

HOMOSİSTİNÜRİ : ÜÇ OLGU NEDENİYLE METİONİN METABOLİZMASI

Tomris Türmen*

Memnune Yüksel**

Gönül Öcal***

Homosistinüri, zekâ geriliği, iskelet bozuklukları, lens düşüklüğü ve deri belirtileri gösteren esansiyel sülfürlü bir aminoasid olan metioninin doğuştan metabolizma defekti sonucu oluşur. 1962 - 1963 yılında Carson ve Neill İrlanda'dan (1,2), Gerritsen ve Waisman (3) Amerika'dan ilk kez bu metabolik defekti yayınlamışlardır. Fenilketonüriden sonra en sık rastlanan doğuştan metabolizma defektidir. Sıklığının yaklaşık 40.000 canlı doğumda bir olduğu bildirilmektedir (4).

OLGULAR

Kliniğimizde 1975 - 1977 yıllarında tanı konulup, tedavi edilen ve izlenen 3 homosistinürlü hastanın bulguları özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Homosistin normalde vücutta bulunmaz; Metioninin demetilasyona uğraması ile oluşur. Homosistein, sistationin sentetaz enzimi yardımı ile serinle birleşip, önce sistationin ve daha sonra da sistein ve sistine dönüşür. Temel defekt sistationin sentetaz enzim aktivitesindedir (5). Bu enzimin yokluğunda homosisteinden sistationin oluşması engellenir. Sistationin ise beyinin en önemli aminoasidlerinden biridir ve mental gelişmede, zekânın oluşmasında rol oynar.

Sistationin sentetaz enziminin yokluğunda metionin metabolizması duraklar, kanda homosistein birikir ve hızla idrarla okside olan bir formda, homosistin biçiminde organizmadan atılır. Bu hastalarda plâzmadaki homosistein ve metionin düzeyleri yüksek, sistin düzeyleri düşük, idrarda ise aşırı homosistin atımı bulunur.

Homosistinürlü hastalarda, sistationin sentetaz enzimindeki defektten başka,

* : A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Başasistanı

** : A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti

*** : A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Başasistanı

I. S.Ç. (Resim 1,2,3,4)	II. S.Ü. (Resim 5)	III. N.A. (Resim 6,7)
13 yaşında kız	18 aylık, erkek	8 yaşında, kız
Anne-baba kardeş çocukları	Anne babada akrabalık yok. I. olgunun dayısının oğlu.	Akrabalık yok.
Kumral, elâ gözlü	Sarı saç, mavi göz	Sarı saç, mavi gözlü
Motor-mental gelişme geriliği. Zekâ yaşı : 6 yaş. Dengesiz yürüme sık sık düşme. İnce hareketleri yapamama	Büyüme ve gelişme- de duraklama. Yürüyebilirken şimdi yürüyememe. Ekstremitelerde ince tremorlar.	Gelişme ve zekâ geriliği. Zekâ yaşı : 4 yaş. Gelişmesi yaşıtlarına göre % 10.
Lens aşağı sublükse iridodonesis var.	Optik atrofi, retinada pigment artması.	Bilateral lens sublüksasyonu. Gözlerde akıntı, iltihap.
Osteoporoz (şiddetli)	(Yok)	(Az)
Genu valgum (var)	(Yok)	(Yok)
İdrarda : Siyanid nitroprussid testi (++++)	(++++)	(++++)
Kanda aminoasid kromatografisi : orta kalınlıkta metionin bandı	Geniş metionin bandı	Orta kalınlıkta metionin bandı
B ₆ ya klinik yanıt orta	Klinik yanıt iyi	?



Resim 1 ve 2 : I. No. lu olgunun yüz görünümü (malar eritem)



Resim 3 ve 4 : I No. lu olgunun tipik vücut görünümü. Boy uzun, ekstremiteler uzun.

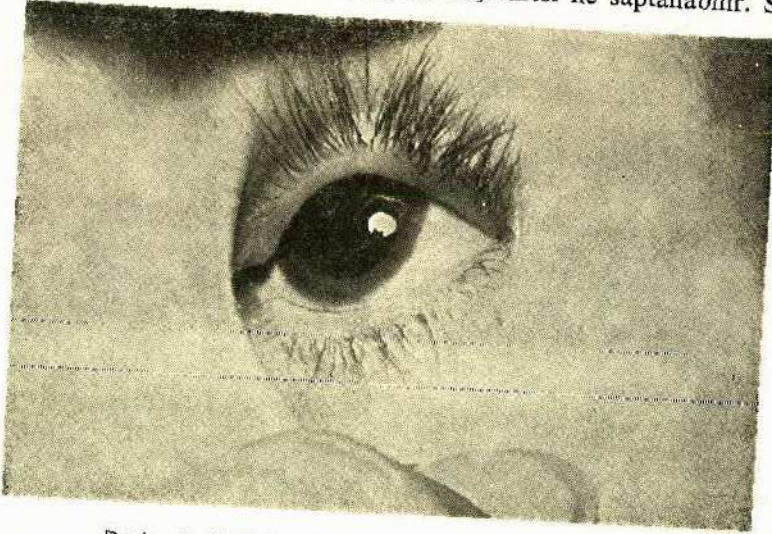


Resim 5. II No.lu olgunun görünümü



Resim 7. III No'lu olgunun vücut görünümü.

Vit. B₁₂'ye bağlı metiltetrahidrofolat metil transferaz eksikliği ve N. metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği de gösterilmiştir (7). Hastalardaki enzimatik defektin sistationin sentetaz yokluğuna, ya da eksikliğine mi, ya da remetilasyon bozukluğuna mı bağlı olduğu plâzma metionin düzeyinin ölçülmesi ile saptanabilir. Sistationin



Resim 6. III No'lu olguda lens subluksasyonu.

sentetaz eksikliğinde serum metionin düzeyleri yüksek, remetilasyon enzim bozukluklarında ise düşüktür.

Bu hastalarda değişik derecelerde zekâ geriliğine, konvülsiyonlara, EEG bozukluklarına sıklıkla rastlanmaktadır. Derileri açık renkli ve mavi gözlüdürler, saçlar genellikle açık renk, ince ve seyrek. Yanaklarındaki pençe pençe kırmızılık (malar flush) çok tipiktir. Yüz hatları kaba ve bakışları anlamsızdır. Ekstremitelerde livido retikularis tipiktir. İskelet sisteminde, osteoporoz, kolay kırılma, skoloz, kifoz, ön göğüs kafesi deformiteleri vardır. Boy ve ekstremiteler uzundur. El parmakları zor açılır, pes kavus, genu valgum sık görülür. Kalçada ekstansiyon fleksiyon zayıflığı sonucu gelişen, ayakları sürüyen bir yürüme biçimi (Şarło yürüyüşü) vardır. Gözde miyopi, ektopia lentis, ikincil iridodonesis, glokom, katarakt, retina ayrışması ve optik atrofiye sıklıkla rastlanır (8). Arterial ve venöz tromboembolik fenomenlere sıklıkla rastlanır ve ölümlerin çoğu embolik komplikasyon sonucudur. Hastalarda klâsik pıhtılaşma testleri normal bulunmasına karşın, trombositlerde olağan olmayan yapışkanlık saptanmıştır. Elektronmikroskobu incelemelerinde trombosit sitoplazmalarında geniş vaküolizasyonlar görülmüştür. İnvitro olarak normal trombositlere homosistin eklenince de bu yapışkanlığın olduğu gösterilmiştir (9). Tromboembolik değişikliklerin dışında, aorta ve öteki damarların intimasında, fibroelastosis, fragmentasyon, elastik dokunun anormal yapımı, interselülüler bağ dokusunda genişleme, media azalması ve lümenin daralması ve karaciğerde de yaygın yağlanma gözlenmiştir (8).

Yakın akraba evliliği yapanlarda sıklıkla rastlanan homosistinüri, otosomal resessif kalıtımla geçmektedir. Heterozigotların karaciğer biopsilerinde, hücrelerde sistationin sentetaz aktivitesinin normalin yarısı olduğu gösterilmiştir.

Klinik muayenede kuşkuyla anılan olgular özellikle büyük bir benzerlik gösterdiği Marfan sendromundan ayrılmalıdır.

Genel tarama testi olarak idrarda siyanid nitroprussid testi kullanılır. Sistin ve homosistin sodyum siyanid varlığında redüklenirler ve sistein ve homositeine dönüşürler ve nitroprussid ile reaksiyona girip mor renk verirler. Gümüş nitroprussid testi ile sistin ve homosistin birbirinden ayrılır, Plâzmada aminoasid kromatografisi ile kalın metionin bandı gösterilebilir. Sistationin sentetaz eksikliği en iyi karaciğer hücre biopsilerinde gösterilmektedir. Prenatal tanı ve genetik danışma yönünden karaciğer ve beyinden başka, deri fibroblast kültürlerinde (11) ve fitohe-maglutininle uyarılmış lenfositlerde (12) enzim miktarı ölçülmüştür. Son yıllarda,

2. trimesterde alınan amniotik sıvıdaki fetal hücrelerin erişkin fibroblastlardan daha çok enzimatik aktivitesi olduğu saptanmış ve amniotik sıvıdan elde edilen hücrelerde yapılan enzim ölçümlerinin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (13).

B₆ vitamininin ampirik tedavi olarak uygulanması, genetik heterogeniteyi ortaya koymuştur (14). Bir grup hastada B₆ verildikten sonra klinik ve biokimyasal iyileşme gözlenmiştir. Enzim eksikliği olan, B₆ ya yanıt veren bir ailenin 3 bireyinde de, B₆ tedavisinden önce ve B₆ tedavisi sırasında yapılan karaciğer biopsilerinde evvelce var olmayan sistationin sentetaz aktivitesinin giderek çoğaldığı gösterilmiştir (15).

Lens diskolasyonu, optik atrofi, mental ve motor gerilik gibi ortak bulumları olan ve klinik olarak homosistinüri düşündüğümüz 3 hastamızda da idrarda siyanid nitroprussid testi pozitif bulunmuş, kanda aminoasid kromatografilerinde metionin bandında genişleme saptanmıştır. Hücrelerde enzim aktivite tayinleri yapılamadığından, hastalar ampirik olarak Vit. B₆ ile tedaviye alınmışlardır (günde 500 mgr). I. olguda tedaviden 3 ay sonra klinik iyileşme gözlenmiş, hastanın yürüyüşü düzelmiş, sık düşmeleri azalmıştır. II. olguda tedaviden 1 ay sonra ince tremorlar kaybolmuş, hasta giderek kendiliğinden destekle yürümeye başlamıştır. III. olguda klinik iyileşme gözlenmemiştir. Bu üç olgunun ileri laboratuvar incelemeleri ve tedaviye biokimyasal yanıtları ileride sunulacaktır.

Hafif veya orta derecede mental/motor gerilik ve lens sublükasyonu gibi bulguları olan hastalarda homosistinüri tanısı düşünülmeli ve ivedi aile tarama testleri yapılmalıdır.

ÖZET

Doğuştan metabolizma defektları arasında en sık görülenlerden biri olan homosistinüri gösteren 3 olgu sunulmuş, metionin metabolizması ile birlikte homosistinüri tedavisi gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

Homocystinuria : Report of three cases

Three cases of homocystinuria which is one of the most common inborn errors of metabolism are presented and methionin metabolism and therapeutic approaches in homocystinuria are reviewed.

K A Y N A K L A R

- 1 - Carson, N.A.J., Neill, D.W. : Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch. Dis. Child.* 307 : 505, 1962.
- 2 - Carson, N.A.J., Cusworth, D.C., Dent, C.E. et. al. : Homocystinuria : a new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch. Dis. Child.* 38 : 425, 1963.
- 3 - Gerritsen, T., and Waisman, H.A. : Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine. *Pediatrics*, 33 : 413, 1964.
- 4 - Newbold, P.C.H. : The skin in genetically controlled metabolic disorders. *J. Med. Genetics*, 10 : 120, 1973.
- 5 - Mudd, S.H., Finkelstein, J.D., Irrererre, F. and Laster, L. : Homocystinuria : an enzymatic defect. *Science* 143 : 1443, 1964.
- 6 - Morrov, G. and Barness, L.A. : Combined vitamin responsiveness in homocystinuria. *J. Pediatr.* 81 : 946, 1972.
- 7 - Gaull, G.E. : Homocystinuria, Vit. B₆ and folate : metabolic interrelationships and clinical significance. *J. Pediatr.* 81 : 1014, 1972.
- 8 - Schimke, R.N., McKusick, V.A., Huang, T. et. al. : Homocystinuria : studies of 20 families with 38 affected members. *JAMA*, 193, 711, 1965.
- 9 - McDonald, L., Bray, C., Field, C., Love, F. and Davies, B. : Homocystinuria, thrombosis and the blood platelets. *Lancet* 1 : 745, 1964.
- 10 - Carson, N.A.J., Dent, C.E., Field, C.M.B., Gaull, G.E. : Homocystinuria. *J. Pediatr.* 66 : 565, 1965.
- 11 - Unlendorf, B.W. and Mudd, S.H. : Cystathionine synthetase in tissue cultures derived from human skin : enzyme defect in homocystinuria. *Science*, 160 : 1007, 1968.
- 12 - Golstein, J.L., Campell, B.K. and Gartler, S.M. : Homocystinuria : Heterozygote detection using phytohemagglutinin stimulated lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 52 : 218, 1973.
- 13 - Fleisher, L.D., Longhi, R.C., Tallan, H.H., Beratis, N.G., Hirschhorn, K., Gaull, G.E. : Homocystinuria : Investigation of cystathionine synthase in cultured fetal cells and prenatal determination of genetic status. *J. Pediatr.* 85 : 677, 1974.
- 14 - Barber, G.W. and Spaeth, G.L. : The successful treatment of homocystinuria with pyridoxine. *J. Pediatr.* 75 : 463, 1969.
- 15 - Longlu, R.C., Fleisher L.D., Tallon H.H., Gaull, G.E. : Cystathionine B-synthase deficiency : a qualitative abnormality of the deficient enzyme modified by Vit. B₆ therapy. *Ped. Res.* 11 : 110, 1977.