

Epileptik Nöbetlerle Prezante Olan ve Geç Tanı Konulan Bir Homosistinüri Vakası

Aycan ÜNALP *, Nur ARSLAN **, Nedret URAN *

ÖZET

Homosistinüri metionin metabolizmasında rol oynayan enzimlerin defektine bağlı, birden fazla sistem tutulumuyla seyreden herediter geçişli bir hastalıktır. Bu yazıda 9 yaşındaki erkek çocuğu olan hastamız parsiyel epilepsi tanısıyla 2 yıldır izlenmekteydi. Lens dislokasyonu nedeniyle opere edildiği öğrenilen hastanın serum homosistein düzeyi yüksek olarak saptandı. Nitroprusid testi pozitif, idrar ve kan metionin düzeyleri artmış olarak bulunan vakaya homosistinüri tanısı konuldu. Epilepsiye eşlik eden diğer sistem bulgularının olduğu vakalarda nörometabolik hastalıkların düşünülmesinin erken tanı ve tedavi açısından önemi vurgulanmak istendi.

Anahtar kelimeler: Homosistinüri, epilepsi, çocuk

Düşünen Adam; 2007, 20(2):119-122

ABSTRACT

A Case of Late-Diagnosed Homocystinuria Presenting with Epileptic Seizures

Homocystinuria is an inherited disorder which affects multiple organ systems due to enzyme deficiencies involved in methionine metabolism. This study investigates a 9-year-old boy who had initially been followed up with partial epilepsy diagnosis for 2 years. The patient who had been operated for lens dislocation had elevated serum homocysteine concentrations. Homocystinuria was diagnosed in this patient since his urine metabolic screening was positive for cyanide nitroprusside test, and he had elevated blood and urine methionine concentrations. This study aims to emphasize the importance, in terms of early diagnosis and treatment, of considering neurometabolic disorders in the differential diagnoses of epilepsy, particularly when seizures are accompanied by other system findings.

Key words: Homocystinuria, epilepsy, child

GİRİŞ

Nörometabolik hastalıklar çok değişik klinik ve patolojik görünümle karşımıza çıkabilir. Bu hastalıkların nörolojik bulguları genellikle zekâ geriliği ve epilepsi şeklindedir (1). İlk kez 1962 yılında Field ve ark. tarafından tanımlanan ho-

mosistinüri, metionin metabolizması bozukluğuna bağlı, herediter geçişli bir hastalıktır. Homosistinüri hastalarda zekâ geriliği, tipik yüz görünümü, gözle ilgili sorunlar, iskelet anomalileri, osteoporoz ve tromboembolik komplikasyonlar görülür (2). Bu makalede, nöbetle gelen ve homosistinüri tanısı konulan 9 yaşında bir er-

* Behcet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Uzm., ** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı, Metabolizma Ünitesi, Doç. Dr.

kek çocuğu sunulmuş ve nöbetlere diğer sistem bulguları da eşlik ediyorsa nörometabolik hastalık olasılığının akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır.

VAKA SUNUMU

9 yaşında erkek hasta, 2 yıl önce başlayan ve uykuda olan, sağ kol-bacak ve ağza lokalize, klinik tarzda, 10 dakika süren nöbet yakınmasıyla getirildi. Özgeçmişinden yürümeye 3, konuşmaya 5 yaşında başladığı ve 7 yaşında lens sublukasyonu için operasyon geçirdiği öğrenildi. Daha önce yapılan tetkiklerinde, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) normal, elektroensefalografi (EEG)'de aralıklı olarak sol hemisferde beliren (santralde belirgin) keskin dalga bulgusu saptanmıştı. Parsiyel epilepsi tanısı konularak okskarbazepin tedavisi alan hastanın yaklaşık 6 ay aralıklarla nöbetleri olmaktadır. Anne-baba arasında akrabalık mevcuttu ve ailesinde nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Başvuru sırasında yapılan fizik incelemede ağırlığı 50-75 persentilde, boyu 75-90 persentilde olan hastanın mental retardasyonu mevcuttu, lens değişiklikleri saptandı. Bu öykü ve fizik inceleme özellikleri ile hastanın homosistinüri olabileceği düşünülerek serum homosistein ve idrarda sodyum ve siyanid nitroprusid testi istendi. Tekrarlanan EEG'de sol hemisfer temporoparietal bölgesinde epileptiform bir foküsün varlığı saptandı. Bu arada okul başarısı düşük olan vakada mental retardasyon saptanarak özel eğitim önerildi. Serum homosistein düzeyi 261 (N:5-15) µmol/L, metionin 89.20 µmol/L (N:7-47) orta derecede artmış, idrar metionini 126.30 µmol/L (N:16-114) ve idrarda sodyum ve siyanid nitroprusid testi pozitif bulundu. Hastaya klinik ve laboratuvar bulgularıyla klasik homosistinüri tanısı konularak, metionin ve homosisteinden fakir diyet, folik asit (2 mg/gün) ve sistationin sentaz enzimi-

nin kofaktörü olan B₆ vitamini (1.000 mg/gün) tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Homosistinüri 1/100.000-200.000 sıklığında görülen, otozomal resesif geçişli, multisistemik bir metabolik hastalıktır. Başlıca bulguları birçok organlarda arteriyel ve venöz trombozlar, miyopi ve lens dislokasyonudur. Mental retardasyon tedavi edilmediği takdirde ilerleyicidir. İnce, uzun marfanoid görünüm, pektus karinatum ve pektus ekskavatum, skolyoz, osteoporoz, psikiyatrik hastalıklar sıktır⁽³⁾. En az 3 enzim eksikliği homosistinüriye yol açmaktadır; bunlar sistationin sentaz (CBS), N-metil-tetrahidrofolat redüktaz ve N-metiltetrahidrofolat-homosistein metiltransferaz eksikliğidir. CBS eksikliği en sık rastlanan tipidir. Tedavide düşük metioninli diyet, B6 vitamini ve betain kullanılmaktadır⁽²⁾.

Homosistinüri hastalarının % 20'sinde konvulzyonlar görülür⁽³⁾. Hastalarda farklı tipte epileptik nöbetler ortaya çıkabilir. Buoni ve ark. sentrotemporal dikenlerle birlikte atipik benign çocukluk çağı epilepsisi (BECTS) ile homosistinürinin ilişkili olduğu, sınır düzeyde zekâyaya sahip, dış görünüş olarak sağlıklı 3 çocuk vaka söylemiştir; bunlardan ikisinde zor kontrol edilen nöbetler saptanmıştır. Diğer hastada ise, EEG ile BECTS bulguları saptanmış, ancak klinik bulgu tespit edilememiştir. Bu hastaların metabolik değerlendirmeleri yapıncaya kadar yıllarca homosistinüri tanısı alamadığı belirtilmiştir⁽⁴⁾. Cogan ve ark. ise, metilmalonik asidüri ve homosistinüride epileptiform göz hareketleri tanımlamıştır. Tanımladıkları 2 hastanın birinde epileptiform göz ve gözkapağı hareketlerinin hastalığın major bulgusu olarak ortaya çıktığını, diğer bir hastada ise, gözkapağı hareketlerinin epileptik deşarjlara eşlik ettiğini saptamışlardır⁽⁵⁾.

Homosistinürinin trombotik komplikasyonları da farklı nörolojik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir. Özellikle sinüs trombozlarında tedaviye dirençli parsiyel veya generalize nöbetler ortaya çıkabilir (6,7). Semptomlar, etkilenen damarın lokalizasyonuna, damarın büyüklüğüne ve hastanın yaşına göre değişiklik gösterir. Vakaların % 60-70'i akut hemipleji ile başvurur. Gökçe ve ark., otitis media sırasında jeneralize konvulsiyon ve bilinç kaybı ile hastaneye getirilen 13 yaşında bir erkek vakanın beyin BT'sinde sol parietal hematoma, manyetik rezonans incelemesinde ise, sol transvers-sigmoid sinüs trombozu ve sol temporalde akut hemorajik venöz infarkt saptadılar. Hastanın babasında bacaklarında derin ven trombozu öyküsü mevcuttu. Homosistein düzeyi yüksek, protein S ve C düzeyleri düşük olan hastada protein S eksikliği ile birlikte, metilentetrahidrofolat enziminde homozigot mutasyon saptandığını söylediler (8). Bu hastalarda tanının konulması antitrombotik tedavinin erken dönemde başlanabilmesi için büyük önem taşımaktadır. Birden çok etmen birlikteliği tromboza yol açabileceğinden geniş kapsamlı tetkikler yapılması önerilmektedir (9). Hastamızda da nöbetlerin tipi parsiyel epilepsi şeklindeydi ve tomografi ile tromboembolik bulguların olmadığı gösterildi.

Homosistinüride lens subluksasyonu ve glokom görülebilir ve bu hastalar genel anestezi altında tromboembolik komplikasyonlara yatkındır. Ayrıca, hiperinsülinemi ve hipoglisemik konvülsiyonlar da sık görülür. Işık ve ark. lens subluksasyonu nedeniyle opere edilen 2 homosistinüri olgusuna oküler cerrahi sırasında uygulanan anestetik yaklaşımları söyledi. Bu hastalarda perioperatif tromboemboliyi önlemede kan metiyonin ve homosistein seviyeleri diyet ile kontrol altına alınmalıdır (10). Güvenli anestezi idamesi için, operasyon öncesi asetilsalisilik asid veya dipiridamol ile tedavi, perioperatif dö-

nemde glikoz veya düşük moleküler ağırlıklı dekstran ile yeterli sıvı tedavisi yanında arteriyel kan basıncının korunması gerekir. İntraoperatif dönemde de postoperatif homosistein düzeyini arttıracığından N₂O kullanımından kaçınılması, normal kalp atım hacminin korunması önemlidir. Ayrıca, venöz stazı önlemek için hastaya perioperatif elastik çorap giydirilip, mümkün olan en kısa zamanda yürütmesi sağlanabilir (11,12).

Epileptik nöbetlere ek olarak, başka nörolojik bulguların olması homosistinüri tanısı için yol gösterici olabilir. Bir vaka sunumunda, epilepsi, zeka geriliği ve periferik nöropati bulguları olan 15 yaşındaki erkek hastada otopside 5.10 metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliğine bağlı homosistinüri saptandığı rapor edilmiştir. Bu hastada, periferik nöropati gelişmesinin nedeni olarak folik asit eksikliği gösterilmiş ve bu tür komplikasyonların gelişmesini önlemek için hastalığın erken tanı ve tedavisinin önemi vurgulanmıştır (13).

Sonuç, olarak homosistinüri çeşitli nöbet tipleri, mental retardasyon ve diğer sistemlerin bulguları ile karşımıza çıkabilir. Epilepsi bulgularına, mental retardasyon ve tipik fenotipik özelliklerin eşlik ettiği vakalarda homosistein düzeyinin ölçülmesi hastalığın tanısının konulması için ilk adımı oluşturacaktır. Erken tanı konularak diyet ve B₆ vitamini tedavisi başlanması, komplikasyon gelişimini önleyerek hastalığın mortalite ve morbiditesine olumlu katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pulariani TD, Geladze NM, Khachapuridze NS et al: Peculiarities of epileptic syndrome in children with metabolic disorders of nervous system. Georgian Med News 128:62-66, 2005.
2. Mudd SH, Levy HL, Kraus JP: Disorders of transsulfuration. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (Eds), The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th ed), McGraw Hill Company, p. 2007-

- 2056, 2001.
3. Rezvani I, Rosenblatt DS: Methionine. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds), Textbook of Pediatrics (17th ed), Saunders Company, Philadelphia, p. 405-407, 2004.
 4. Buoni S, Di Bartolo RM, Montinelli M, et al: Atypical BECTS and homocystinuria. Neurology 61:1129-1131, 2003.
 5. Cogan DG, Schulman J, Porter RJ, et al: Epileptiform ocular movements with methylmalonic aciduria and homocystinuria. Am J Ophthalmol 90:251-253, 1980.
 6. Buoni S, Molinelli M, Mariottini A, et al: Homocystinuria with transverse sinus thrombosis. J Child Neurol 16:688-690, 2001.
 7. Panthawasit J, Boonyawat B, Boonyavarakul A, et al: Homocystinuria in Thai patient--Phramongkutklo Hospital experience. J Med Assoc Thai 88:257-262, 2003.
 8. Gökçe M, Tatlı B, Aydın N ve ark: Türk Pediatri Arşivi 40:46-49, 2005.
 9. Abram HS: Vascular diseases. David RB (ed), Child and Adolescent Neurology. St Louis, Mosby p. 1533-1537, 1998.
 10. Işık B, Arslan M, Çekmen N: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 13:51-55, 2004.
 11. Aydın N, Uzman S, Gür EK, ve ark: Homosistinürlü Hastada Genel Anestezi: Olgu Sunumu. Haseki Tıp Bülteni 3:187-190, 2005.
 12. Erçelen Ö, Karakelle N, Çelebioğlu B ve ark: A 7 year old girl with homocystinuria is presented in this report she required general anesthesia for bilateral subluxed lenses. Türkiye Klinikleri J Med Sci 15:357-358, 1995.
 13. Nishimura M, Yoshino K, Tomita Y, et al: Central and peripheral nervous system pathology of homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Pediatr Neurol 1:375-378, 1993.