

İlerleyici Spastik Dipleji ile Gelen Bir Arjininemi Olgusu

Argininemia Presenting with Progressive Spastic Diplegia

Semra SAYGI,^a
İlknur EROL^a

^aÇocuk Nörolojisi BD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 26.07.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 05.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
İlknur EROL
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Çocuk Nörolojisi BD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
ilknur_erol@yahoo.com

ÖZET Arjininemi, otozomal resesif geçişli, erken çocukluk çağında spastik parapleji, epilepsi, gelişimde gecikme ya da gerileme ile karakterize ilerleyici nörolojik bozukluktur. Bu makalede, 2^{2/12} yaşında yürümede gecikme nedeni ile başvuran ve arjininemi tanısı alan olgu sunuldu. Öz geçmişinde bir yaşına kadar özellik olmayan olgunun yapılan nörolojik muayenesinde, alt ekstremitelerde belirgin tonus artışı ve artmış derin tendon refleksi saptandı. Prenatal ve postnatal öyküsünde özellik olmayan olgu, metabolik hastalıklar yönünden araştırıldı. Artmış kan arjinin düzeyi ile birlikte artmış idrar arjinin ve orotik asit düzeyinin saptanması nedeni ile olguya arjininemi tanısı konuldu. Sonuç olarak, progresif spastik diplejili hastalarda ayırıcı tanıda arjinineminin de düşünülmesi gerektiğini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Serebral palsy; hiperarjininemi

ABSTRACT Argininemia is an autosomal recessive disorder which is characterized by early childhood progressive neurologic impairment with spastic paraplegia, epilepsy, developmental delay, or regression. We report a 2^{2/12} years old boy who was admitted with delay in walking and finally diagnosed as argininemia. His previous history was unremarkable until age 1 years. A neurologic examination revealed spastic lower limbs with hyperactive deep tendon reflexes. Since his prenatal and natal history was normal. He was investigated for metabolic disorders. High blood arginine concentration together with increased urinary excretion of arginine and orotic acid led us to diagnosis of argininemia. In conclusion, we suggest that argininemia must be considered in the differential diagnosis of infants presenting with progressive spastic diplegia.

Key Words: Cerebral palsy; hyperargininemia

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2014;23(3):150-2

Üre döngüsü, altı enzim tarafından yürütülen bir dizi reaksiyondan oluşur ve arjinaz enzimi bu zincirin son halkasını oluşturur. Arjinaz, arjininden üre ve ornitin yapımını sağlar ve eksikliği hiperarjininemi olarak adlandırılan, otozomal resesif geçişli hastalığa yol açar.

Arjininemi prevalansının 1/1 000 000 olduğu tahmin edilmektedir.^{1,2} Klinik diğer üre döngüsü bozukluklarından oldukça farklıdır. Hastalarda hiperamonyemi ve ensefalopati oldukça nadir görülür. Hastaların çoğunda başlangıç sinsidir ve progresif bozulma gözlenir. Hastalarda spastik parapleji, motor mental gelişme geriliği ve nöbetler gibi diğer nörolojik hastalıklarda da izlenen nonspesifik klinik bulgular ön plandadır.^{3,4}

OLGU SUNUMU

22¹² yaşında erkek hasta, yürümede gecikme nedeni ile Çocuk Nörolojisi polikliniğine getirildi. Öyküsünden 36 yaşındaki annenin beşinci gebeliğinden dördüncü yaşayan olarak, sorunsuz bir gebelik sonrasında, zamanında, hastanede ve problemsiz olarak doğduğu, bir yaşına kadar gelişim basamaklarının ayına uygun olduğu, sonrasında yürümede gecikme olduğu öğrenildi. Soy geçmişinden anne ve babanın üçüncü dereceden akraba olduğu, bir kardeşinin serebral palsi ve epilepsi nedeni ile dış merkezde takip edildiği ifade edildi.

Fizik incelemesinde vücut ağırlığı 10 kg (3-10 p), boy 85 cm (25 p), baş çevresi 47 cm (25 p) idi. Nörolojik incelemesinde destekle yürümekte olan hastanın, alt ekstremitelerde belirgin tonus artışı ve derin tendon reflekslerinde artış saptandı. Laboratuvar incelemelerinde, aspartat aminotransferaz (AST) 100 IU/L (15-50 IU/L), alanin aminotransferaz (ALT) 85 IU/L (10-60 IU/L), amonyak <0,1 (0,1-1,2 UG/ML) tespit edildi. Amino asit kromatografisinde arjinin düzeyi serumda 746,1 µmol/l (12-133 µmol/l), glutamin 522,30 µmol/L (246,00-1182,00), glutamat 38,70 µmol/L (10,00-133,00), sitrülün 29,00 µmol/L (3,00-35,00), ornitin 49,20 µmol/L (22,00- 103,00), idrarda orotik asit düzeyi 580 mmol/g kreatinin (<11 mmol/g kreatinin) artmış olarak saptandı. İzleminde hepatit markırları negatif olan hastanın, AST 50 IU/L (15-50 IU/L), ALT 45 IU/L (10-60 IU/L) olduğu saptandı. Denver II Gelişim Tarama Testi normal olarak değerlendirildi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal olan olgunun, elektroensefalografik incelemesinde sağ hemisfer üzerinde epileptik bozukluk izlendi. Olguya klinik ve laboratuvar bulguları ile hiperarjininemi tanısı konularak, protein alımında kısıtlama ve esansiyel amino asit desteği ile takibe alındı.

TARTIŞMA

Üre döngüsünde ortaya çıkan arjinin, arjinaz enzimi etkisiyle ornitin ve üreye ayrılmaktadır. İki tip arjinaz vardır: Tip 1 arjinaz, sitozolik bir enzim olup, total arjinaz aktivitesinin büyük kısmını oluşturur. Eritrosit ve karaciğerde üre döngüsünün bir parçası olarak yüksek düzeylerde bulunmaktadır.

Tip 2 arjinaz mitokondriyaldır, karaciğer dışında birçok dokuda, özellikle böbrek, beyin, testis, deri, ince barsak, prostat, akciğer ve lökositlerde bulunur; total arjinaz aktivitesinin sadece küçük bir kısmını oluşturur. Arjininemi, arjinaz 1 enzim eksikliğine bağlı görülür.⁵

Arjininemi, kliniği diğer üre döngüsü bozukluklarından oldukça farklıdır. Hastalarda hiperamonyemi ve ensefalopati oldukça nadir görülür. Olgumuzda olduğu gibi, doğum ve erken çocukluk genellikle normaldir. Lineer büyüme, bir-üç yıl sonra yavaşlar ve spastisite, parmak ucunda yürüme, opistotonus, makaslayarak yürüme ve spastik dipleji oluşabilir. Bazı hastalarda bilişsel işlevde bozulma eşlik edebilir. Tedavi edilmeyen olgularda spastisitede artış, yürüme kaybı, barsak ve mesane kontrolünün kaybı ve ağır mental retardasyon gözlenir.⁶ Olgumuzda olduğu gibi, serebral palsiden ayırt edilemeyen spastik dipleji ilk bulgusu olabilir.⁷⁻⁹ Arjininemide yenidoğan döneminde siroz ve kolestaz ile başvuran olgular bildirilmekle birlikte, olgumuzda progresif transaminaz yüksekliği izlenmedi. Transaminaz yüksekliğinin arjininemi ile ilişkili olmayıp, muhtemel viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu düşünüldü.^{10,11}

Arjininemili hastalarda nörolojik tutulumun patogenezi tam bilinmemektedir. Ancak, spastisite gibi ciddi serebral ve motor nöron bulguları, hiperarjininemi ile ilişkili görünmektedir. Arjinin ve guanidino bileşikleri içeren metabolitler, nörotoksin olarak hareket edebilir. Guanidino bileşikleri demyelinizasyona neden olarak üst motor nöron bulgularına, gabaerjik nörotransmisyonu etkileyerek ve Na⁺-K⁺ adenzin trifosfatı inhibe ederek plazma membran akışkanlığını azaltarak epileptojenik özelliklere neden olabilir. Ayrıca arjinin nitrik oksit sentaz için substrat olarak davranır ve oksidatif hasara neden olarak nöron hasarına neden olabilir.^{12,13} Hastalarda epilepsi ve anormal elektroensefalografi sık izlenir, ancak özel bir anormal elektroensefalografi bulgusu tanımlanmamıştır.¹⁴ Olgumuzun elektroensefalografik incelemesinde, sağ hemisfer üzerinde epileptik bozukluk izlendi, ancak klinik olarak nöbet öyküsü alınmamıştır.

Arjininemili hastalarda olgumuzda olduğu gibi, kan amonyak düzeyi normal olsa bile kan ar-

jinin düzeyi normal değer in üç-dört katı artmış, idrarda orotik asit artmış, kan glutamik asit, glutamin ve sitrülün konsantrasyonu sıklıkla normal ya da hafif yükselmiştir.^{6,8,10} Ancak nadirde olsa tekrarlayan amonyak yüksekliği ile giden arjininemi olguları da bildirilmiştir.¹⁵ Tanı eritrosit ya da karaciğer biyopsinde sitozolik arjinaz-1 aktivitesinin ölçümü ile doğrulanır. Periferik lökositlerden elde edilen DNA kullanılarak ARG1 geninin moleküler analizi de yapılabilir.¹⁶

Arjininemide beyin manyetik rezonans görüntülemesinde serebral ve/veya serebellar atrofi, iskemik değişiklikler, ödem ve anormal miyelinizasyon görülebileceği gibi, hastamızda olduğu gibi hiçbir bulguya da rastlanmayabilir.^{4,17}

Olgumuz; ailede soy geçmiş sorgulamasında serebral palsi tanısı ile izlenen kardeş öyküsü, öz geçmiş sorgulamasında perinatal dönemde özellik olmaması, yapılan nörolojik muayenede üst motor nöron bulgularının olması, laboratuvar incelemelerinde kan arjinin düzeyinin yüksek olmasına dayanılarak arjininemi tanısı almıştır.

Patogenez düşünüldüğünde tedavide kan arjinin düzeyini düşürme, hiperamonemiden ko-

runma dâhil, alternatif azot atma yolu üzerine odaklanılmıştır. Protein alımını kısıtlama esansiyel amino asit desteği, kan arjinin düzeyinin monitörizasyonu nörolojik bozukluğun önlenmesi için gereklidir.^{6,8,13} Tedavide hiperamonyemi için sodyum benzoat ve fenil bütirat kullanılır. Olgumuzda amonyak düzeyinin normal sınırlarda olması nedeni ile sadece protein alımı kısıtlanmış, esansiyel amino asit desteği verilmiştir. Metabolik dengeleri korumak için arjininemi tanısının mümkün olduğunca erken konulabilmesi önemlidir.

Sonuç olarak bu olgu, yavaş ilerleyen spastik diplejili hastalarda ayırıcı tanıda nörodejeneratif hastalıklar, beyin ve spinal kordun travmatik ya da gelişimsel lezyonları, nöromusküler hastalıklar, hareket bozuklukları ve neoplazmlar dışında metabolik hastalıklardan biri olan arjinineminin düşünülmesi gerektiğini vurgulanmak amacıyla sunulmuştur. Ailede benzer yakınması olan, prenatal ve natal dönemde özellik olmayan, yavaş ilerleyen nörolojik bulgular ve özellikle spastik dipleji veya kuadriplejili çocuklarda kan amonyak konsantrasyonu normal olsa bile, plazma amino asit analizi mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol* 2010;67(2):148-53.
- Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, Ventura FD, Navarro MM, Coelho KE, et al. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol* 2012;46(6):369-74.
- Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Argininemia presenting with progressive spastic diplegia. *Pediatr Neurol* 2011;44(3):218-20.
- Güngör S, Akıncı A, Fırat AK, Tabel Y, Alkan A. Neuroimaging findings in hyperargininemia. *J Neuroimaging* 2008;18(4):457-62.
- Tsang JP, Poon WL, Luk HM, Fung CW, Ching CK, Mak CM, et al. Arginase deficiency with new phenotype and a novel mutation: contemporary summary. *Pediatr Neurol* 2012;47(4):263-9.
- Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.1909-63.
- Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, Rosman NP. Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy: case reports and literature review. *J Child Neurol* 1997;12(5):301-9.
- Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005;84(3):243-51.
- Cowley DM, Bowling FG, McGill JJ, van Dongen J, Morris D. Adult-onset arginase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998;21(6):677-8.
- Braga AC, Vilarinho L, Ferreira E, Rocha H. Hyperargininemia presenting as persistent neonatal jaundice and hepatic cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(2):218-21.
- Gomes Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray JM, Vilarinho L. Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S503-6.
- Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):113-20.
- Deignan JL, Marescau B, Livesay JC, Iyer RK, De Deyn PP, Cederbaum SD, et al. Increased plasma and tissue guanidino compounds in a mouse model of hyperargininemia. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):172-8.
- Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2007;30(6):865-79.
- Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, Siriwardena K, Feigenbaum A. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported? *Mol Genet Metab* 2011;104(1-2):107-11.
- Haraguchi Y, Takiguchi M, Amaya Y, Kawamoto S, Matsuda I, Mori M. Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA for human liver arginase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84(2):412-5.
- Segawa Y, Matsufuji M, Itokazu N, Utsunomiya H, Watanabe Y, Yoshino M, et al. A long-term survival case of arginase deficiency with severe multicystic white matter and compound mutations. *Brain Dev* 2011;33(1):45-8.