

PRİMİDİN 5'-NÜKLEOTİDAZ EKSİKLİĞİ-OLGU SUNUMU

Nilgün ERTEN*, Mehmet Akif KARAN*, Cemil TAŞÇIOĞLU*, Alper YURCİ*,
Meliha NALÇACI**, Abdulkadir KAYSI*

ÖZET

Primidin 5'nükleotidaz eksikliği nükleotid metabolizmasını etkileyen enzim defektleri içinde en sık görülenidir. Ribosomal RNA normal lökositlerde 5' nükleotidlere degrade olur. Primidin 5' nükleotidaz eksikliğinde retiküositlerde çok miktarda sitidin ve üridin bileşikleri birikir. Pirimidin 5' nükleotidaz eksikliği otozomal resesif geçer. Akdeniz bölgesi, Yahudiler ve Afrikalılarda genetik eğilimin olduğu düşünülmektedir. Hafif ve orta dereceli bir anemiye neden olur. Genellikle tranfüzyon gerektirmez ve splenektomi yarasızdır. Ülkemiz de bu hastalığın genetik yatkınlık gösterdiği bir bölgededir, bu nedenle herediter hemolitik anemili hastaların ayırıcı tanısında primidin 5'-nükleotidaz eksikliği de yer almalıdır. Burada hemolitik anemisi olduğu birçok sağlık kurumu tarafından söylenen ama tipi ancak 30 yaşında belirlenebilen bir hasta sunduk.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik anemi, primidin 5'-nükleotidaz eksikliği.

SUMMARY

A case of 5'nucleotidase deficiency. Pyrimidine 5'nucleotidase deficiency is the most common enzyme defect affecting nucleotid metabolism. Ribosomal RNA degraded in normal reticulocyte to 5' nucleotides. In pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency massive quantities of cytidine and uridine compounds accumulate. The disorder followed an autosomal recessive mode of transmission. Genetic predisposition for people of Mediterranean, Jewish, African ancestry is suggested. Patients have lifelong mild to moderate hemolytic anemia associated with splenomegaly and jaundice. Blood transfusion are not usually required and splenectomy is of little benefit. We presented a patient having diagnosed as pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. Because Turkey is in Mediterranean region, this disorder should place among the differential diagnosis of hereditary hemolytic anemias.

Key Words: Hemolytic anemia, Pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency.

GİRİŞ

Eritrosit yıkımının artması ile karakterize hemolitik anemiler 1. Eritrosit içinde moleküler bir defekte (hemoglobinoopatiler veya enzimopatiler). 2. Membran strüktür ve fonksiyonlarında bir bozukluğa, 3. Çevresel faktörlere bağlı olarak gelişebilir, doğumsal ya da herediter olabilir (9). Eritrositlerde enzim defektine bağlı olarak gelişen herediter nonsferositik hemolitik anemilerden bir tanesi pirimidin 5'-nükleotidaz (Pyr 5'-N) eksikliğidir. Otozomal resesif bir geçişe sahip olup, periferik yaymada belirgin bazofilik noktanın ile karakterizedir. Hafif ve orta dereceli bir anemi görülür. Genellikle trans-

füzyon gerektirmez ve splenektominin yararı yoktur. Nispeten sık görülen bir enzimopatidir. Akdeniz bölgesi, Yahudiler ve Afrikalılarda bu hastalığa genetik bir eğilimin olduğu düşünülmektedir (4). Türkiye'den de bildirilmiş olgular vardır (3,7,10). Burada Pyr 5'-N eksikliği tanısı koyduğumuz, ailesinde iki kardeşinde de benzer bulguların söz konusu olduğu bir hasta sunduk.

OLGU

H.A, 30 yaşında erkek hasta, halsizlik, gözlerinde ve cildinde sararma yakınmalarıyla başvurdu. Hasta 5-6 yaşından beri gözlerin-

Mecmuaya Geldiği Tarih: 18.08.1999

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı Çapa-İstanbul.

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

de sararma olduğunu, zaman zaman arttığını, zaman zaman azaldığını söylüyor. Bu yakınmalarla başvurduğu bir üniversite hastanesinde yatırılarak tetkik edilmiş ve kan hücrelerinde yıkım olduğu söylenmiş. 24 yaşında sarılık şikayetlerinin artması üzerine başvurduğu sağlık kurumunda safra kesisinde multipl taşların saptanması nedeniyle kolesistektomi operasyonu geçirmiş. 1994 yılına gittiği bir doktor tarafından dalağının büyük olduğu söylenmiş. Ailesinde iki kardeşinin de benzer yakınmaları olan hasta tetkik için yatırıldı.

Büyüme ve gelişmesi, zeka düzeyi normal olan hastanın fizik muayenesinde skleraları ve cildi ikterik olup 2cm splenomegali saptandı.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobulin 11.4g/dl, hematokrit %34.5, eritrosit 3.550.000/mm³, ortalama eritrosit hacmi 99.6fl, retikülosit 5680/mm³, trombosit 262.000/mm³, idrarda ürobilinojen (++) olarak saptandı. Serum LDH düzeyi 306 İÜ, total bilirubin 8.22 mg/dl, indirekt bilirubin 7.48 mg/dl, haptogloblin 4.0 mg/dl (normali 70-320 mg/dl) olarak bulundu. Periferik yaymada belirgin bazofilik noktalanma, anizositoz ve seyrek olarak sferositler saptandı. Direkt Coombs testi negatif, hemoglobulin elektroforezi, osmotik frajilite testi, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeyi normal sınırlarda saptandı. Periferik yaymada bazofilik noktalanma belirgin olduğu için pirimidin 5'-nükleotidaz eksikliğinden kuşkulandı. Ultraviyole spektrofotometresi ile yapılan test sonucu pirimidin 5'-nükleotidaz eksikliği tanısı konuldu. Folik asit 5mg 1x1 başlanan hasta poliklinikten takibi yapılmak üzere çıkarıldı.

TARTIŞMA

Sarılık ve halsizlik nedeniyle servisimize yatırılan hastamızda anemiye eşlik eden ikter ve splenomegalinin saptanması nedeniyle ön

planda bir hemolitik anemi düşünüldü. 24 yaşında safra kesesinde multipl taşları oluşması da hemolitik anemi ve buna bağlı bilirubin taşları olarak yorumlandı. Laboratuvar testlerinden LDH, indirekt bilirubin düzeyinin yüksek, haptogloblin düzeyinin düşük olması, retikülozun varlığı hemolizi göstermekteydi. Sarılık öyküsünün çocukluğundan beri var olması, ailede iki kardeşte de benzer yakınmaların varlığı herediter bir hemoglobinopati ya da enzimopati olabileceğini düşündürdü. Osmatik frajilite testi, hemoglobin elektroforezi, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeyi normal sınırlarda bulundu. Periferik yaymada bazofilik noktalanmanın belirgin olması nedeniyle pirimidin 5'-nükleotidaz eksikliği düşünüldü. Normal eritrositlerin nükleotidleri büyük ölçüde pürin (adenin ve az miktarda guanin) deriveleridir. Normalde pirimidin nükleotidleri (sitidilik asit ve üridilik asit) çok azdır. Sitidin nükleotidlerinin asidik solüsyonu 280 nm, adenin guanin ve üridin nükleotidleri ise 260 nm de maksimum absorpsiyon gösterirler. 260 nm UV absorpsiyonunun, 280 nm UV absorpsiyonuna oranı relatif olarak eritrosit içinde birikmiş sitidin nükleotidlerinin oranını gösterir (1). Hastamızda bu oran 0.99 düşük olarak bulundu (normali 3.07-3.55) ve tanı pirimidin 5'-nükleotidaz eksikliği olarak kesinleştirildi.

Normal retikülositlerde ribosomal RNA 5'-nükleotidlerde degrade olur. Bu diffüze olamayan katabolitler (sitidin, timidin ve üridin monofosfatlar) Pyr 5'-N ile fosforillenerek hücreden dışarı diffüze olurlar. Pyr 5'-N eksikliğinde retikülositlerde bol miktarda sitidin ve üridin bileşikleri birikir. Enzimin eksik olduğu hücrelerde ribosomal normal olarak degrade olamayacağından büyük agregatlar oluştururlar ve bunlar Wright ile boyanmış yaymalarda bazofilik noktalanma olarak görülürler (5).

Pyr 5'-N eksikliğinde doğumdan itibaren hafif, orta dereceli anemi, aralıklı sarılık ve

splenomegali görülür. İnfeksiyon, stres ve gebelik hemolizi arttırır. Tanı nükleotidaz aktivitesinin azaldığını ya da pirimidin nükleotidlerinin arttığını göstermek suretiyle konur (4,5,9).

Pyr 5'-N eksikliğinde eritrositlerin erken yıkılma nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Önceleri pirimidinlerin eritrositlerde anormal birikmesinin hemolize yol açabileceği düşünüldüyse de son zamanlarda nükleotid birikmesinin ayrıca pentoz fosfat yolu üzerinde belirgin bir inhibitör etkiye sahip olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Pirimidin birikiminin bu hücreleri oksidan streslere karşı duyarlı kıldığı düşünülmektedir (8). Ayrıca Pyr 5'-N eksikliğinde eritrositlerde hektoz monofosfat yolunun bozulduğuna ilişkin yayımlar vardır (2,6).

Pyr 5'-N eksikliği nükleotid metabolizmasını etkileyen enzim defetleri içinde en sık görülendir. Coğrafi bölge olarak Türkiye bu hastalığa genetik eğilimin olduğu düşünülen Akdeniz bölgesinde yer aldığı için, herediter hemolitik anemilerde özellikle periferik yaymada bazofilik noktalanmanın belirgin olması, hipokromi ve mikrositozun olmaması durumunda Pyr 5'-N eksikliği düşünülmeli ve gerekli tanısal testler uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beutler E: Detection of erythrocyte pyrimidine nucleotides. Beutler E, Lichtman Ma et al. In Williams Hematology. McGraw-Hill. Fifth edition L54 (1995).
2. David O, Ramenghi U et al: Inhibition of hexose monophosphate shunt in young erythrocytes by pyrimidine nucleotidase in hereditary pyrimidine 5'nucleotidase deficiency. *Eu J Haematol* 47:1 (1991).
3. Dinçol G, Erdem Ş, Dinçol K, Dik İ, Aktan M, Nalçacı M: Hereditary hemolytic anemia with erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency in a Turkish patient. *Med Bul İstanbul* 28 (1995).
4. Gordon EG, Waetherall Smith and DJ: Haemolysis due to red cell enzyme deficiencies. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA eds. In Oxford Textbook of Medicine. Oxford Medical Publication. Third edition. (1996), sayfa: 3533
5. Lukens JN: Hereditary hemolytic anemias associated with abnormalities of erythrocyte anaerobic glycolysis and nucleotid metabolism. Lee GR, Bithell TC et al eds. In Wintrobe's Clinical Hematology. Ninth edition (1993), sayfa: 990
6. Nadkarni AH, Ghosh K et al: Hemoglobin E and pyrimidine 5'nucleotidase deficiency (letter). *Blood* Aug 90:4 (1997).
7. Ozsoylu Ş, Güryer A: A case of hemolytic anemia due to erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. *Acta Haematol* 66:56 (1981).
8. Rees CD, Duley J et al: Interaction of hemoglobin and pyrimidine 5'nucleotidase deficiency. *Blood*, vol 88, no 7 (Oct 1) 2761:7 (1996).
9. Rosse W, BUnn HF: Haemolytic anemias and acute blood loss. Fauci SA, Braunwald E et al eds: In Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill. 14th edition (1998), sayfa: 659
10. Tangün Y, Rosa R, Preho MO, Rosa J: New cases of hemolytic anemia due to red cell pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency detected in two Turkish families. International Society of Haematology, European and African Division Fourth Meeting. 5-9 September İstanbul/Turkey. Abstracts 67:9 (1997).