tandem mass ile yapılan kanda aminoasit/açıl karnitin çalışmasında C5: 6,77 umol/l (N:<0,44) , C5/C2: 0,83 (N:< 0,05) C5/C3: 40,4 (N<0,5) saptandı. İdrar da organik asid profilinde izovalerik asid ve türevlerinde artış mevcuttu. Hastamıza bu bulgular ile izovalerik asidemi tanısı konuldu. Hastamıza karnitin başlanıp, proteinden kısıtlı, yağ içeriği yüksek olmayan diyet düzenlendi. Genel durum düzeldikten sonra hasta pediatrik endokrinoloji ve metabolizma polikliniğince takip edilmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Organik asidemiler; aminoasit, karbonhidrat, yağ asitleri ve mitokondri solunum zinciri reaksiyonlarındaki enzimlerin eksikliklerine bağlı ortaya çıkan hastalıklardır. Dallı zincirli ve esansiyel özellikte olan valin, lösin, izolösinin ilk yıkılım basamakları benzerlik gösterir. Bu aminoasitlerin yıkılımı sırasında ara ürün olarak organik asitler oluşur. Transaminazlar hariç, yıkımında rol alan diğer enzimlerin eksikliklerinde asidoz tablosu oluşur. Enzimatik blokajın proksimalinde organik asitler vücut sıvılarında birikir ve idrarla atılır. Bu nedenle organik asidemiler yaşamın ilk günlerinde ciddi metabolik asidoz ile semptomatik hale gelirler. Semptomların çoğu spesifik olmadığı halde bazı ipuçlarından hareket ederek eksik olan enzim belirlenebilir (4).

Şimdiye kadar 50' ye yakın organik asidemi tariflenmiştir (1). Organik asidemilerin çoğu yenidoğan döneminde sistemik hastalık tablosu ve ensefalopati ile klinik bulgu verir ve tedavi edilmediklerinde ölümle sonuçlanırlar (4). Yenidoğan dönemi dışında süt çocuğu ve daha ileri yaşlarda ensefalopati, metabolik asidoz, hipoglisemi, hiperamonemi, hiperketonüri-hipoketonüri ile karakterize tekrarlayıcı akut metabolik kriz atakları ile kendini gösterebilir. Metabolik kriz atakları tedavi edilmezse ölümle ya da ciddi nörolojik sekel ile sonuçlanır. Krizi, enfeksiyon, cerrahi bir girişim, dehidratasyon veya aşırı protein alımı başlatabilir. Hastalarda amonyak yüksekliği, metabolik asidoz, idrarda ketonüri, hipoglisemi, laktik asit, pirüvik asit artışı sık tespit edilen laboratuvar bulgularıdır (4). Hastamızda tespit edilen bir enfeksiyon olmamasına rağmen, CRP yüksekliği ve ateş ile

birlikte, mevcut tabloyu viral bir enfeksiyonun tetiklemiş olduğunu düşünmekteyiz. Hastamızda mevcut olan hiperamonemi, ketonuri, ketonemi ve metabolik asidoz gibi laboratuvar bulgularının ve kusma ve ensefalopati gibi klinik tablonun birlikteliği organik asidemi için tipiktir.

İzovalerik asideminin akut formunda ciddi asidoz ve kusma hayatın ilk günlerinde ortaya çıkmaktadır (5). Uygun tedavi başlanmadığı takdirde bu dönemde letarji, konvulziyon, koma ve ölüm görülebilir (5). Kusma pilor stenozunu düşündürecek kadar ciddi olabilmektedir. Karakteristik terli ayak kokusu bazen mevcut olabilir. Hastalığın daha hafif olan kronik intermittent formu da mevcuttur (5). Bu vakalarda hastalık, yaşamın ilk aylarında bazen ilk yıllarında ortaya çıkmaktadır. Her iki tipte de metabolik dekompanzasyon, enfeksiyonlar gibi herhangi bir katabolik durumda ortaya çıkabilir. Laboratuvar incelemelerinde ketoasidoz, nötropeni, trombositopeni, nadiren pansitopeni, hipokalsemi, hiperglisemi nadiren hiperamonemi görülür (5). Tanısı idrarda izovalerik asid ve onun metabolitlerinin miktarının artmasının veya tandem mass metabolik hastalık tarama panelinde plazmada izovalerilkarnitin düzeyinin artmasının saptanması ile konulmaktadır (5). Tedavisi ise hidrasyon, metabolik asidozun tedavisi, karnitin ve glisinden oluşmaktadır (5). Vakamızda semptomlar 18 aylık iken ortaya çıkmıştı. Semptomların ortaya çıkma zamanı kronik intermittent forma uymaktadır. İzovalerik asidemi için karakteristik olan tüm laboratuvar bulgularına sahip olan hastamızda araya giren bir enfeksiyon nedeni ile katabolik sürecin başladığı düşünülmektedir. Tandem mass metabolik hastalık paneli ve idrarda organik asit profili sonucunda izovalerik asidemi tanısı konan

vakamız, verilen karnitin tedavisine de dramatik cevap vermişti.

Bu çalışmada; sepsis tanısı konarak tarafımıza sevk edilen bir vakayı, sadece yenidoğan döneminde değil, tüm çocukluk yaş grubunda genel durumda ani bozulma olan olgularda, kardeş ölüm hikayesi ve anne-baba arasında akrabalık da mevcut ise metabolik hastalık olasılığının her zaman akılda tutulması gerektiğini gösterdi. Ayrıca ilimiz gibi kısıtlı olanakları bulunan yerlerde, megadoz vitamin tedavisinin tetkikler için kan ve idrar örnekleri alındıktan sonra bu sonuçları beklenmeksizin vakit geçirilmeden başlanması hayati derecede önemli olduğunu vurgulamak amacı ile sunuldu.

Kaynaklar

1. Budd MA, Tanaka K, Holmes LB, Efron ML, Crawford JD, Isselbacher KJ. Isovaleric acidemia. Clinical features of a new genetic defect of leucine metabolism. N Engl J Med 1967; 277: 321-327.
2. Naglak M, Salvo R, Madsen K, Dembure P, Elsas L. The treatment of isovaleric acidemia with glycine supplement. Pediatr Res 1988; 24: 9-13.
3. Tanaka K, Rosenberg LE. Disorders of branched chain amino acid and organic acid metabolism. Stanbury JB Wyngaarden JB Fredrickson DS Goldstein JL Brown MS eds. The metabolic bases of inherited disease, 5th ed McGraw-Hill New York. 1982: 440-473. .
4. Millington DS, Roe CR, Maltby DA, Inoue F. Endogenous catabolism is the major source of toxic metabolites in isovaleric acidemia. J Pediatr 1987; 110: 56-60.
5. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine and related organic acidemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Textbook of pediatrics, 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007. p. 542.