

OLGU SUNUMLARI – 1

GENETİK ANALİZ ESNASINDA SAPTANAN BİR METABOLİK HASTALIK OLGU SUNUMU: 3-METİLKROTONİL KOA KARBOKSİLİZ EKSIKLİĞİ**Elif Nur Arıkan¹, Hüseyin Kayadibi¹, Gonca Kılıç Yıldırım²**¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir

Amaç: 3-Metilcrotonil-KoA Karboksilaz eksikliği, bebeklik döneminde ağır metabolik krizler, nöbet ve ölümle sonuçlanabildiği gibi erişkin döneme kadar asemptomatik seyredebilen, klinik fenotipi oldukça değişken lösin aminoasidi metabolizması bozukluğudur. Hastalık 3-Metilcrotonil-KoA Karboksilaz enziminin sırasıyla alfa veya beta alt birimlerini kodlayan MCC-1 veya MCC-2 genlerindeki mutasyona bağlı olarak otozomal resesif kalıttır (1). LC-MS/MS ile yapılan yenidoğan taramasında izovaleril karnitin yüksekliği ile bu hastalığın tanısı konur (2). Doğrulama için enzim aktivitesi ölçümü ve genetik analiz yapılır. Bu olguda nöroloji takibi esnasında saptanan MCC-1 gen mutasyonu ile 3-Metilcrotonil-KoA Karboksilaz eksikliği tanısı alan bir hastanın incelenmesi amaçlandı.

Olgu: Dört aylıkken boyun hareketlerinde kısıtlılık ve hipotonisite nedeniyle takip edilmeye başlayan ve bir süre fizik tedaviler ile fayda gören 11 yaşında erkek hasta, 2012 yılı Temmuz ayında benzer şikayetler ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesine başvurmuş. Çocuk nöroloji hastalıkları polikliniğine yönlendirilen hastadan, anne babasının akraba olması ve kuzeninde Duchenne Musküler Distrofi olması nedeni ile bu hastalığa yönelik yapılan genetik tetkiklerin sonucu negatif çıkmış. İki yıl kadar takipsiz kalan hasta, 2015 yılında solunum sıkıntısı nedeniyle entübe edilerek acil servise getirilmiş. Hasta dirençli asidoz nedeniyle yoğun bakımdaki tedavisinin ardından BPAP cihazına bağlanarak taburcu edilmiş. Aynı yıl yapılan kas biyopsisinde non-spesifik bulgular (Tip-1 fiberlerde artış) rapor edilmiş. Hasta bu tarihten sonra iki kez daha solunum sıkıntısı ve dirençli asidoz nedeni ile hastaneye yatmış. 2018 yılındaki nöroloji kontrolünde santral hipoventilasyon ve rigid spine ön tanılarıyla SEPNI VE FHL1 gen analizi istenen hastanın sonuçları normal çıkınca tüm ekzon dizi analizi yapılmış. WES analizinde MCC1 (NM_020166.5(MCC1):c.1527>A homozigot mutasyon tespit edilen hasta 3-Metilcrotonil-KoA Karboksilaz eksikliği Tip 1 açısından değerlendirilmek üzere çocuk metabolizma hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş. Metabolizma laboratuvarımızda yapılan idrar organik asit analizinde 3-hidroksi izovalerik asit 1502 mmol/mol kreatinin, 3-Metil krotonil glisin-TMS 36 mmol/mol kreatinin ve 3-Metil krotonil glisin-2 TMS 434 mmol/mol kreatinin olarak ölçüldü. Bu değerlerin hepsi referans aralığının üzerinde idi. Karnitin / açıl karnitin analizinde izovaleril karnitin 18,1 mikromol/L bulundu. AST 60 U/L, ALT 74 U/L, potasyum 4,73 mEq/L, kreatinin 0,34 mg/dL ölçüldü. Bu sonuçlar hastanın genetik analizinde tespit edilen 3-Metilcrotonil-KoA Karboksilaz eksikliği- tip 1 ile uyumlu olarak değerlendirilip hastanın tanısı konuldu. Hastanın takibi ve tedavisi çocuk metabolizma hastalıkları polikliniğinde devam etmektedir.

Sonuç: Kalıtsal metabolik hastalıklar farklı klinik yelpazeye sahip birçok hastalığı barındıran bir hastalık grubudur. Ülkemizde henüz genişletilmiş yenidoğan taramasına rutin olarak geçilmemiştir. Akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkemizde kalıtsal metabolik hastalıklardan şüphe edilmesi önem arz etmektedir. Rutin laboratuvar testleriyle tanı konulamayan ve dirençli semptomları olan hastalarda daha maliyetli olan genetik testler yapılmadan önce metabolizma testlerinin akılcı laboratuvar uygulamaları kapsamında etkin bir şekilde kullanılması önerilebilir. Bu sayede birçok metabolik hastalığın erken dönemde tespiti yapılarak ileride gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilir.

1. Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Bürer C, Burda P, Christensen E, Ficicioglu C, Herwig J, Kölker S, Möslinger D, Pasquini E, Santer R, Schwab KO, Wilcken B, Fowler B, Yue WW, Baumgartner MR. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. Orphanet J Rare Dis. 2012 May 29;7:31. doi: 10.1186/1750-1172-7-31.
2. *Doğumsal Metabolizma Hastalıklarının Moleküler Temelleri ve Laboratuvar Yaklaşım*, syf 198.

KALITSAL PROTEİN C EKSİKLİĞİ NEDENİYLE OLUŞAN DERİN VEN TROMBOZUNA BAĞLI PULMONER EMBOLİ

Hakan Kalafat

Ordu Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, ORDU, Türkiye

Anahtar Sözcükler: Pulmoner Emboli, Derin Ven Trombozu, Protein C, Protein S, D-Dimer

Giriş: Protein C, K vitamini bağımlı ve Protein S'i kofaktör olarak kullanan doğal bir antikoagülandır. Kalıtsal eksikliği Herediter Trombofilinin bir nedenidir ve vasküler trombozla sonuçlanır. Pulmoner emboli tedavisi alan hastanın etiyolojisi araştırılırken, kalıtsal Protein C eksikliği nedeniyle oluşan venöz trombozdan kaynaklandığı saptanan ve ailesinde kombine trombofili olduğu düşünülen bir olgu sunulmuştur.

Olgu sunumu: Göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran 49 yaşındaki erkek hastada D-Dimer 1580µg/L (referans aralık 0-500), pulmoner bilgisayarlı tomografide sağ alt lobda pulmoner emboli tespit edildi. Heparinize edilerek yoğun bakımda tedavi gören hastanın etiyolojisi araştırıldığında alt ekstremite venöz doppler ultrasonografide sol yüzeysel femoral ve popliteal venlerde kronik vasıflı trombüsler görüldü. Aile öyküsü araştırıldığında kız kardeşinin kombine Protein C ve Protein S eksikliği nedeniyle warfarin tedavisi gördüğü öğrenildi. Olgunun kendisinde yapılan tetkiklerde Protein C antijen 55,4% (referans aralık 66-150) olduğu; 18 yaşındaki erkek çocuğunda Protein S aktivitesi 28,2% (referans aralık 50-143) ve 20 yaşındaki kız kardeşinin kızı ise Protein C antijeni 7,98% (referans aralık 60-150), Antitrombin-III 22,7mg/dL (referans aralık 23-37) olduğu görüldü.

Tartışma: Doğal antikoagülanların (protein C, S ve anti trombin) eksikliği genel popülasyonun %0,5'inden azdır. Ancak bu kişilerde venöz tromboemboli riski 5-10 kat artmıştır. Kombine defektli trombofilik hastaların %8'ini oluşturmalarına rağmen risk 20-50 kata çıkar. Kalıtsal trombofili tanı ve tedavi kılavuzlarında, tromboza eğilimli ailelerde ve trombofili saptanan kişide aile taraması yapılması tavsiye niteliğindedir. Bu olguda görüldüğü gibi, oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için trombofili saptanan kişilerin en azından birinci derece yakınlarında aile taraması yapılması gerektiğini düşündürmektedir.