






Erişkin Dönemde Ortaya Çıkan Bir Sitrülinemi Tip-2 Olgusu

A Case of Citrullinemia Type-2 Occurring in Adulthood

 Burçin DURMUŞ,^a
 Yaprak Özüm ÜNSAL,^a
 Pınar TAMER,^a
 Rifat Reha BİLGİN,^a
 Muhteşem GEDİZLİOĞLU^a

^aNöroloji Kliniği,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi,
İzmir, TÜRKİYE

Received: 12.08.2018
 Received in revised form: 18.10.2018
 Accepted: 19.10.2018
 Available online: 19.12.2018

Correspondence:
 Burçin DURMUŞ
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
 İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve
 Araştırma Merkezi,
 Nöroloji Kliniği, İzmir,
 TÜRKİYE/TURKEY
 bburcindas@gmail.com

ÖZET Üre döngüsü bozukluklarından biri olan sitrülinemi, aminoasit metabolizmasında etkin argininosüksinat sentetaz enziminin eksikliğine bağlı, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İnsidansı 1/100.000-1/230.000 arasında değişmektedir. Yenidoğan dönemindeki ağır hastalık tablosundan, çocukluk çağı ve erişkinde ortaya çıkan çok hafif bulgulara dek farklı klinik tablolara neden olur. Başvuru sırasındaki klinik bulgular genellikle spesifik değildir ve neonatal metabolik dekompanzasyondan, erişkinlerdeki ensefalopati formlarına kadar farklı şekillerde karşımıza çıkabilmektedir. Santral sinir sistemi hasarı ve ensefalopatinin oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yüksek serum amonyak konsantrasyonu ve astrositlerde glutamin birikiminin ensefalopatinin esas nedeni olduğu düşünülmektedir. İlk kez 1962 yılında Mc Murray ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Hastalık 9. kromozomdaki *ASS1* ve *SLC25A13* genlerinin mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, ensefalopati tablosu ile başvuran erişkin tipi bir sitrülinemi olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; status epileptikus; hiperamonyemi; sitrülinemi

ABSTRACT Citrullinemia, one of the urea cycle disorders, is an autosomal recessive disease caused by deficiency of arginine succinate synthetase enzyme in amino acid metabolism. Incidence of the disease is 1/100.000-1/230.000. It represents different clinical manifestations ranging from severe illness in newborn period to very mild findings in childhood and adult. Patients' first findings are usually non-specific and may range widely, such as neonatal metabolic decompensation and adult-onset form of encephalopathy. Central nervous system damage and the mechanisms of encephalopathy are not fully understood. High concentrations of ammonia and intracerebral glutamine accumulation in astrocytes are considered to be the main causes of encephalopathy. It was first described in 1962 by Mc Murray and his friends. The disease is caused by the *ASS1* and *SLC25A13* gene mutations in the 9th chromosome. In this report, we present an adult case of citrullinemia presenting with encephalopathy.

Keywords: Epilepsy; status epilepticus; hyperammonemia; citrullinemia

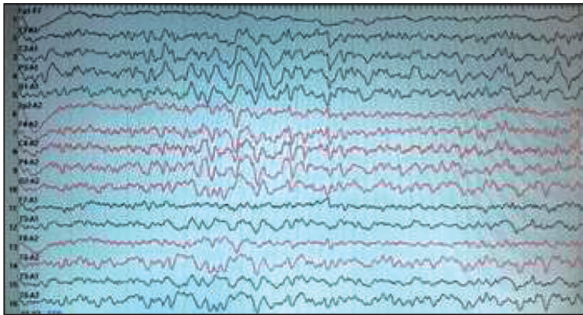
Üre döngüsü bozukluklarından biri olan sitrülinemi, aminoasit metabolizmasında etkin argininosüksinat sentetaz (ASS) enziminin eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, insidansı 1/100.000-1/230.000 arasında değişmektedir.¹ Yenidoğan dönemindeki ölümcül hastalık tablosundan çocukluk çağı ve erişkinlerdeki hafif bulgulara kadar değişen farklı klinik tablolara karşımıza çıkmaktadır.² Tip-2 sitrülinemi; otozomal resesif geçişli, ASS enzim eksikliğine bağlı gelişen erişkin başlangıçlı bir üre siklus defektidir. Klinik tabloya bilinç bulanıklığı, sersemlik, uykuya eğilim, epileptik nöbetler hâkimdir. Erişkin tip genellikle

yaş aralığı 20-65 yıl olanlarda ortaya çıkabilmektedir. Karaciğer yetmezliği olmaksızın plazmada artmış amonyak ve sitrülün düzeyi ile karakterizedir. Ağır ensefalopati olmayan hastalarda semptomların diyet uygulamaları ile gerilediği bilinmektedir. Ancak, karaciğer nakli ile tedavi edilebilen hasta örnekleri de vardır.³

Bu çalışmada, ensefalopati tablosu ile başvuran erişkin tipi bir sitrülünemi olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

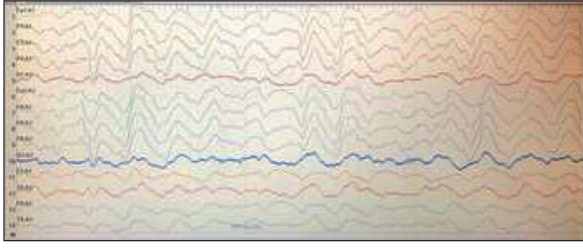
OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşındaki erkek olgu, 04 Mayıs 2017 tarihinde bilinç kaybı, kasılmalar ve daha sonra ortaya çıkan ajitasyon hâli nedeni ile hastanemizin acil servisine getirildi. Epilepsi nöbeti geçirmiş olabileceği düşüncesiyle rutin kan ve idrar incelemeleri, beyin-omurilik sıvısı tetkiki yapıldı, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme yöntemiyle değerlendirildi. Bu incelemelerin sonuçları normal sınırlar içinde saptandı. Elektroensefalografi (EEG)'de; sık, düzensiz diken-yavaş dalga komplekslerinin jeneralize paroksizmler hâlinde ortaya çıktığı, bu aşamada olguya karbamazepin (400 mg/gün) başlandığı öğrenildi (Resim 1). Yakınları yaklaşık olarak iki yıldır, dönem dönem olguda konfüzyonel tablonun eşlik ettiğini, spontan başlayıp sonlanan, mesleğini yapabileceği kapasitesinde düşmeye neden olan dalgalı seyirli davranış kusurlarının oluştuğunu bildirmekte idi. Soygeçmişinde güncel sorunuyla ilişkili bir özellik saptanmadı. 09 Mayıs 2017 tarihinde bilinç kusuru belirginleşen olguda yeni bir EEG kaydı yapıldı. Tüm inceleme süresince

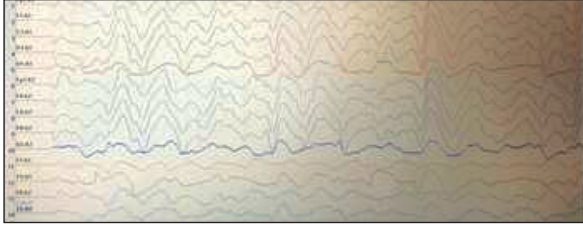


RESİM 1: Jeneralize paroksizmler hâlinde ortaya çıkan sık, düzensiz diken-yavaş dalga kompleksleri.

yaklaşık olarak 2-2,5/sec frekanslı düzensiz yavaş dalga komplekslerinin neredeyse ara vermeksizin jeneralize paroksizmler hâlinde ortaya çıktığı izlendi. Klinik özellikler ve EEG bulgularının non-konvülsif status epileptikus (NKSE) tablosu ile uyumlu olduğu düşünüldü (Resim 2). Bu aşamada olgu jeneralize tonik klonik kasılmalarla karakterize bir epilepsi nöbeti daha geçirdi. Parenteral olarak uygulanan fenitoin tedavisinin ardından, antiepileptik tedavinin yine fenitoin (300 mg/g) ile sürdürülmesine karar verildi. 10 Mayıs 2017 tarihinde yapılan EEG kaydında organizasyon bozukluğu izlendi. Nörolojik muayenede nistagmus ve ataksi saptanması, karaciğer transaminaz enzimlerinin yükselmesi ve fenitoin serum düzeyinin 27,7 (N:10-20 mikrogram/mL) yüksek bulunması nedeni ile bu antiepileptik dozu azaltıldı. Olgu 15 Temmuz 2017 tarihinde kendi isteğiyle taburcu edildi. 28 Mayıs 2017 tarihinde oluşan bilinç kusuru, konuşma bozukluğu ve anlamsız davranışlar nedeni ile acil servise getirilen olgu, stupor hâlinde idi. Nörolojik muayenede lokalizasyon kanıtı saptanmadı. Epilepsi nöbeti geçirmiş olabileceği düşüncesiyle ampirik olarak uygulanan parenteral fenitoin tedavisini izleyerek bilincinin açıldığı, işbirliği yapılabilirdiği, yer ve zaman oryantasyonunun doğal olduğu saptandı; servisimize yatırılma önerisini kabul etmeyerek kendi isteğiyle acil polikliniğimizden taburcu edildi. 02 Haziran 2017 tarihinde uyku hâli, dengesizlik ve ellerindeki titremeler nedeni ile polikliniğimizde değerlendirilen olgunun EEG kaydında NKSE tanımıyla uyumlu özellikler saptanarak servisimizde yatırılarak izlenmeye başlandı. Antiepileptik tedavi eşliğinde uyuklama eğilimi gerileyen olguya, klinik özelliklerindeki günlük değişimler nedeni ile 07 Haziran 2017 tarihinde bir EEG kaydı daha yapıldı ve NKSE ile uyumlu elektrofizyolojik bulguların sebat ettiği gözlemlendi (Resim 3). Fenitoin ve fenobarbital ile sürdürülmekte olan antiepileptik tedavinin yanı sıra; parenteral olarak levitirasetam uygulandı; bilinç kusurunun belirgin olarak düzeldiği saptanarak çoğul antiepileptik tedavi ile taburcu edildi. 17 Haziran 2017 tarihinde uykuya eğilimli olduğu, işbirliği yapılamadığından acil polikliniğimize getirilen olgunun tedaviye karşı gös-



RESİM 2: Nonkonvülfif status epileptikus EEG'si.



RESİM 3: Nonkonvülfif status epileptikus EEG'si.

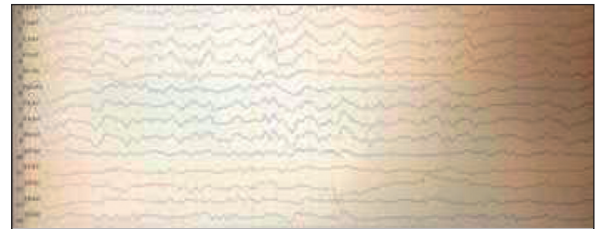
terdiği ilgisizlik nedeni ile antiepileptik ilaçların düzenli olarak kullanılabilmesi ve bilinç düzeyindeki değişimlerin takip edilebilmesi amacıyla servisimize yatırılmasına karar verildi. 19 Haziran 2017 tarihindeki EEG kaydında temel aktivitenin yaygın olarak yavaşladığı dikkati çekti. Bilinç düzeyindeki dönemsel değişimler; ateş yüksekliği ve meninks irritasyon kanıtlarının olmayışı, EEG'de yaygın yavaşlama bulgularının saptanması, öncelikle subakut seyirli olası otoimmün ensefalit tablosunun varlığını düşündürerek, metilprednizolon (500 mg/g parenteral olarak) uygulanmaya başlandı. On gün süren tedavinin ikinci gününde bilinci açılan, iş birliği yapılabilen, yer ve zaman oryantasyonu düzelen olguda bu değişimle ilişkili olabilecek diğer olasılıklar tartışıldı. Bir malign sürecin ortaya konabilmesi amacıyla ek tetkikler yapıldı: Karsino embriyonik antijen, CA15.3, CA19.9, prostat spesifik antijen değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu saptandı. Bilgisayarlı batın tomografisinde hepatomegali bulguları dışında bir özellik yoktu. 28 Haziran 2017 tarihindeki EEG'de, temel aktivitede saptanan delta ve teta dalgalarının yanı sıra zaman zaman trifazik özellikte dalga formlarının ortaya çıktığı dikkati çekti (Resim 4). Bu aşamada olgu yakınlarıyla yeniden görüşüldü. Yaklaşık olarak iki yıldır sürüp gelen ve bazılarını servisimizde izlediğimiz bilinç kusuru ve konfüz-

yon hâlinin özellikle proteinden zengin öğünleri izleyerek ortaya çıktığı öğrenildi. Kan amonyak düzeyi 485 mmol/L (N: 16-60 mmol/L) bulundu. 29 Haziran 2017 tarihinde olası hepatik ensefalopati tanısıyla gastrik motiliteyi artırma amacıyla tıbbi tedavi uygulanan olguda; üst gastrointestinal sistem endoskopik yöntemle incelendi, portal Doppler ultrasonografi yapıldı; karaciğer sirozunu destekleyen bir bulgu saptanmadı. Nonsirotik zeminde gelişebilecek portal hipertansiyon olasılığı saklı kalmak üzere, öncelikle hiperamonyeminin ayırıcı tanısına yönelmek gerektiği düşüncesiyle yapılan incelemelerde; plazma sitrulin düzeyi 275 mmol/L (Erişkin için N: 8-50 mmol/L) bulundu. Olguya, sitrulinemi Tip 2 olası tanısı ile MCT-oil ve L-arjinin replasmanının yanı sıra, protein içeriği düşük diyet uygulandı. Daha sonra, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik SUAM Genetik Laboratuvarı'nda yapılan *SLC25A13* gen sekansı çalışmasıyla, homozigot patojenik varyasyon bulunduğu saptandı. Aile bireyleri hastalık hakkında bilgilendirilerek, genetik çalışmaların yapılabileceği kurumlara yönlendirildi. Hâlen anılan tedavi ve diyet kısıtlaması ile izlenen olguda, bir yıldır olağan kontrol muayeneleri dışında hastanemize başvurmasını gerektiren yeni bir sorun oluşmadı.

TARTIŞMA

Sitrülinemi; oldukça nadir görülen, otozomal resesif bir üre metabolizması bozukluğudur. İlk kez 1962 yılında Mc Murray ve ark. tarafından tanımlanmıştır.⁴ Hastalık 9.kromozomdaki *ASS1* ve *SLC25A13* genlerinin mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır.⁵

Başlangıç yaşına göre neonatal, infantil ve erişkin dönemlerinde üç klinik formda görülmektedir.



RESİM 4: Trifazik dalgalar.

Saheki ve ark., hastaları enzim anormalliklerine göre Tip-1 (enzimin kinetik anomalisi), Tip-2 (azalmış enzim düzeyi) ve Tip-3 (ölçülemeyen/aşırı düşük enzim düzeyi) olmak üzere sınıflandırmışlardır.⁶⁻⁸ Tip 1 ve 3'teki enzim anormallikleri sitrülüneminin neonatal ve infantil formları ile birlikte iken, Tip-2'deki anormallik erişkin başlangıçlı formla ilişkilidir.

Neonatal formda doğumu izleyen ilk saatlerde veya ilk birkaç günde progresif nörolojik defisitler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle klinik tablo neonatal sepsis veya iskemik ensefalopati ile karışabilmektedir. Süt çocuğu ve büyük çocuklarda ise tekrarlayan kusma, ataksi, irritabilite, ajitasyon, konfüzyon gibi akut hiperamonyemi belirtileri izlenmektedir. Erişkin başlangıçlı formda klinik tablo; ani bilinç değişiklikleri, huzursuzluk, davranış değişiklikleri ve ensefalopati tablosu ile karakterizedir. Semptomların enfeksiyonların seyri sırasında, cerrahi işlemlerden ve alkol alımından sonra ortaya çıktığı izlenmiştir.⁹ Tanı, enzimatik defekte bağlı olarak önce plazma ve idrar aminoasit analizi, daha sonra karaciğer örnekleri ve kültür fibroblastlarda enzim aktivitesi çalışmaları ve/veya mutasyon analizleri ile konmaktadır. Hiperozmolarite ve respiratuar alkaloz bulgularının yanı sıra, kan sitrülün düzeyi ile idrar orotik asit düzeyinin yükseldiği saptanmaktadır. Akut atakta düşük serum arjinin düzeyi, yüksek serum glutamin, alanin ve lizin düzeyleri saptanmaktadır.^{6,10}

Acil servisimize birçok kez getirilen, bir süre polikliniğimizde izlenen ve birkaç kez servisimizde yatırılarak incelenen olgunun öncelikli sorunu, dönemsel konfüzyon hâlidir. Bununla birlikte acil polikliniğimize bir epilepsi nöbetinin ardından getirilmiş, böylece başlayan izlem sürecinde dönemsel nitelikli bilinç bozuklukları ve diğer yakınmalarının diyetle ilişkisi ortaya konabilmiştir. Literatürle benzer şekilde, epilepsi nöbetleri geçiren geç başlangıçlı hastalar bulunmaktadır. Bu hastalara başlangıçta epilepsi tanısı konmuş, nöroloji klinikleri tarafından takip edilmiş, izlem sürecinde ayırıcı tanı yeniden gözden geçirilerek Tip-2 sitrülünemi tanısına ulaşılmıştır. Nöbet benzeri tablo- larla başvuran hastaların yanı sıra, daha genç yaşta

davranış bozuklukları ile ortaya çıkan ve uzun süre depresyon, psikoz gibi tanılarla takip edilen hastaların da mevcut olduğu görülmektedir.¹¹ Bu hastaların varlığı Tip-2 sitrülüneminin geniş bir klinik bulgu yelpazesine sahip olduğuna, hastaların özenle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Sunduğumuz örnekte, yaklaşık olarak iki ay süren izlem ve inceleme süreci, olgunun kişilik özellikleri ve rahatsızlığına karşın çalışmak zorunda oluşu gibi nedenlerle kesintiye uğramış, tanıya yönelik olarak bütüncül yorumlar yapabilmek mümkün olamamıştır. Olgunun değerlendirilmesi sürecinde, konvansiyonel bir yöntem olarak EEG öne çıkmaktadır. Birçok kez EEG kaydı yapılmış; epileptiform deşarjların varlığının yanı sıra, bilinç kusuruna eşlik eden karakteristik elektrofizyolojik değişimlerle NKSE gelişimi kanıtlanmıştır. Yine EEG kayıtlarıyla, konfüzyonel dönemlerin farklı elektrofizyolojik değişimlerle birlikte olabileceği, zemin ritmindeki belirgin yavaşlamanın, trifazik formdaki yavaş dalgaların varlığında metabolik bir ensefalopatiyle ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Bu olguda, tanıya yönelik ilk belirteç EEG'de trifazik dalgaların saptanmasıdır. Böylece hiperamonyemi varlığı ortaya konmuş, yapılan bir dizi inceleme ile kan ve idrarda saptanan yüksek sitrülün düzeyleri klinik bulgularla ilişkilendirilerek tanıya ulaşılmıştır. Literatürde de sitrülünemi tanısı konmuş hastaların EEG'lerinde olgumuzda olduğu gibi diffüz yavaş dalgalar, trifazik dalgalar, NKSE ile uyumlu patolojik bulgular saptanmıştır. Patolojik EEG bulguları tedaviden sonra da devam edebilmektedir.¹² Olgumuzda; serum arjinin, glutamin, alanin ve lizin düzeylerinin olağan oluşu, serum örneklerinin akut atak sırasında gönderilmemiş olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Teşekkür

Olgumuzun genetik araştırmasını yapan Tıbbi Genetik Uzmanı Uzm. Dr. Taha Reşid Özdemir'e ve SBÜ Tepecik SUAM Genetik Laboratuvarı'nın diğer çalışanlarına teşekkür ederiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Burçin Durmuş, Rifat Reha Bilgin; **Tasarım:** Burçin Durmuş, Rifat Reha Bilgin, Yaprak Özüm Ünsal; **Denetleme/Danışmanlık:** Rifat Reha Bilgin, Muhteşem Gedizoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Burçin Durmuş, Yaprak Özüm Ünsal, Pınar Tamer; **Analiz ve/veya Yorum:** Burçin Durmuş, Rifat Reha Bilgin, Muhteşem Gedizoğlu; **Kaynak Taraması:** Burçin Durmuş, Yaprak Özüm Ünsal, Pınar Tamer; **Makalenin Yazımı:** Burçin Durmuş, Yaprak Özüm Ünsal; **Eleştirel İnceleme:** Rifat Reha Bilgin; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Burçin Durmuş; **Malzemeler:** Burçin Durmuş, Pınar Tamer.

KAYNAKLAR

1. Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 1991;39(2):228-9.
2. Rezvani I, Auerbach VH. Urea cycle and hyperammonemia. In: Berhman R, Kliegman R, Jenson H, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p.367-72.
3. Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999;22(2):159-63.
4. Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW. Long-term survival of patients with argininosuccinate synthetase deficiency. *J Pediatr* 1995;127(6):929-35.
5. Tokatli A, Coşkun T, Ozalp I. Citrullinemia. Clinical experience with 23 cases. *Turk J Pediatr* 1998;40(2):185-93.
6. Walser M. Urea cycle disorders and other hereditary hyperammonemic syndromes. In: Stanbury JB, Whyngaarden JB, Frederickson DS, Goldstein SI, Brown MS, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1985. p.419-20.
7. Saheki T, Kobayashi K, Inoue I. Hereditary disorders of the urea cycle in man: biochemical and molecular approaches. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1987;108:21-68.
8. Majoie CB, Mourmans JM, Akkerman EM, Duran M, Poll-The BT. Neonatal citrullinemia: comparison of conventional MR, diffusion-weighted, and diffusion tensor findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(1):32-5.
9. Albayram S, Murphy KJ, Gailloud P, Moghekar A, Brunberg JA. CT findings in the infantile form of citrullinemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(2):334-6.
10. Wayenberg JL, Vermeylen D, Gerlo E, Pardou A. Increased intracranial pressure in a neonate with citrullinaemie. *Eur J Pediatr* 1992;151(2):132-3.
11. Aybuke-Sari S, Ozatalay E. A case of type II citrullinemia misdiagnosed as conversion disorder. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2017;30:364-7.
12. Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, Ikegami T, Hashikura Y, Kawasaki S, et al. Type II (adult onset) citrullinaemia: clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(5):663-70.