

Hipofosfatemik Raşitizm ile Gelen Herediter Tirozinemili On Beş Yaşında Erkek Hasta: Ender Bir Vaka Sunumu

Murat SÜTÇÜ *, Ayşe KILIÇ **, Emin ÜNÜVAR **, Nelgin GERENLİ ***,
Muhammet Serdar CANTEZ ***, Işıl ÖZER ****, Fatma OĞUZ **, Müjgan SIDAL **,
Gülden GÖKÇAY ****, Özlem DURMAZ ***

Hipofosfatemik Raşitizm ile Gelen Herediter Tirozinemili On beş Yaşında Erkek Hasta: Ender Bir Vaka Sunumu

Tirozinemi, tirozin aminoasidi metabolizmasındaki herediter bozukluktur. Herediter tirozineminin çeşitli klinik formları olmakla birlikte, en sık tip I herediter tirozinemi diğer adıyla hepatorenal tirozinemi görülür. Bu durum tirozin aminoasidinin yıkımından sorumlu fumaril asetoasetat hidrolaz enzim defektinden kaynaklanır. Ön planda etkilenen organlar karaciğer, böbrek ve sinir sistemidir. Böbrekte tubulopati sonucu fanconi sendromuna neden olarak hipofosfatemik raşitizme yol açabilir. Bacaklarda eğrilik ve yürümede güçlük yakınması ile başvuran ve herediter tirozinemi tanısı alan ender bir vaka sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Herediter tirozinemi, hipofosfatemik raşitizm, fanconi sendromu

Çocuk Dergisi 2011; 11(1):32-35

Hereditary Tyrosinemia Presented by Hypophosphatemic Rickets in Fifteen old Male Patient: A Rare Case Report

Tyrosinemia is a hereditary metabolic disorder of the amino acid, tyrosine. There are several types of tyrosinemia, the most common of them is type I which is also recognized as hepatorenal tyrosinemia. Defects of asetoacetate hydrolase enzymes which are involved in the degradation of tyrosine are responsible for hereditary tyrosinemia. Primarily liver, kidneys and nervous system, are affected. Tubulopathies in hereditary tyrosinemia causes renal Fanconi syndrome which might result in hypophosphatemic rickets. A rare case with limb deformities complaining of gait problems diagnosed as hereditary tyrosinemia is presented.

Key words: Hereditary tyrosinemia, Fanconi syndrome, hypophosphatemic rickets

J Child 2011; 11(1):32-35

GİRİŞ

Sindirimle alınan proteinlerden ve endojen olarak fenilalanininden elde edilen tirozin protein sentezinde kullanılır. Dopamin, nörepinefrin, epinefrin, melanin ve tiroksin prekürsörüdür. Hipertirozinemi tirozin aminotransferaz, fumaril asetoasetat hidrolaz 4- hidroksi-pirüvat deoksijenaz veya eksikliğinde görülür. Edinsel hipertirozinemi ciddi hepatoselüler disfonksiyon, skorbut ve hipertiroidi gibi durumlarda görülür ^(1,2).

Alındığı tarih: 09.07.2010

Kabul tarihi: 04.11.2010

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı

*** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

**** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Yazışma adresi: As. Dr. Murat Sütçü, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sekreterliği, Çapa/Fatih, İstanbul

e-posta: sutcu13@yahoo.com

Tirozinemi, otozomal resesif geçiş gösteren, tirozin aminoasit metabolizmasındaki enzim defektlerinden kaynaklanan, yenidoğan veya çocukluk döneminde tanı konan bir hastalıktır. Tip I hipertirozinemide, fumaril asetoasetat hidroksilaz enzim defekti sonucu karaciğer, böbrek, sinir sistemi etkilenir ve orta düzeyde hipertirozinemi görülür. Bu bulguların özellikle süksinil keton gibi tirozin metabolitlerin vücutta birikimine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Tip II hipertirozinemide, tirozin aminotransferaz enzim defekti ile göz ve cilt değişiklikleri görülür. Belirgin tirozin yüksekliği mevcuttur. Tip III hipertirozinemide ise, 4-hidroksi-fenilprüvat dioksijenaz enzim defekti ile nörolojik hasar izlenir ^(1,3).

Hepatorenal tirozinemi (Tip 1 tirozinemi)'de hastalar yaşamın ilk 2 haftasında semptomatik hale gelebilir veya sütçocukluğundan erişkinliğine dek her dönemde görülebilir ⁽²⁾. En ağır form doğumdan hemen sonra

ağır karaciğer yetmezliği, hipoglisemi ve sepsis ile kendini gösterir. Sarılık ve transaminaz yüksekliği sık değildir, ancak koagülopati çok sık görülür. Tip I hipertirozinemide, tedavisiz hastaların çoğu, 2 yaşından önce akut hepatik kriz ile kaybedilir. Kronik formlarda ise bulgular çok daha sılıktır. Daha büyük çocuklarda karaciğer ve dalak büyüklüğü ve büyüme gelişme geriliği ana başvuru nedeni olabilir. Suksinil aseton metaboliti birikimine bağlı porfiriye benzer nörapati atakları görülebilir. Hereditated tirozinemide %40 sıklıkta akut intermitant porfira atağını taklit eden karın ağrısı, bacak ağrıları ile başlayan akut polinöropati atakları, hipertonsite, self mutilasyon, kas güçsüzlüğü ve paralizi saptanabilir ⁽¹⁾. Önceden hastalık fark edilemezse karaciğer sirozu veya hepatoselüler karsinom gelişimi ile tanınır ⁽⁷⁾. Böbrek tutulumu normal anyonik açıklı metabolik asidoz, hiperfosfatüri, hipofosfatemi ve D vitamini dirençli raşitizm ile fanconi sendromu benzeri tablo oluşturabilir. Böbrek tubuler fonksiyondaki bozulmaya bağlı olarak hipofosfatemik rikets görülür. Böbrek ultrasonografide sıklıkla nefromegali ile bir miktar nefrokalsinoz görülebilir ⁽⁸⁾.

Tip I hipertirozinemi tanısında kan amino asit analizinde tirozin ve metionin yüksekliği, idrar organik asit analizinde suksinil aseton atılımından yararlanır. Ayrıca tanı enzimatik olarak veya mutasyon analizleri ile desteklenir ⁽⁴⁾.

Diyetle alınan tirozin aminoasitinin kısıtlaması, vitamin C replasmanı, 2-nitro-4-trifluorometilbenzoil-1,3-sikloheksanedion (NTBC) kullanılması palyatif çözümler olup, karaciğer nakli kür sağlayan tedavi yöntemidir ⁽⁵⁾.

VAKA SUNUMU

On beş yaşında erkek hasta bacaklarda eğrilik ve yürümede zorluk yakınması ile kliniğimize başvurdu. Hastanın geçmişinde bir yaşında karın şişliği ve hepatosplenomegali saptanmış. Üç yaşında bacaklarda eğrilik nedeni ile 2 adet D vitamini ampul kullanmış. On-on iki yaş arasında glutensiz diyet almış. On iki yaşta Çölyak hastalığı dışlanmış. Hastanın soygeçmişinde anne baba arasında 2. derece kuzen evliliği mevcut. On üç yaş kız, 12 ve 8 yaşlarında 2 erkek kardeşi var, sağlıklı olduğu belirtildi. Kuzeni sütçocukluğu döneminde bacaklarında eğrilik nedeniyle D

vitamin ampul kullanmış. Hastanın fizik bakışında tartı: 40 kg (<3.p, -1,7 SDS) boy:144 cm (<3.p, -3,5 SDS) ağır büyüme geriliği saptandı. Genel durum iyi, bilinç açık, etrafla ilgili KTA: 80/dk./R DSS:12/dk. TA:110/70 mmHg, ateş:36.5°C solunum sesleri bronkoveziküler, her iki hemitoraks solunuma eşit katılmakta, palpasyonda kostakondral eklem bileşkelerinde belirginleşme mevcuttu. Dolaşım sistemi: S1-S2 normal, ek ses ve üfürüm yok, bilateral nabızlar ele geliyordu. Batın rahat, orafarens doğal, karaciğer ve dalak ele gelmiyor, traube kapalıydı. Nöromotor gelişimi yaşına uygundu. Ekstremitelerinde bacaklarda açıklığı içe bakan eğrilik mevcuttu. Ürogenital sistem muayenesinde haricen erkek, A3/3 P4 T15/15. Deri-göz-kulak muayenesi normaldi (Resim 1).



Resim 1. Bacaklarda içe bakan eğrilik.

Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 14.1 g/dL, beyaz küre: 7100 hücre/ mcL, trombosit: 271,000/mcL, protrombin zamanı:16.6 sn, INR: 1.33, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 32.6 sn AST: 21 U/L, ALT: 14 U/L, Ca: 9.8 mg/dL P:2.0 mg/dL, ALP: 3046 U/L, total bilirubin: 0.91 mg/dL, direkt bilirubin: 0.2 mg/dL, albümin: 4.9 g/dL idi. Hastanın bu bulgularıyla hipofosfatemik raşitizm düşünüldü. Tam idrar tahlilinde glukozüri (+4), proteinüri (+1), ketonüri (+1) saptanması üzerine renal proksimal tubulopati saptandı. Hipofosfatemik raşitizm nedeni olarak Fanconi sendromu ayırıcı tanısı yapıldı (Resim 2).

Hastanın özgeçmişinde hepatosplenomegali öyküsü olması üzerine doğumsal metabolik hastalık tarama-



Resim 2. Eklemlerde metafizer genişleme, fırçalaşma ve falanklarda osteopeni

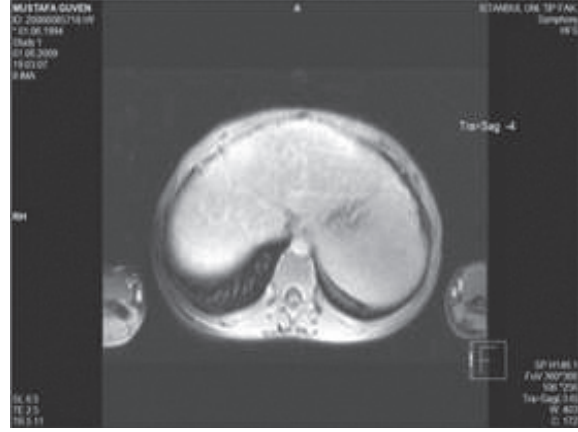
sı, serum kantitatif aminoasit ve idrarda organik asit gönderildi.

Fanconi sendromu ayırıcı tanısı amaçlı göz muayenesi normal saptandı. Yapılan tüm batın USG'de; karaciğer konumu, konturu, boyutu normal olup, parankim ekosu heterojen olarak izlendi. Sağ-sol böbrek ve dalak boyutları artmış saptandı. Sonuçları tirozinemi hepatorenal tip bulgularını desteklemekteydi. Karaciğer boyutlarının normal saptanması ve parankim ekosunun heterojen olması siroz gelişimini düşündürdü. Batın Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) planlandı.

Hastanın DMH tetkikleri normal saptanmasına karşın, serum tirozin düzeyi iki katından yüksekti ve tirozinemi açısından anlamlıydı. İdrarda organik asit analizinde süksinil keton saptanması üzerine hasta, Tirozinemi Tip 1 tanısı aldı.

Batın MRG'sinde karaciğer portal alan ve periportal parankim dokusunda fibrotik band, mikronodülarite, sirotik görünüm ile uyumlu bulundu. Eşzamanlı karaciğer sol lob diyafragma komşuluğunda 1 cm çapında kontrast tutmayan kistik lezyon, hemanjiyom, izlendi. Alfa fetoprotein düzeyi hafif yüksek bulundu. Hepatoselüler Karsinom (HCC) gelişimi ve siroz açısından takibe alındı (Resim 3).

Hepatorenal tip tirozinemi tanısı alan hastanın kardeşlerinden ve raşitizm öyküsü olan kardeşinden tarama amaçlı doğumsal metabolik hastalık tarama, serum kantitatif aminoasit ve idrarda organik asit



Resim 3. Sirotik görünüm (fibrotik band, mikronodülarite).

gönderildi.

Tirozinemi tip 1 tanılı hastaya fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet, NTBC tedavisi başlandı. Hipofosfatemik raşitizm nedeniyle fosfor replasmanı ve aktif D vitamini tedavisi verildi.

Hastanın izlemi sırasında alfa fetoprotein değerleri yüksek (5036 ve 8230 ng/mL) saptanması üzerine hepatoselüler karsinom açısından görüntüleme yapıldı. Batın MRG'de karaciğer sağ lobta 16x15 mm boyutlarında kontrast tutulumlu lezyon saptandı. Lezyonun hepatoselüler karsinom ile uyumlu olduğu belirtildi. Hastada metastaz açısından yapılan tetkiklerinde özellik saptanmadı ve karaciğer nakli açısından değerlendirildi. Uygun canlı vericisi olmayan hasta kadavradan nakil listesine alındı. Hasta aylık karaciğer ultrasonografisi ile takibe alındı. Bir ay sonra yapılan ultrasonografisinde karaciğerdeki lezyonun boyutu 2x3 cm saptanması üzerine radyofrekans ablasyon tedavisi yapıldı. Tedavi sonrası batın MRG'de lezyonun tamamen kaybolduğu görüldü. Alfa fetoprotein düzeyi normale (25.57 ng/mL) geriledi.

TARTIŞMA

Otozomal resesif geçişli herediter tirozinemi, tüm dünyada 1/100,000-1/120,000 insidans gösterirken, özellikle İskandinav ülkelerinde ve Kanada'da Quebec yerleşiminde yaşayan Fransız kolonisinde çok daha fazla görülmektedir. Literatürde Türkiye'den bildirilmiş vaka sunumları bulunmaktadır^(1,7).

Hereditif tirozinemide karaciğer hasarı akut, kronik ve ara form olmak üzere üç formda karşımıza çıkar. Akut formu, doğumdan sonraki ilk altı ayda ortaya çıkar. Erken belirtiler irritabilite, kusma, diyare, gelişme geriliğidir. Ardından yenidoğan hepatiti, hepatomegali, sarılık, hipoglisemi, kanama diyatezi ve ciddi hepatik yetersizlik meydana gelir. Kronik formda ilk belirtiler gelişme geriliği olabilir. İlerleyen süreçte kronik hepatit, kolestaz, hepatosplenomegali, bilier siroz, fokal nodüler siroz gelişir. Hepatik karsinom gelişme riski artmıştır. Vakamızda kronik forma uymaktadır. Süregelen bir karın şişliği yakınması olmasına rağmen tanı konulamamıştır. Buna karşın raşitizm bulgularıyla hastanemize başvurup tanı konularak son dönem siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimi olmadan tedavisine başlanmış ve izleme alınmıştır (2,7).

Hereditif tirozinemili vakalarda böbrek tübul hasarı ile Fanconi sendromu bulguları saptanabilir. Aminoasidüri, glukozüri, metabolik asidoz, hipokalemi, vitamin D eksikliği renal tutulumun klinik bulgularıdır (8). Vakamızda renal tutulumdan yola çıkarak tanı konulmuş. Öyküsünde hepatosplenomegali olması ve fizik muayenesinde raşitizm bulguları ile beraber değerlendirilerek doğumsal metabolik hastalık tanısına gidilmiştir. Günümüzde artan laboratuvar testlerinin yanında öykü ve fizik muayenenin tanıda ne kadar önemli olduğu gösterilmiştir.

Hereditif tirozinemide tedavide denenmiş olan ajanlar vitamin C replasmanı, 2-nitro-4-trifluorometilbenzoil-1,3-sikloheksanedion (NTBC), nitizinin, nörolojik krizde hematindir (9,10). Bu ajanlar ile yakın zamanda yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınsa da tek küratif tedavi halen karaciğer transplantasyonudur. Vakamızda sirotik değişiklikler mevcut olup, medikal tedavi başlanmıştır. Hepatik yetersizlik ve hepatoselüler karsinom gelişimi açısından izleme alınmıştır.

Hepatoselüler karsinomlar çocukluk çağında görülen en sık görülen ikinci karaciğer tümörüdür. Genelde altta yatan kronik karaciğer hastalığı mevcuttur. Hepatoselüler karsinomda hem altta yatan primer hastalığın hem de tümörün tedavisi karaciğer naklidir. Özellikle hepatoselüler karsinom gelişimi için riskli hastalar yakın takip edilmeli ve uygun verici halinde karaciğer nakli yapılmalıdır. Vakamızda

hepatoselüler karsinom gelişimi açısından yüksek riske sahipti. Karaciğer nakli planlanmasına karşın uygun verici olmadığından kadavradan nakil listesine alındı ve yakın takip edildi.

Cerrahi rezeksiyon karaciğerin primer ve sekonder malign hastalıklarının potansiyel küratif tedavisidir. Hastalığın mikrometastaz yapması ve multifokal olması, bozulmuş karaciğer fonksiyonları ve altta yatan kronik karaciğer olması cerrahi tedaviyi her hastada yapılamamaktadır. Perkütan radyofrekans ablasyon tedavisi bir çeşit termal ablasyon yöntemi olup, karaciğer tümörlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (12).

KAYNAKLAR

1. **Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM.** Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:212-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s100240010146> PMID:11370259
2. **Grompe M.** The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001;21:563-71. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-19035> PMID:11745044
3. **Holme E, Lindstedt S.** Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:726-32. PMID:8776026
4. **Bijarnia S, Puri RD, Ruel J ve ark.** Tyrosinemia type I-diagnostic issues and prenatal diagnosis. *Indian J Pediatr* 2006;73:163-5. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02820214>
5. **Ashorn M, Pitkanen S, Salo MK ve ark.** Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Pediatr Drugs* 2006;8:47-54. <http://dx.doi.org/10.2165/00148581-200608010-00004> PMID:16494511
6. **Akdoğan M, Kayhan B, Özer D ve ark.** Hereditary tyrosinemia presented by hepatocellular carcinoma in adult female patient. *Akademik Gastr Dergisi* 2007;6(2):90-3.
7. **Ozcay F, Canan O, Bilezikci B ve ark.** Effect of living donor liver transplantation on outcome of children with inherited liver disease and hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant* 2006;20:776-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00571.x> PMID:17100729
8. **Endo F, Sun MS.** Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepatocytes and renal tubular cells. *J Inher Metab Dis* 2002;25:227-34. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1015646400182> PMID:12137232
9. **Koelink CJ, van Hasselt P, van der Ploeg A ve ark.** Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab* 2006;89:310-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmgme.2006.07.009> PMID:17008115
10. **McKiernan PJ.** Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs* 2006;66:743-50. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200666060-00002> PMID:16706549
11. **Mitchell G, Larochelle J, Lambert M ve ark.** Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1990; 322:432-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199002153220704> PMID:2153931
12. **Aytekin C, Fırat A, Boyvat F, et al.** Karaciğer tümörlerinin tedavisinde radyofrekans ablasyon. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2002;1:36-40.