

Homosistinuri (Birinde B₆'ya Cevap Alınan Klasik Tipte İki Vaka)

HOMOCYSTINURIA

(TWO CASES, WITH CLASSIC TYPE, ONE RESPONSIVE TO Be)

Yard.Doç.Dr.Hayri B. TOKSOY*, Prof.Dr.Fatoş TANZER*, Uz.Dr.Gülcan SAĞNAK", Uz.Dr.Hulu»! EĞİLMEZ***

*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, SİVAS
"Sivas SSK Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, SİVAS
—Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, SİVAS

ÖZET

Sistathionin-p-sentetaz (SBS) enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkan homosistinuri sülfür içeren amino asitlerinin en yaygın genetik defektidir. Otozomal resessif olarak kalıtılan bu hastalıkta gözde, iskelet sisteminde, sinir sisteminde ve kan damarlarında tipik anormallikler görülür, SBS enziminin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan homosistinürlü hastaların yaklaşık olarak yarısı yüksek dozda oral Be'ya cevap verirler.

Muhtemelen SBS enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmış olan, tipik klinik özellikler gösteren ve birinde piridoksine cevap aldığımız iki homosistinuri olgusu takdim edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Homosistinuri, Piridoksin, Sistathionin, -p-sentetaz eksikliğine bağlı homosistinuri

T Klin Pediatri 1993, 2:46-50

Sistathionin-p-sentetaz (SBS) enziminin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan homosistinuri doğuştan aminoasit metabolizması bozuklukları arasında en sık görülen ikinci hastalıktır (1-4). Otozomal resessif olarak kalıtım gösteren bu hastalık ilk kez 1962 yılında tariflenmiştir.

Homosistinuri, SBS enziminin eksikliğinin yanı sıra, kobalamin (B₁₂) metabolizmasındaki bozukluğa veya 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin eksikliğine bağlı olarak da görülebilir (1-6).

Hastalığın kliniğinde; ektopia lentis, mental retardasyon, iskelet bozuklukları ve tromboembolik vasküler olaylar görülür.

Geliş Tarihi: 5.11.1992

Kabul Tarihi: 25.1.1993

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.Hayri B. TOKSOY
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
SİVAS

SUMMARY

Homocystinuria due to cystathione-fi-synthase (CBS) deficiency is the most common genetic defect of sulfur containing amino acids, transmitted as an autosomal recessive trait. The typical abnormalities involve the eye, the skeleton, the central nervous system and the blood vessels. About half of the patients with homocystinuria due to CBS deficiency respond to large doses of Be given orally.

Two patients with typical clinical features of homocystinuria, possibly due to CBS deficiency, one of whom responded to Be administration, are presented.

Key Words: Homocystinuria, Piridoxine, Homocystinuria due to cystathionine-p-synthase deficiency

Anatolian J Pediatr 1993, 2:46-50

SBS enziminin eksikliğinin görüldüğü homosistinürlü hastaların yarısı piridoksine (Be) cevap verirler.

Bu yazımızda, hastanemize başvuran klinik ve laboratuvar bulguları ile homosistinuri tanısı alan, birinde piridoksine cevap aldığımız iki olgu sunulacaktır.

Vaka 1

Altı yaşındaki kız hasta, gelişme geriliği, gözlerinde kayma ve görememe yakınmaları ile başvurdu. Hikayesinden, gelişme geriliğinin iki yaşından beri ailesinin dikkatini çektiği, görememe şikayetinin giderek arttığı, anne ile babasının arasında ikinci dereceden akrabalık olduğu, ablasında da görememe şikayetinin bulunduğu öğrenildi.

Fizik incelemesinde; ağırlık 28kg, boy 130cm, baş çevresi 53cm idi. Oryante ve koopere olunamıyordu. Mental retardasyonu belirgindi. Yüzde "malar flushing", her iki gözde aşağıya doğru lens sublüksasyonu mevcuttu. Göğüste pektus karinatum, dizde genu valgum, her iki ayakta pes kavuş deformiteler vardı (Şekil 1, 2). Laboratuvar incelemesinde; idrarda siyanid nitropurus-



Şekil 1. Vaka 1'in genel görünümü.



Şekil 2. Vaka 1'in yüz görünümü,

sid testi (++++)) bulundu. Sağ el ve el bilek grafisinde kemik yapıları osteoporotikti, araknodaktilisi vardı. Ulnar epifiz kartilajında küçük spiküler kalsifikasyonlar mevcuttu. Torakolomber grafide açıklığı sağa bakan minimal skolyoz görüldü. Diz grafisinde metafizer ve epifizler genişleme saptandı. Kan ve idrar aminoasitleri tetkikinde kanda methionin, homosistin; idrarda homosistin yüksek bulundu. Hastaya 500mg/gün dozunda piridoksin, methioninden fakir, şistinden zengin diyet başlandı, takibe alındı.

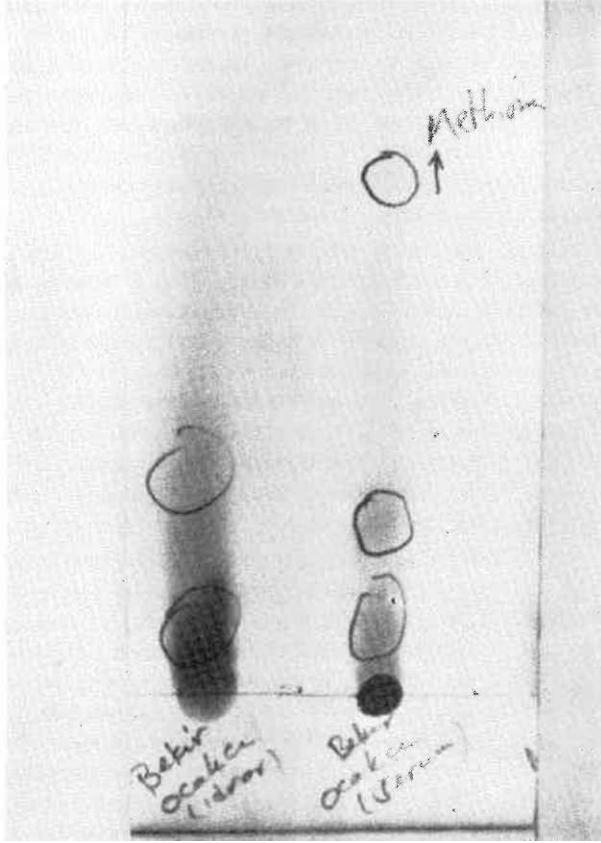
Vaka 2

Beş yaşındaki erkek hasta, hastanemize sol gözünde kızarıklık, görmesinde azalma nedeniyle yatırıldı. Hikayesinden, İki yaşında yürüdüğü, henüz tam konuşmadığı, dört yaşında görmesinin azaldığı, bu nedenle iki ay öncesinde sağ gözünden katarakt ameliyatı olduğu öğrenildi. Anne ile baba kardeş torunları idi. Hastanın iki kardeşinin normal oldukları belirlendi.

Fizik incelemesinde ağırlık 19kg, boy 113cm idi. Genel durumu iyi, saçlar ve cildi açık renkte, her iki yanakta "malar flushing" mevcuttu. Sol göz; hiperemik olup, lens lükse, kornea bulanık görünüyordu, mikrosferofakia mevcuttu. Sağ gözünde; pupil yukarı çekikti, afakia operatuvar vardı. Göğüsde pektus ekskavatum, sırtta kifoskolyoz ve her iki ayakta pes kavuş deformiteleri mevcuttu (Şekil 3). Laboratuvar incelemesinde;



Şekil 3. Vaka 2'nin genel görünümü.



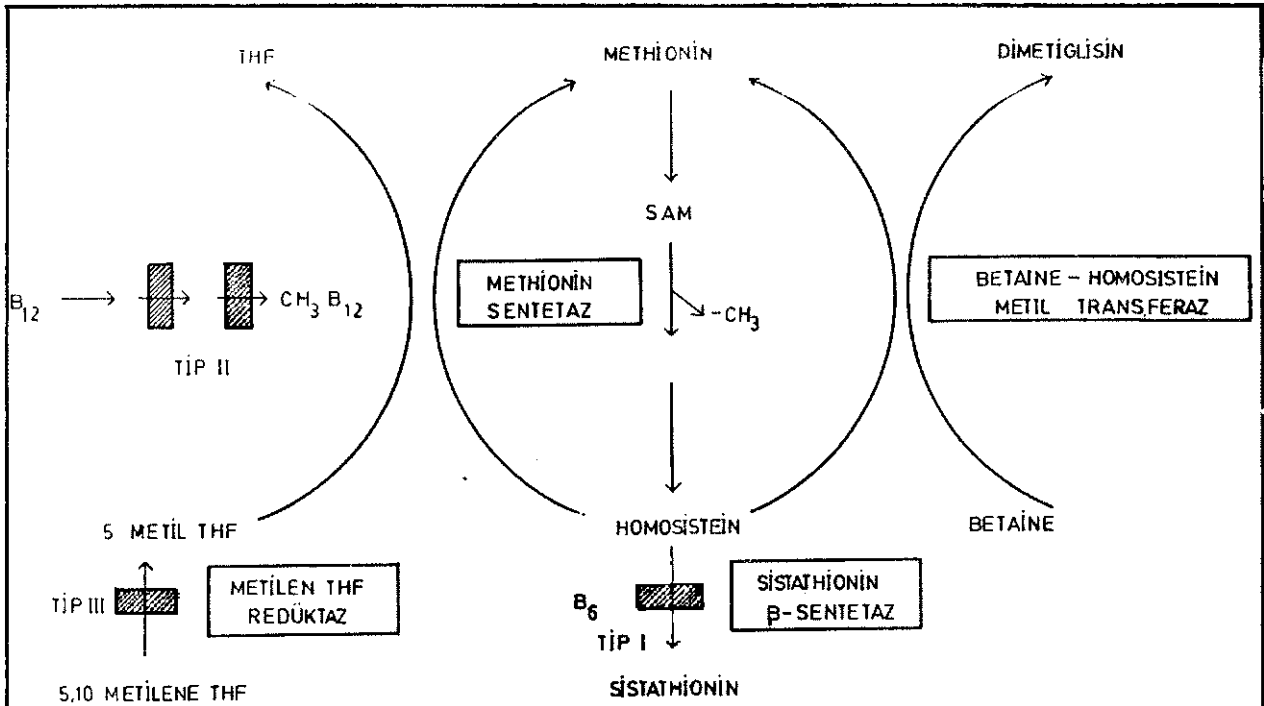
Şekil 4. Vaka 2'nin serumuna uygulanan bir yönlü kağıt kromatografisinde artmış methionin düzeyi.

İdrarda siyanid nitropurissid testi (++++) bulundu. El ve bilek grafisinde kemik yaşı geriliği saptandı (36 ay ile uyumlu idi). Diz grafisinde; metafizlerde genişleme, kemik epifizlerde belirginleşme, torakolomber vertebra grafisinde S şeklinde skolyoz, osteoporoz saptandı. Kan ve idrar aminoasitleri incelenmesinde; kanda methionin ve homosistin artışı (Şekil 4), idrarda; sülfür içeren aminoasitleri ayırmak için uygulanan özel sistin-homosistin kromatografisinde yüksek düzeyde homosistin saptandı. Hastaya BÖ (500 mg/gün), methioninden fakir, şistinden zengin diyet başlandı. Hastada, piridoksinine cevap alındı, idrarda homosistin kayboldu, başlangıçta %52 olan platelet adhesivitesi %32'ye düştü.

TARTIŞMA

Homosistein, methionin metabolizmasında transsülfürasyon yolu ile transmetilasyon siklusu arasında ilgiyi sağlar (Şekil 5). Transmetilasyon siklusunda homosistein, methionine iki alternatif reaksiyonla tekrar metillenir. Transsülfürasyon yolu methioninden şistine ve inorganik sülfata giden esas metabolik yoldur (1). Bu yolda oluşan homosistein serin ile birleşerek sistathionini yapar. Bu reaksiyonu sistathionin-p-sentetaz (SBS) enzimi katalize eder ve piridoksal fosfat ko-faktör olarak kullanılır. Homosistein bu metabolik yollar sırasında ara ürün olarak ortaya çıkar ve normal şartlar altında kanda birikmez, İdrarda tespit edilemez.

Homosistinin kanda birikimi homosistinüriye sebep olur. Bu hastalığın tutulan enzime göre 3 tipi vardır (4). Homosistinüri tip I'de SBS enziminin eksikliği görülür. Tip II ve tip III homosistinüride homosisteinin tekrar



Şekil 5. Homosistein'in metabolik yolu. Bloklar homosistinüriye götüren metabolik defektleri göstermektedir. THF: Tetrahidrofolat SAM: S-adenosilmethionin.

methionine remetilasyonunda defekî vardır. Tip II'de aktivitesi yetersiz olan enzim 5N metil tetrahidrofolat (MTHF) metiltransferazdır. Bu enzimin kofaktörü metil kobalamindir (Metil-B₁₂). Eğer aktif metil B₁₂'nin yapımı genetik bir defekt sonucu bozulacak olursa, 5N MTHF metil transferaz enziminin aktivitesinde fonksiyonel bir yetersizlik görülür. Homosistinüri tip IH'de ise 5,10 MTHF'dan, 5 MTHF yapımını sağlayan 5,10 MTHF redüktaz enziminin yetersizliği söz konusudur (Şekil 5). Tip I homosistinüride vücut sıvılarında hem homosistinin, hem de methioninin yükseldiği gözlenir. Tip II ve tip III homosistinüride methlonin seviyesi normal veya düşüktür. Ayrıca tip II homosistinüride megaloblastik anemi de görülür (1,3,4). Bizim sunduğumuz her iki olguda da kan methionin seviyelerinin yüksek olması bize olgularımızın tip I homosistinüri olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte homosistinürinin hangi tipte olduğuna esas olarak kültüre edilmiş fibroblastlarda, karaciğer biyopsisi materyalinde ve lökositlerde enzim tayininden sonra karar verildiğinden, bizim homosistinüri olgularımızın tipi için kesin birşey söyleyemeyiz.

Homosistinüride gözler, iskelet sistemi, santral sinir sistemi ve vasküler sistem sıklıkla tutulur (1). Gözlerde en sık miyopi ve lens dislokasyonu görülür. Bu bozukluklara ikincil olarak retinal dejenerasyon, glom, optik atrofi ve katarakt gelişebilir. Gözlerde görülen bu bozuklukların artmış homosistein ve düşük sisteine bağlı olduğu düşünülmektedir. Lens zonüllerinde yüksek sistein kontenti vardır, eğer sistein yetersiz olursa bu durum normal zonüler gelişmeyi etkileyebilir ve muhtemelen miyopi ve lens dislokasyonuna zemin hazırlar. Ayrıca homosistein'in kollojen ve elastik dokuda çapraz bağlanmayı inhibe ederek zonül dejenerasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir (5). Homosistinüriye bağlı olan lens lüksasyonları genellikle bilateral ve aşağıya doğrudur (5).

Bizim her iki olgumuzda da göz bulguları mevcuttu. Birinci olgumuzda bilateral, aşağıya doğru lens sublüksasyonu gözlenirken, ikinci olgumuzda sağ gözdeki lens katarakt sebebi ile öpere edilmişti, sol gözdeki lens de lükse idi.

Homosistinürideki iskelet anormalliklerinin başında osteoporoz gelir. Bunun neticesi olarak skolyozis ve patolojik kırıklar görülür. Özellikle dizlerde, epifizler ve metafizler genişler, genu valgum, pes kavuş, pektus karinatum veya ekskavatum deformiteleri oluşur. Eklem hareketleri kısıtlanır. Röntgende intervertebral disklerde düzleşme, bikonkavite, el ve ayaklarda metafizel spiküller, karpal kemiklerde genişlemeler, iunal kemiğin gelişiminde gerilik, dördüncü metakarpal kemikte kısalma görülür (1.6). Birinci olgumuzda pektus karinatum, genu valgum, pes kavuş deformiteleri belirgindi. Röntgende; osteoporosis, dizde metafizer ve epifizer genişleme vardı. İkinci olgumuzda pektus ekskavatum, kifoskolyozis ve pes kavuş deformiteleri dikkat çekiyor-

du, ikinci olgunun röntgen tetkikinde, kemik yaşı geriliği metafizlerde ve epifizlerde genişleme, S şeklinde skolyozis, osteoporoz saptandı. Gözlere ve iskelet sistemine ait bulguların daha çok tip I homosistinüride görüldüğü, tip II ve tip IH'de bu bulgulara pek rastlanmadığı bildirilmektedir. Bu durum da olgularımızın SBS enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan homosistinüri tip I olduğunu desteklemektedir.

Homosistinüride görülen sinir sistemi bulguları; mental retardasyon, konvülsiyonlar, EEG anormallikleri ve psikiatrik bozukluklardır. Bu bozuklukların mekanizması tam açıklanamamış olmakla birlikte, L-homosisteik asit ile N-metil-D-aspartat reseptörlerinin artmış stimülasyonunun santral sinir sistemi bulgularını ortaya çıkardığı düşünülmektedir (7). Birinci olgumuzda çok belirgin, ikinci olgumuzda hafif diyebileceğimiz mental retardasyon vardı. Ayrıca birinci olgumuzun bazen konvülsiyon geçirdiği öğrenildi.

Homosistinüride tromboembolik komplikasyonlar herhangi bir arteriyel veya venöz bölgede görülebilmektedir. Tromboembolik olayların sebebi, yükselmiş homosistin seviyesine ikincil olarak trombosit adhesivitesinin artması ve vasküler duvarlarda meydana gelen değişikliklerdir (4). İskemik semptomlar ortaya çıkmadan önce vasküler değişiklikler ultrasonografik yöntemle tespit edilebilmektedir (8). Tromboembolik-vasküler olayların homosistinüride en önemli ölüm sebebi olduğu ortaya konmuştur (1). Bu sebeple tromboemboli riskini artıran genel anestezi, invazif radyolojik girişimler ve dehidratasyondan kaçınmak gerekir.

SBS enziminin eksik olduğu homosistinüri olgularının yarısında oral piridoksine (100-1000 mg/gün) cevap alınır. Piridoksine cevap veren vakalarda homosistinüri kaybolur, hipermethloninemi azalır ve hiposistinemi normal değerlere çıkar (1,9). Bazen folat eksikliği sebebi ile bu tedaviye cevap alınamayabilir. Bu durumda folik asit de (1-5 mg/gün) tedaviye eklenmelidir. Piridoksine cevap alınan vakalarda başlangıçta artmış olan trombosit adhesivitesi, tedavi ile normale döner (9). Biz ikinci olgumuzda piridoksine cevap elde ettik. Piridoksin ile homosistin idrarda kayboldu ve başlangıçta %52 olan platelet adhesivitesi %32'ye kadar düştü.

Vitamin tedavisi ile biyokimyasal anormalliklerin düzelmediği hastalarda, düşük methioninli, yüksek sistinli diyet verilmesi önerilmektedir (1). Tip II homosistinüride kobalamin metabolizması bozuk olduğu için bu hastalarda tedavide B₁₂ (1-2 mg/gün) kullanılır. Tip III homosistinürinin tedavisinde Be, B₁₂, folik asit, methionin desteği ve betain tedavisi birlikte kullanılır. Özellikle betain ve methionine bu hastaların cevabı çok iyidir (3).

Homosistinüride, tanı ne kadar erken konur ve tedaviye erken başlanırsa başarı da o kadar yüksektir (1). Bu sebeple göz, iskelet sistemi, santral sinir sistemi bulguları olan her hastada ayrıca tanıda homosistinüriyi düşünmek yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Adria G. Disorder of the sulfur-containing amino acids. In: Fernandes J, Saudubary JM, Tada K, eds. Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment. Berlin: Springer-Verlag, 1990:241-52.
2. Özalp I, Baytok V, Tanzer F, Erkent K, Fırat T. Homosistinüri (6 vakanın klinik ve laboratuvar incelemeleri). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1976; 19:201-14.
3. Holme E, Kjellman B, Range E. Betaine for treatment of homocystinuria caused by methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Arch Dis Child 1989; 64:1061-64.
4. Rezvani I, Auerbach VH. Defects in metabolism of amino acids. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, eds. Nelson textbook of pediatrics. WB Saunders Company, 1992: 312-4.
5. Burke JP, O'Keefe M, Bowell R, Naughten ER. Ocular complications in homocystinuria-early and late treated. Br J Ophthalmol 1989; 73:427-31.
6. Goldman AB. Collagen disease epiphyseal displasias, and related conditions. In: Resnick D, Nivayama G, eds. Diagnosis of bone and joint disorders. WB Saunders Company, 1988:3374-3441.
7. Schwarz S, Zhao Zhou G. N-methyl-D-aspartat reseptors and CNS symptoms of homocystinuria. Lancet 1991; 337:1226-27.
8. Rubba P, Faccenda F, Strisciuglio P. Ultrasonographic detection of arterial disease in treated homocystinuria. N Engl J Med 1989; 321:1759-60.
9. Barber GW, Spaeth GL. The succesful treatment of homocystinuria with pyridoxine. J Pediatr 1969; 75:463-78.