

Çocuklarda Konvulsiyonun Nadir Bir Nedeni Akut İntermittan Porfiria A Rare Cause of Convulsions in Children Acute Intermittent Porphyria

Ayşen Türedi Yıldırım¹, Arzu Çalışkan Polat², Havva Yazıcı³, Özlem Acar²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 11.02.2022

Yazışma Adresi/Address for

Correspondence:

Ayşen Türedi Yıldırım

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp
Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji
Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta: aysen_turedi@hotmail.com

Anahtar Sözcükler

Akut intermittan porfiri

Karın ağrısı

Konvulsiyon

Posterior reversible ensefalopati

Keywords

Abdominal pain

Acute intermittent porphyria

Seizures

Posterior reversible encephalopathy

Orcid No



ATY¹ :0000-0002-4451-5108

AÇP² :0000-0002-0397-7074

HY³ :0000-0002-2564-7420

ÖA² :0000-0001-8226-6539

Öz

Porfiriler hem biyosentezinde görevli enzimlerin doğuştan ya da kazanılmış bozukluğu, ya da eksikliği sonucu oluşan, periferik ve santral sinir sistemini etkileyebilen, farklı alt tipleri olan, nadir görülen metabolik hastalıklardır. Akut intermittan porfiri, porfirilerin en yaygın görülen tipidir ve nöropsikiyatrik belirtilerle birlikte açıklanamayan karın ağrısı olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Posterior reversible ensefalopati sendromu ise baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, görme bozuklukları, mide bulantısı, parezi ve yaygın nöbetler gibi semptomlara hipertansiyonun eşlik ettiği klinik ve radyolojik bir durumdur. Bu yazıda karın ağrısı ve konvulsiyon nedeni ile acil servise başvuran, sonrasında akut intermittan porfiri ve akut intermittan porfiri ile ilişkili posterior reversible ensefalopati sendromu tanısı alan hasta, nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

Abstract

Porphyrias are rarely seen in metabolic diseases with different subtypes which are formed during the changes in enzyme activities during heme biosynthesis and which can affect peripheral and central nervous systems. Acute intermittent porphyria is the most common type of porphyria. Porphyria is an important differential diagnosis in patients with unexplained abdominal pain along with neuropsychiatric manifestations. Posterior reversible encephalopathy syndrome is a clinical and radiologic case that has symptoms of headache, altered mental status, visual disorders, paresis, nausea, and extensive seizures next to hypertension. In this article, a patient who was admitted to the emergency department with convulsion and abdominal pain and was diagnosed with Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with acute intermittent porphyria and is presented because of its rare occurrence.

Giriş

Porfiriler hem biyosentezinde görevli enzimlerin aktivitelerindeki değişiklikler sonucu oluşan, otonomik, periferik ve santral sinir sistemini etkileyebilen, farklı alt tipleri olan, nadir görülen metabolik hastalıklardır. Akut intermittan porfiri (AİP), otosomal dominant kalıtlı ve en sık görülen porfiria tipidir. Porfobilinojen (PBG) deaminaz enzimidaki kısmi defektler sonucunda oluşur (1). Tipik akut intermittan porfiri atakları; akut karın ağrısı ile birlikte kusma, kas güçsüzlüğü, periferik nöropati ile ortaya çıkan nörolojik bulgular, taşikardi ve hipertansiyon gibi sempatik aktivite artışı bulguları ve psikolojik belirtiler ile ortaya çıkabilmektedir (2). Atak anında tanı koymak zordur, çünkü AİP nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte hastaların yüzde %90'ı akut atak geçirmemektedir (3). Akut intermittan porfiri vakalarında santral sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı afebril nöbet görülebilir. Bu makalede afebril nöbet ile başvuran ve sonrasında posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) ve AİP tanısı alan çocuk olgu nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

Olgu Sunumu

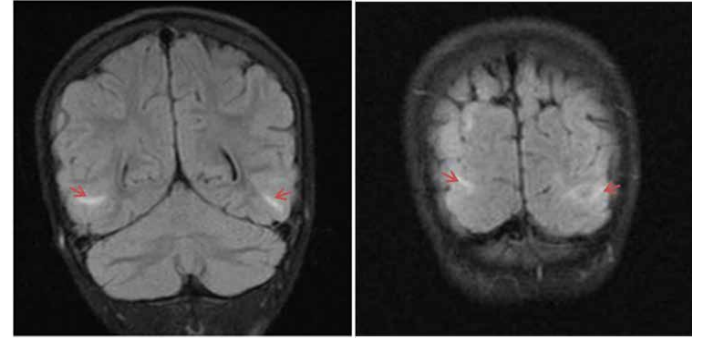
Bilinç bulanıklığı ve yüzeysel solunumu olan on bir yaşında erkek olgu acil servise kabul edildi. Bir gün öncesinde uykuya eğiliminin başladığı, jeneralize tonik klonik tarzında konvulsiyonunun olması üzerine götürüldüğü sağlık merkezinde benzodiazepin ile müdahale edilmesi sonucu solunum depresyonu geliştiği ve bu nedenle tarafımıza sevk edildiği öğrenildi. Öyküsünden; 10 gündür devam eden idrar renginde koyulaşma şikayeti ile yerel sağlık merkezine başvurduğu, son bir haftadır karın ağrısı, konstipasyon, eklem ağrıları ve kas güçsüzlüğü şikayetlerinin mevcut olduğu ve bu bulgulara son üç gündür kusma şikayetinin de eklendiği bilgisine ulaşıldı. Özgeçmişinden son bir yıldır ağır kenarında iyileşmeyen kutanöz bir lezyonunun olduğu, soy geçmişinden ise motor mental retarde bir kardeşinin olduğu, anne ve baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde transkutan ölçülen vücut ısısı 35,3 °C, nabız 167/dk ritmik, kan basıncı 144/100 mmHg bulundu. Ağız kenarında ülseratif lezyonu mevcuttu. Bilincin kapalı, solunumun yüzeysel olması ve kan gazında pH:7,16, pCO₂:76, pO₂:42, HCO₃:20, laktat:4,8 olması üzerine olgu entübe edildi, mekanik ventilatöre bağlandı. Hastaya idrar çıkışı takibi için sonda takıldı. Sondadan gelen idrarın renginin çay rengi olduğu görüldü. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 14,1gr/dl, hematokrit %42,7, lökosit sayısı 23500/mm³, trombosit 352000/mm³ idi. İdrar incelemesinde protein negatif, glukoz (+), keton negatif, bilirubin (++) ürobilinojen (++) dansite 1017, idrar sedimentinde 3 lökosit, 1 eritrosit saptandı. Kan şekeri 104 mg/dl, üre 50,4 mg/dl, AST 61 U/L saptandı. Diğer biyokimyasal tetkikler normaldi. Akciğer grafisinde, karın ultrasonografik incelemesinde ve ayakta direk batın grafisinde patolojik bulgu yoktu. İzleminde spontan solunumu başlayan, ajitasyonu gelişen hasta, kan gazı kontrolünde pH:7,39, pCO₂:47, HCO₃:27, laktat:1,8 saptanması üzerine extübe edildi. Afebril konvulsiyona sempatik hiperaktivitenin (taşikardi, hipertansiyon ve hipotermi) eşlik etmesi, karın ağrısının, nefrolojik bir patoloji ile açıklanamayan çay rengi idrarının olması üzerine olguda ön planda akut intermitan porfiri atağı düşünüldü. Hastaya sempatik hiperaktiviteye karşı 1 mg/kg/dozdan iki dozda propranolol ve 0,2 mg/kg/dozdan tek dozda enalapril başlandı. Hiperkalorik destek sağlamak amacıyla 250 gr/gün glukoz içeren mayi desteği sağlandı. Başlanan tedaviler ile birlikte izleminde taşikardisi ve hipertansiyonu geriledi. Dış merkezde çekilen kranial BT de, her iki parietal lob verteks düzeyinde gri-beyaz cevher bileşkesinde lineer hipodens alan ve oksipital lobda 2 cm'lik gri-beyaz cevher bileşkesinde hipodens alan mevcuttu. Kranial magnetik rezonans görüntülemeye ise, her iki serebral hemisfer parietooccipital bölgede kortikal yapılarda, T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens sinyal artış alanları gözlemlendi (Şekil 1). Bulgular Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) ile uyumlu olarak yorumlandı. PRES ile birlikte Akut intermitan porfiri (AİP) akut atağı ön tanısı ile yoğun bakımı ve çocuk metabolizma kliniği olan bir merkeze sevk edildi. Hastanın hem biyosentezindeki ara metabolitlerin düzeyinin idrar örneğinde yüksek saptandığı (Tablo 1) ve AİP tanısının kesinleştiği öğrenildi. Verilerinin kullanımı için hasta velisinden yazılı onam alındı.

Tablo 1. Hem biyosentezindeki ara metabolitlerin idrar örneğindeki düzeyleri

Hem biosentezindeki ara metabolitler	Hastadaki Düzey	Normal Düzey
Total Porfirin (nmol/mmol kreatin)	327	<35
ALA (µmol/mmol kreatin)	168	<5
PGB (µmol/mmol kreatin)	134	<1,5

ALA: Aminolevnik asit, PGB: Porfobilinojen

Şekil 1. Kranial MR; her iki serebral hemisfer parietooccipital bölgede kortikal yapılarda, T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens sinyal artış alanları (kırmızı ok).



Tartışma

Porfiriler hem biyosentezindeki kalıtsal bozukluklar sonucu oluşan, porfirin ve öncüllerin aşırı artmasıyla sonuçlanan hastalıklardır. Sekiz farklı tipi vardır. Akut intermitan porfiri en sık görülen porfiri tipi olup hepatik Porfobilinojen deaminaz deaminidaz eksikliği sonucu ortaya çıkar. Aminolevnik asit (ALA) ve PBG aşırı üretimi söz konusudur. Hastalar en sık şiddetli karın ağrısı ile başvurur. Karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma, konstipasyon, periferik nöropati, kas güçsüzlüğü ve yaygın parestezi görülebilir. Akut intermitan porfiri olgularının %70'inde sempatik sistemin aktivasyonuna bağlı taşikardi ve hipertansiyon oluşabilir (4). Olgumuzda bahsedilen çoğu semptom mevcuttu. Taşikardisi ve hipertansiyonu propranolol ve enapril tedavisi ile kontrol altına alındı. Bu hastalarda atak esnasında görülen afebril nöbetlere müdahale etmek için kullanılan antikonvülzanlar hayati tehlike yaratabilir (5). Zaten respiratuar kas güçsüzlüğü olan porfiri olgularının antikonvülzan ile solunumu deprese olup, gelişen solunum yetmezliği ölüm nedeni olabilir. Bizim olgumuzun da, dış merkezde nöbet sırasında uygulanan benzodiazepin ile solunumu deprese olmuş ve acil serviste hasta entübe edilmek zorunda kalmıştı. Tedavide katabolik süreci engellemek için kalorisi yüksek diyet, bulbar tutulumu olan ilerleyici nöropati varlığında ve şiddetli ataklarda hem preparatı önerilmektedir (6). Olgumuza hiperkalorik destek sağlamak amaçlı, 250 gr/gün glukoz intravenöz yolla verildi. Atağı kontrol alındığı için, hem preparatı uygulanmasına gerek kalmadı.

İlk olarak 1996'da tanımlanan PRES, tipik olarak bilateral parieto-okspital beyaz cevherde artmış vazojenik ödem sonucunda, akut nörolojik semptomları olan hastalarda yapılan radyolojik ve klinik bir tanıdır. Posterior reversible ensefalopati sendromu klinik, nörolojik ve radyolojik olarak tanı konan geçici bir durumdur. Genellikle hızlı ilerleyen baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, görme bozuklukları, parezi, mide bulantısı, yaygın nöbetler gibi semptomlara, hipertansiyon

eşlik eder (7, 8). Yaygın tetikleyici faktörler arasında kan basıncı dalgalanmaları, böbrek yetmezliği, eklampsi, immüno-supresif veya sitotoksik ajanlara maruz kalma ve otoimmün bozukluklar bulunur. Tetikleyici faktörü saptamak hızlı iyileşme için önemlidir. Ağır vakalarda yoğun bakım desteği gerekebilir (9). Porfiriada görülen nöbet genellikle PRES ile ilişkilidir ve tanı kranial görüntüleme yöntemleri ile desteklenir. Bu hastaların takibinde tekrarlayan anti-konvülzan kullanımına gerek olmaz (10). Olgumuzun kranial görüntüleme tetkiklerinde de her iki serebral hemisfer parietooccipital bölgede kortikal yapılar da izlenen T2 FLAIR sinyal intensite artım alanları PRES radyolojik görünümü açısından uyumlu bulunmuştu. Sunduğumuz olguda PRES'in olası etyolojik nedeninin akut intermitan porfiriya olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak; acil servise jeneralize nöbet, mental değişiklikler ile başvuran olgularda, karın ağrısı ve idrar renginde koyuluk mutlaka sorgulanmalı, bu bulguların mevcudiyetinde porfiriler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Yine bu olgularda hipertansiyon mevcutsa PRES nadir bir durum olmakla birlikte, ayırıcı tanılar arasında ele almalı ve PRES'in etiyolojisinde AIP'inde olabileceği unutulmamalıdır.

Yazarlık katkısı: Fikir/Hipotez: ATY, AÇP, HY, ÖA; Tasarım: ATY, AÇP, HY, ÖA; Veri toplama/Veri işleme: ATY, AÇP, ÖA; Makalenin hazırlanması: ATY, AÇP, HY, ÖA

Etik Kurul Onayı: Gerekli değildir.

Hasta Onayı: Olgu sunumu için hastanın yakınlarından onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

Kaynaklar

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010; 375:924-937
2. Kumar S, Sharma N, Modi M, Sharma A, Mahi S, Varma S. Spectrum of emergency department presentation in patients of acute intermittent porphyria: experience from a North Indian tertiary care center. *Neurol India* 2010;58(1):95-98.
3. Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):849-857.
4. Gross U, Sassa S, Jacob K, et al. 5-aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria: a twenty-year clinical and biochemical follow-up. *Clin Chem* 1998; 44:1892-1896.
5. Tishler PV. The effect of therapeutic drugs and other pharmacologic agents on activity of porphobilinogen deaminase, the enzyme that is deficient in intermittent acute porphyria. *Life Sci* 1999;65: 207-214.
6. Chesney RW, Chesney T. Disorders of porphyrin, purine and pyrimidine metabolism. In: Burg FD, Ingelfinger JR, Wald ER editors. *Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy*. 14th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 334-337.

7. Fugate J.E., Rabinstein A.A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015;14(9):914-925.

8. Won SC, Kwon SY, Han JW, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood with hematologic/oncologic diseases. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2009;31(7):505-508.

9. Hinduja A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical features and outcome. *Frontiers in neurology* 2020, 11: 71.

10. Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol* 2009;55(1):72-83.