

## Büyüme Geriliğinin Nadir Bir Nedeni: Lizinürik Protein İntoleransı

### An Unusual Cause of Growth Retardation: Lysinuric Protein Intolerance

Dr. Hasan ÖNAL,<sup>a</sup>  
Dr. Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK,<sup>b</sup>  
Dr. İsa ÖZYILMAZ,<sup>b</sup>  
Dr. Gürkan ALTUN,<sup>b</sup>  
Dr. Safa ALHAJ,<sup>b</sup>  
Dr. Ahmet AYDIN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Metabolizma ve  
Endokrinoloji Ünitesi,  
SSK Bakırköy Eğitim Hastanesi,  
<sup>b</sup>Çocuk Beslenme ve  
Metabolizma BD, İstanbul Üniversitesi,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2006  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Hasan ÖNAL  
SSK Bakırköy Eğitim Hastanesi,  
Çocuk Metabolizma ve  
Endokrinoloji Ünitesi, İSTANBUL  
hasanonan@yahoo.com

**ÖZET** Lizinürik protein intoleransı (LPİ) SLC7A7 geninde mutasyon sonucu oluşan, otozomal resesif kalıtımla geçen nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalıktaki patoloji, bazik aminoasitlerin (lizin, arginin, ornitin) intestinal, renal ve hepatik emilim bozukluğudur. Bu hastalıkta proteinli gıdalardan kaçınma, gelişme geriliği, hepatosplenomegali, osteoporoz görülür. Hastalığa bağlı akciğer, böbrek, pankreas ve kemik iliği ile ilgili komplikasyonlar oluşabilir. Büyüme geriliği ve iştahsızlık yakınması ile tetkik edilen 3 yaşında bir kız hastada lizinurik protein intoleransı tanısı konuldu. Büyüme geriliğinin nadir bir nedeni olan lizinürik protein intoleransına çocuk hekimlerinin dikkati çekilmek istendi.

**Anahtar Kelimeler:** Büyüme geriliği; beslenme ve metabolik hastalıklar; aminoasid metabolizması bozukluğu hastalıkları

**ABSTRACT** Lysinuric protein intolerance is a rare metabolic disease due to mutation on SLC7A7 gene. The disorder is inherited in an autosomal recessive pattern. The fundamental defect is intestinal, renal and hepatic abnormality in the transport of basic aminoacids (lysine, arginine, ornithine). Avoidance from protein consumption, failure to thrive, hepatosplenomegaly and osteoporosis are the main clinical abnormalities. Pulmonary, renal, pancreatic and bone marrow complications can be seen. A three years old girl patient, who was admitted to hospital with the complaints of failure to thrive and loss of appetite and diagnosed as lysinuric protein intolerance is described here. Lysinuric protein intolerance should strike attention of pediatricians as a rare cause of failure to thrive.

**Key Words:** Failure to thrive; nutritional and metabolic diseases; amino acid metabolism, inborn errors

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008, 17:135-137**

Lizinürik protein intoleransı (LPİ) SLC7A7 geninde mutasyon sonucu oluşan ve otozomal resesif kalıtımla geçen nadir görülen bir hastalıktır. Sıklığı 60 binde 1 olarak bildirilmiştir. Bu hastalıktaki asıl patoloji lizin, arginin, ornitin gibi bazik aminoasitlerin, epitelyal hücrelerin bazolateral veya antiluminal membrandan geçişinde defekt olmasıdır. Çoğu kez aynı ailede birden fazla hasta olabilir.<sup>1,2</sup>

## OLGU SUNUMU

Üç yaşında kız hasta, aralarında üçüncü derece akraba evliliği olan anne ve babanın ikinci gebeliğinden ikinci canlı doğumu olarak normal vajinal yolla miadında doğmuş. Bir aylık iken karın şişliği nedeniyle yapılan karın ult-

rasonografisi normal bulunmuş. Yedi aylıkken pnömoni nedeniyle 10 gün süreyle tedavi görmüş. Bir yaşından itibaren başlayan beslenme problemleri nedeni ile 2 yaşında hastaneye yatırılmış. Üç yaşında büyüme geriliği saptanan hastanın kistik fibröz ve çölyak hastalığı açısından yapılan testleri normal çıkmış. Beslenememe ve kilo alamama şikayetleri devam eden hasta hepatomegalisi ve laboratuvar değerlerinden LDH: 2785 U/L (150-500 U/L), Ferritin: 793 ng/ml (N: 7-140 ng/ml) yüksek saptanması nedeniyle ileri tetkik için Cerrahpaş Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na gönderilmişti. Fizik incelemesinde ağırlık: 9900 g (<3p), boy: 81 cm (<3p), baş çevresi: 47 cm (3p), genel durumu iyi, ön fontanel 2x1 cm, solunum ve kardiyovasküler sistem muayenesi normal bulunmuştu ve lenfadenopati yoktu. Karaciğer 4 cm, dalak 2 cm idi. Nöromotor gelişimi, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde hemogloblin: 11 g/dl, hemotokrit: %36, beyaz hücre sayısı: 7100 /mm<sup>3</sup>, trombosit: 287000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon: 4 mm/saat, ALT: 24 IU/L, AST: 50 IU/L, total protein: 5.2 g/dl, albumin: 2.9 g/dl, trigliserid: 44 mg/dl, kolesterol: 122 mg/dl, LDH: 3324 IU/L (N:150-500 IU/L), demir: 72 µg/dl, total demir bağlama kapasitesi (TDBK): 242 µg/dl (N: 240-450 µg/dl), ferritin: 1037 ng/ml (N:7-140 ng/ml), amonyak: 82 µg/dl (N: <40 µg/dl) idi. Ultrasonografisinde hepatosplenomegali dışında bir özellik yoktu. Kemik iliği incelemesi normal olarak değerlendirildi. İdrar aminoasit incelenmesinde lizin: 5603 µmol/L (N:10-46 µmol/L), ornitin: 57 µmol/L (N:0-7 µmol/L), arginin: 516 µmol/L (N: 0-9 µmol/L) olarak yüksek saptanan hastaya lizinürük protein intoleransı tanısı konuldu.

## TARTIŞMA

LPI sıklıkla hiperamonyemiye bağlı kusma atakları şeklinde kendini gösterir. Hastalığın en erken bulgusu proteinli gıdalardan kaçınmadır. İlk belirtiler süt çocukluğu döneminde görülebileceği gibi erişkin döneme kadar gizli kalabilir.<sup>3,4</sup> LPİ'li hastalar anne sütü aldıkları dönemde normal iken proteinli diyetle beslenmeye başlanıldığında kronik iştahsızlık, kusma gibi bulgular (postprandiyal hiperamonyemiye bağlı) ortaya çıkar. Bazen yüksek

proteinli gıdaların alımı sonucu şuur bulanıklığı ve koma hali oluşabilir.<sup>5</sup> Karaciğer ve dalak büyür. Vücut ağırlığı ve büyüme hızı azalır. Alopesi oluşabilir, deri altı yağ dokusu azalır. İshal ve malabsorbsiyon görülebilir.<sup>6</sup> Kemik matürasyonu geri kalır. İleri yaşlarda ataklar halinde psikiyatrik semptomlar görülebilir.<sup>3</sup> Olgumuz bir yaşında beslenme problemleri ve kilo alamama nedeni ile iki defa hastaneye yatırılmıştı. Üç yaşında iken ağırlığı 9900 g (<3p), boyu 81 cm (<3p), baş çevresi: 47 cm (3p) di. Ön fontanel 2x1 cm, karaciğer ve dalak büyüktü.

Hastaların büyük çoğunluğunda osteoporoz gelişir. Olguların üçte ikisinde küçük bir travmadan sonra kırık meydana gelir. Vertebralardaki kompresyon fraktürü deformitelere neden olur. Kırıklar 5 yaşından önce oluşur. Kalsiyum ve fosfor metabolizması normaldir, fakat osteoporozun göstergesi olarak idrarda hidroksiprolin atılımı artmıştır.<sup>7</sup> Lenste ilerleyici olmayan, belirti oluşturmayan bir opasite gelişir.<sup>8</sup> Pankreatik fibroz, akut veya kronik pankreatit oluşabilir.<sup>9</sup> Bu hastalık erişkin dönemde interstisyel akciğer hastalığı veya böbrek hastalığı şeklinde belirti verebilir.<sup>10</sup> İnterstisyel akciğer infiltrasyonu, alveoler proteinoz hastalığın ölüme yol açabilen en ciddi komplikasyonudur.<sup>11</sup> Bazı hastalarda Fankoni sendromu ve buna bağlı raşitizm; bazılarında proteinüri ve ilerleyici glomeruler-tübuler yetersizlik sonucu kronik böbrek yetersizliği oluşabilir.<sup>12,13</sup> Bazen bu hastalığa bağlı çocuklarda ve erişkinlerde mikronodüler siroz, aşırı yağlanma görülebilir.<sup>14</sup> Hastamızın akciğer, göz, kemik ve böbrek ile ilgili herhangi bir komplikasyonu bulunmamaktaydı. Bu durum hastanın yaşının henüz küçük olmasına bağlandı.

Lizin, arjinin ve ornitin plazma konsantrasyonu düşük veya normaldir. Ancak plazma sitrülilin konsantrasyonu belirgin olarak yüksektir. İdrar ile atılan lizin, ornitin ve arjinin düzeyinin yüksek olması tanı koydurucudur.<sup>2,3,6,15</sup>

Lizinürük protein intoleransında yemek sonrası hiperamonyemi oluşur. Açlıkta amonyak düzeyi normal iken yemek sonrası 500 µmol/l'e kadar yükselebilir. Hiperamonyeminin bir göstergesi olarak alanin ve glutamin konsantrasyonu yüksektir. Hi-

peramonyemi, uzun süreli açlık, infeksiyon veya fazla miktarda protein alımından sonra kalıcılık kazanabilir. Lizinürük protein intoleransında arginin veya ornitin infüzyonu hiperamonyemiye düzeltir. İlaveten sitrülün vermek tedavi başarısını artırır. Üre siklüsü için gerekli olan arginin ve ornitinin eksikliğinin hiperamonyemiye yol açtığı düşünülmektedir.<sup>16</sup> Tedavide protein alımı çocuklarda 1.5 g/kg erişkinde 0.5-0.7 g/kg olacak şekilde sınırlanmalıdır. Oral arginin ve ornitin az absorbe edildiği için ishale neden olabilir. Sitrüllin nötral bir aminoasittir. Oral yoldan alındığında farklı taşınma sistemleri ile absorbe edilir ve hücre içinde ornitin ve arjinine dönüşebilir. Sitrüllin 2.5-8.5 g/gün 3 doza bölünmüş şekilde yemek zamanlarında alınır.<sup>17</sup> Düşük proteinli diyet ve sitrüllin replasmanı ile üre siklusu ve protein intoleransı düzelmesine rağmen lizin eksikliğine bağlı oluşan çoklu sistem bulguları düzelmemektedir.<sup>18</sup> Hiperamonyemi krizlerinde protein alımı tamamen durdurulur. Enerji intravenöz olarak glukoz ile sağlanır. Arjinin, ornitin ve sitrüllin infüzyonu başlanır.<sup>19</sup> Karnitin sentezi için

lizin gereklidir. LPİ hastalarda lizin eksikliğine ve protein alımının kısıtlanmasına bağlı karnitin eksikliği oluşabilir.<sup>12</sup> Lizin intravenöz yoldan verilebilir. Oral yoldan tolere edilmesi zordur. N asetil sistein plazma lizin düzeyini yükselttiği için kullanılabilir.<sup>20</sup> Akciğer hastalığında yüksek doz steroid kullanılmalıdır. Renal komplikasyonda başarılı bir tedavi bildirilmemiştir.<sup>11,13</sup> Hastamızda protein alımı (1.5 g/kg) sınırlandırıldı. Sekonder karnitin eksikliği gelişebileceği düşüncesi ile karnitin 100 mg/kg dozunda başlandı.

Lizinürük protein intoleransında tanı idrar aminoasit incelemesi ile kolaylıkla konulabilmektedir. Önemli olan bu hastalığın büyüme geriliği yapan nedenler arasında akla gelebilmesidir. Doğumdan itibaren başlayan kusma ve ishal atakları, iyi beslenememe, proteinli gıdalardan kaçınma anamnezdeki önemli ipuçlarıdır. Açıklanamayan osteoporoz, LDH yüksekliği de dikkat çeken diğer klinik bulgulardır. Tanının erken konulması hastanın komplikasyonlardan korunması açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

- Palacin M, Borsani G, Sebastio G. The molecular bases of cystinuria and lysinuric protein intolerance. *Curr Opin Genet Dev* 2001;11: 328-35.
- Ulshen M. Malabsorbtive disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p.1165-7.
- Simell O, Perheentupa J, Rapola J, Visakorpi JK, Eskelin LE. Lysinuric protein intolerance. *Am J Med* 1975;59:229-40.
- Shaw PJ, Dale G, Bates D. Familial lysinuric protein intolerance presenting as coma in two adult siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:648-51.
- Moosa NV, Minal D, Rao AN, Kumar A. Recurrent stupor due to lysinuric protein intolerance. *Neurol India* 2005;53:333-4.
- Kekomaki M, Visakorpi JK, Perheentupa J, Saxen L. Familial protein intolerance with deficient transport of basic amino acids. An analysis of 10 patients. *Acta Paediatr Scand* 1967;56:617-30.
- Svedstrom E, Parto K, Martinen M, Virtama P, Simell O. Skeletal manifestations of lysinuric protein intolerance. A follow-up study of 29 patients. *Skeletal Radiol* 1993;22:11-6.
- Moschos M, Andreanos D. Lysinuria and changes in the crystalline lens. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1985;96:322-3.
- Parenti G, Sebastio G, Strisciuglio P, Incerti B, Pecoraro C, Terracciano L, et al. Lysinuric protein intolerance characterized by bone marrow abnormalities and severe clinical course. *J Pediatr* 1995;126:246-51.
- DiRocco M, Garibotto G, Rossi GA, Carusso U Taccone A, Picco P, et al. Role of haematological, pulmonary and renal complications in the long-term prognosis of patients with lysinuric protein intolerance. *Eur J Pediatr* 1993;152:437-40.
- Kerem E, Elpelg ON, Shalev RS, Rosenman E, Bar Ziv Y, Branski D. Lysinuric protein intolerance with chronic interstitial lung disease and pulmonary cholesterol granulomas at onset. *J Pediatr* 1993;123:275-8.
- Takada G, Goto A, Komatsu K, Goto R. Carnitine deficiency in lysinuric protein intolerance: lysine-sparing effect of carnitine. *Tohoku J Exp Med* 1987;153:331-4.
- Di Rocco M, Buoncompagni A, Gattorno M, Picco P, Vignola S, Borrone C. Complications of lysinuric protein intolerance must be treated with immunosuppressive drugs. *J Inher Metab Dis* 1998;21:675-6.
- McManus DT, Moore R, Hill CM, Rodgers C, Carson DJ, Love AH. Necropsy findings in lysinuric protein intolerance. *J Clin Pathol* 1996;49:345-7.
- Çoker M, Gökşen D, Büyükinan M, Şen T, Darcan Ş. Lizinürük protein intoleransı olan bir hastanın izlemi. *Türkiye Klinikleri Pediatr Bil* 2005;1:35-7.
- Rajantie J, Simell O, Perheentupa J. Lysinuric protein intolerance. Basolateral transport defect in renal tubuli. *J Clin Invest* 1981;67:1078-82.
- Simell O. Lysinuric protein intolerance and other cationic aminoacidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW & Valle D., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p.4933-56.
- Rajantie J, Simell O, Rapola J. Perheentupa, Lysinuric protein intolerance: a two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine. *J Pediatr*. 1980;97:927-32.
- Moosa NV, Minal D, Rao AN, Kumar A. Recurrent stupor due to lysinuric protein intolerance. *Neurol India* 2005;53:333-4.
- Rajantie J, Simell O, Perheentupa J. Oral administration of epsilon N-acetylyllysine and homocitrulline in lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 1983;102:388-90.