

Gebelikte Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği Tanısı ve Yönetimi: Olgu Sunumu

Orkun Çetin¹, Cihat Şen¹, Begüm Aydoğan¹, Seyfettin Uludağ¹, İpek Dokurel Çetin², Hakan Erenel¹

¹Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

Özet

Amaç: Ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliği, en sık rastlanan üre döngüsü bozukluğudur. Olgumuzda; abortus ile sonlanan gebeliği sırasında OTC eksikliği tanısı alan hastanın, sonraki gebeliğindeki takip ve yönetimini literatür bilgileri ışığında tartıştık.

Olgu: 32 yaşında hastaya, abortus ile sonuçlanan gebeliği sırasında OTC eksikliği tanısı konuldu. Takip eden gebeliğinde; oral sodiyum fenilbutirat, arginin ornitin lizin ve karbamazepin tedavisi başlandı. 1. trimesterde koryon villus örneklemesi yapıldı. Fetal gen lokusunda mutasyona rastlanmadı. 39. gebelik haftasında, sağlıklı kız bebek sezaryen ile doğurtuldu.

Sonuç: OTC eksikliği nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastaların gebelik süresince takip ve yönetimini yapmak, olabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi birikimini ve tecrübeyi gerektirmektedir. Tedavi multidisipliner yaklaşımla gerçekleştirilmelidir. OTC eksikliğinin prenatal tanısının (CVS, amniyosentez) mümkün olduğu konusunda aileye gerekli genetik danışmanlık verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Ornitin transkarbamilaz eksikliği, gebelik, prenatal tanı, multidisipliner yaklaşım.

The diagnosis and management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy: a case report

Objective: Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency is the most common urea cycle disorder. In our case, we discussed the follow up and the management of the OTC deficiency patient, diagnosed during pregnancy.

Case: 32-year-old patient, OTC deficiency was diagnosed during pregnancy which was resulted with missed abortion. In the next pregnancy, the patient treated with phenyl butyrate, arginin ornitin lizin and carbamazepin. Coryon villus sampling (CVS) was done in the first trimester. There was not any mutation in the fetal gene locus. In the 39. gestational week, healthy female baby was delivered by caesarean section.

Conclusion: OTC deficiency is a rare disease. To make the followup and the management of these patients during pregnancy, may require knowledge and experience about complications. The treatment must be carried out with multidisciplinary approach. The genetic counseling should be given to the family about the prenatal diagnosis of OTC deficiency (CVS, amniocentesis).

Keywords: Ornithine transcarbamylase deficiency, pregnancy, prenatal diagnosis, multidisciplinary approach.

Giriş

Üre döngüsü bozuklukları 30,000 canlı doğumda bir görülmektedir. X'e bağlı geçiş gösteren ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliği dışında, bu bozuklukların tümü otozomal resesif geçişlidir.^[1,2] OTC eksikliği, en sık rastlanan üre döngüsü bozukluğudur.^[1] Homozigot erkekler,

heterozigot kızlara göre; hastalıktan daha şiddetli etkilenirler. Sitrüllin düzeyi belirgin düşük; glutamin, glisin ve alanin düzeyleri yüksektir. İdrarda orotik asit düzeyleri belirgin artar. Enzimatik eksiklik karaciğer biyopsisi ile gösterilir. OTC gen lokusunda mutasyon tanısı destekler. 20'den fazla farklı allel tanımlanmıştır.^[2]

OTC eksikliğinin belirtileri; siklik kusma, letarji, koma atakları ile intermittant hiperamonyemi (Tablo 1) ile karakterizedir. Nörolojik sorunlar; inme, serebral atrofi, demans ve diğer ensefalopatik bulgular şeklinde olabilir. Aynı zamanda epileptik nöbetler de sık görülebilir.^[3] Proteinden zengin diyet, stres veya enfeksiyon durumları hiperamonyemi ataklarını başlatabilir. Bu ataklar sırasında hiperamonyemik koma ve ölüm görülebilir. Hastalarda hafif-orta derecede mental retardasyon sıktır. Erişkin çağa ulaşanlarda safra taşları görülme sıklığı artar. Postpartum dönemde akut hiperamonyemi atakları bildirilmiştir. OTC eksikliğinin geç formu zeka geriliği ile birlikte kusma ve letarji atakları ile karakterizedir.^[4] Heterozigot olan kızların ancak %20'si semptomatiktir.^[5] Bazı heterozigot hastalarda semptomlar nonspesifik olduğu için tanı gecikebilir.^[6] Üre döngüsü bozukluklarında tedavinin genel amacı; biyokimyasal bozukluğun düzeltilmesi ve besin gereksinimlerinin karşılanması ile vücut dengesinin sağlanmasıdır. Plazma amonyak düzeyinin 80 mikromol/L, plazma glutamin düzeyinin 800 mikromol/L altında tutulması ve esansiyel aminoasitlerin normal düzeylerde olması hedeflenir. Proteinden fakir diyet hastaların çoğunda gereklidir. Erişkin için alımı önerilen doğal protein miktarı 0.5 gr/kg/gün'ün altındadır. Bireysel gereksinimlere göre değişiklikler yapılmalıdır. Esansiyel aminoasitler 0.7 gr/kg/gün'e kadar verilebilir. Alternatif yolla azot ekskresyonu sağlamak için sod-

yum benzoat ve sodyum fenilbütirat kullanılabilir.^[2] Ayrıca üre döngüsünde sentez edilen esansiyel bir aminoasit olan argininin de yerine konulması gereklidir. Arginin (serbest baz) dozu 0.4-0.7 gr/kg/gün (8.8-15.4 gr/m²/gün) olmalıdır.^[2]

Gebelikte OTC eksikliği vakaları literatürde yalnızca olgu sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Olgumuzda; abortus ile sonlanan gebeliği sırasında OTC eksikliği tanısı alan hastanın, sonraki gebeliğindeki takip ve yönetimini literatür bilgileri ışığında tartıştık.

Olgu

32 yaşında, G 1, P 0 olan hasta ağızdan amonyak kokusu gelmesi ve bayılma nöbetleri geçirme şikayetleri ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dahiliye bölümüne başvurdu. Hasta 15 yaşından itibaren epilepsi tedavisi için karbamazepin 400 mg/gün kullanmaktaydı. Hastanın genel fizik muayenesi ve batın ultrasonunda 5 haftalık intrauterin gebelik tespit edildi, ek bir patoloji saptanmadı. Hastanın kanda bakılan amonyak düzeyi 179 mikrogr N/dl olarak tespit edildi. (2 yaşın üzeri normal değer: 19- 60 mikrogr N/dl) Hastanın idrarından yapılan organik asit analizinde laktik asit, pirüvik asit, 3-OH bütirik asit, 3-OH isovalerik asit artmış olarak tespit edildi. Aminoasit analizinde; tirozin, taurin, sistin ve sistatyonin düşük; triptofan ve metiyonin normalin alt sınırında bulundu. Hastanın 6. gebelik haftasındaki obstetrik muayenesinde, fetal kalp hareketi izlenmedi. Dilatasyon ve küretaj işlemi yapıldı. Abortus materyalinin genetik incelemesinde polimorfizm ve mutasyon saptanmayan erkek fetus tespit edildi.

Hastanın kandaki sitrullin düzeyi 10 mikromol/L (normal değer 10- 60 mikromol/L), alanin düzeyi 130 mikromol/L (normal değer 100-460 mikromol/L), glisin düzeyi 89 mikromol/L (normal değer 60- 490 mikromol/L), glutamin düzeyi ise 134 mikromol/L (normal değer 48-820 mikromol/L) olarak bulundu. İdrarda bakılan orotik asit düzeyi 1.3 mikromol/mol kreatinin (10 yaş üzeri normal değerler 0.4-1.2 mikromol/mol kreatinin) olarak tespit edildi.

Tablo 1. Hiperamonyemiye sebep olan kalıtsal hastalıklar.^[13-15]

Üre siklus defektleri
N-asetilglutamat sentetaz eksikliği
Karbamilfosfat sentetaz 1 eksikliği
Ornitin transkarbamilaz eksikliği
Arginosuksinat sentetaz eksikliği
Arginosuksinat liyaz eksikliği
Arginaz eksikliği
Amino asit transport defektleri
Mitokondrial ornitin transport defekti: Hiperornitinemi, hiperamonyemi,hipersitrüllinemi (HHH) sendromu
Dibazik aminoasit transport defektleri: Lizinürik protein intoleransı
Aspartat-glutamat taşıyıcısı defektleri: Sitrin eksikliği (sitrüllinemi tip 11)
Glutamin sentetaz eksikliği
Organik asidemiler

Hastanın, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan genomik amplifikasyon işlemi mutasyon saptanmadı. Ancak Xp21.1 gen lokusunda; K46R, lus3- 8A> T, Q 270R heterozigot polimorfizm tespit edildi. Bulgular ışığında hastaya OTC heterozigot enzim eksikliği gen defekti tanısı konuldu.

Tanı sonucunda; hastaya oral sodyum fenilbütirat 15.8 gr/gün (6x 2500 mg), arginin- ornitin - lizin 6600 mg/gün (2x 3300 mg) ve karbamazepin 400 mg/gün (2x 200 mg) başlandı.

Hastanın tedavisi düzenlendikten 5 ay sonra spontan tekiz gebelik tespit edildi. Gebenin takibinin Perinatoloji ve Dahiliye Metabolizma Hastalıkları ile birlikte multidisipliner yaklaşımla gerçekleştirilmesi uygun görüldü. Alınan ortak karar üzerine; gebelik süresince arjinin- ornitin- lizin aminoasit kompleksi (AOL), sodyum fenilbütirat ve karbamazepin tedavilerine devam edildi. Hastaya üre döngüsü bozukluğunun prognozu ve gebelikte karbamazepin tedavisi hakkında genetik danışmanlık verildi. Hasta prenatal tanı istediğini ancak karbamazepinin teratojenik etkilerini göz önüne alarak, ilacı kullanmayacağını belirtti. Karbamazepin tedavisi 8. gebelik haftasında kesildi ve 13. gebelik haftasında koryon villus örnekleme (CVS) yapılmış planlandı.

Birinci trimester taramasında nukal kalınlık (NT) 1.8 mm olarak ölçüldü ve burun kemiği izlendi. Duktus venozusta a dalgası pozitif ve triküs pit kapakta regürjitasyon saptanmadı.

12. gebelik haftasındaki amonyak seviyesi 157 mikrogram N/dl idi. CVS örneğinin direk ve uzun süreli kültürlerinden elde edilen metafaz plaklarının GT 6 bant tekniği ile yapılan mikroskopik değerlendirilmesinde sayısal anomali gözlenmedi. Kromozom kuruluşu normal olarak saptandı. OTC gen lokusunda mutasyon saptanmadı.

22. gebelik haftası muayenesinde biparietal çap (BPD) 52 mm, baş çevresi (HC) 195 mm, abdominal çevre (AC) 177 mm, femur uzunluğu (FL) 35 mm, kalp tepe atımı 158 atım/ dk plasenta ön duvar yerleşimli, burun kemiği 6.2 mm olarak ölçüldü. Sağ uterin arter pulsatilite indeksi (PI) 0.96, resistans indeksi (RI) 0.54 olup, çen-

tik izlenmedi. Sol uterin arter PI 0.76, RI 0.53 olup, çentik izlenmedi. Yapılan detaylı ultrasonografide fetal anatomi ve gelişim gebelik haftasına uygun olarak izlendi. Hastanın amonyak seviyesi 148 mikrogram N/dl idi.

28. gebelik haftasındaki muayenesinde yapılan ultrasonografi ile fetal anatomi ve gelişim normal olarak saptandı. Tahmini doğum ağırlığı 1529 gr ölçüldü. Hastanın bir kez tonik klonik nöbet geçirme hikayesi olması üzerine hasta Metabolizma hastalıkları ile konsülte edilerek, karbamazepin 200 mg/gün, klonazepam damla 7.5 mg/gün olarak başlandı. Hastanın amonyak düzeyi 81 mikrogram N/dl olarak ölçüldü.

Hasta 39. gebelik haftasında, baş-pelvis uyumsuzluğu endikasyonu ile 3820 gr, 1. dakika APGAR'ı 7, 5. dakika APGAR'ı 9 olan kız bebek sezeryan ile doğurtuldu. Doğumun hemen öncesinde alınan kan amonyak düzeyi mikrogram N/dl idi. Doğum sonrasında amonyak düzeyi ise 116 mikrogram N/dl olarak saptandı.

Hasta postpartum dönemde hiperamonyeminin klinik bulguları (Anoreksi, kusma, letarji, solunumsal alkaloz, tremor, güçsüzlük, ataksi, hipotermi, epileptik ataklar) açısından takip edildi. Hiperamonyemi krizinde kullanılmak üzere sodyum benzoat ve sodyum fenilasetat 250 mg/kg ve arginin 500 mg/kg/gün (intravenöz) hazır bulunduruldu. Ancak sezeryan sonrasında acil tedavi gerektirecek semptomlarla karşılaşılmadı.

Anne ve bebeğin doğum sonrasında yoğun bakım ihtiyacı olmadı. Anne ve bebek postoperatif 4. gününde taburcu edildi. Bebeğin PCR ile bakılan genomik amplifikasyon işlemi OTC gen lokusunda mutasyon saptanmadı. Bebek, Sağlam Çocuk Polikliniği'nin rutin takibine alındı.

Tartışma

OTC eksikliği X'e bağlı geçen, en sık görülen üre döngüsü bozukluğudur. Tanısı; X'e bağlı geçiş, yüksek serum amonyak, glutamin ve alanın konsantrasyonlarına ve allopurinol alımından sonra idrarda yüksek orotidin bulunmasına dayanır.^[7]

Hastalarda sıklıkla zeka geriliği ve hiperamonyemi olanlarda generalize tonik klonik veya fokal nöbetler görülür.^[7] Hepatositlerde normal ve anormal OTC genlerinin relatif liyonzasyon (random X kromozom inaktivasyonu) derecesi hastalığın şiddetini belirler.^[2]

Olgumuzda tanı; heterozigot mutasyon olduğundan 32 yaşına kadar gecikmiştir. Kesin tanının gebelik esnasında konulması nadir görülen bir durumdur.

Olgumuzda sitrüllin düzeyi 10 mikromol/L, alanin düzeyi 130 mikromol/L, glisin düzeyi 89 mikromol/L, glutamin düzeyi 134 mikromol/L olarak bulunmuştur. Sitrüllin düzeyinin normale göre düşük olması literatür ile uyumlu bulundu. Ancak alanin, glisin ve glutamin düzeylerinin normal değerlerde olması literatür bilgileri ile paralellik göstermiyordu.

Olgumuzun idrarda orotik asit düzeyi 1.3 mikromol/mol kreatinin olarak bulundu. İdrardaki orotik asit yüksekliği literatür ile uyumluydu. İdrarda orotik asitin yüksek olması aynı zamanda, karbamil fosfat sentetaz eksikliği ile ayırıcı tanıda da önemli bir belirteçtir.

Erişkin yaş grubunda hastalık akut metabolik ensefalopati atakları şeklinde görülür. Ataklar genellikle enfeksiyon, anestezi, gebelik, doğum gibi metabolik stresler sonucunda gelişir. Tetikleyen faktör her zaman saptanamayabilir. Akut ensefalopati atakları (hiperamonyemi sebebiyle) tedavi edilmediğinde bozulma ilerler, koma tablosuyla hasta kaybedilir ya da nörolojik sekelle yaşamını sürdürür. Ölüm nedeni sıklıkla serebral ödemdir.^[2] Literatürde postnatal dönemde hiperamonyemi atağı ve atoni kanaması olan olgular bildirilmiştir. Olgumuzun ante ve postnatal takibinde böyle bir komplikasyon ile karşılaşılma. Postpartum 1. saat amonyak değeri 116 mikrogr N/dl olduğundan, acil hiperamonyemi tedavisine gerek duyulmadı. (Plazma amonyak değeri normalin 3 katını geçtiğinde acil tedavi uygulamalarına başlanır.)

Olgumuza; prenatal invaziv tanı testi olarak CVS uygulandı. Örneğin değerlendirilmesinde; sayısal- yapısal anomali ve OTC gen lokusunda mutasyon saptanmadı.

Olgumuz; gebelik süresince AOL aminoasit kompleksi ve sodyum fenil bütirat tedavisine devam etti. 28. gebelik haftasına kadar antiepileptik kullanmamasına rağmen nöbet geçirme öyküsü olmadı. 28. gebelik haftasında tonik klonik epileptik nöbet geçirmesi üzerine karbamazepin tedavisi başlandı. Gebeliğin geri kalan döneminde hasta antiepileptik tedavi altında izlendi ve nöbet geçirme öyküsü olmadı.

Sonuç olarak; OTC eksikliği nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastaların gebelik süresince takip ve yönetimini yapmak, olabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi birikimini ve tecrübeyi gerektirmektedir. Hastalar akut hiperamonyemi atağı gelişmesini önlemek için açlık, aşırı protein yüklemesi, enfeksiyonlar gibi metabolik streslerden mümkün olduğunca korunmalı, normal doğum veya sezeryan gibi cerrahi uygulamalarda dikkatle izlenmelidir. Böyle durumlarda önlem olarak protein alımı azaltılmalı, daha fazla karbonhidrat verilmelidir. Akut ensefalopati atağına karşı her zaman hazırlıklı olunmalıdır. Oral alımı tolere edemeyen kusma veya progresif ensefalopati gelişen hastalara intravenöz tedaviye (sodyum benzoat, sodyum fenil asetat, arginin) acilen geçilmelidir.

Olgumuzda da görüldüğü gibi hastaların yönetimi; multidisipliner yaklaşımla (Dahiliye Endokrinoloji Bölümü ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji Bölümü) ve tersiyer merkezlerde gerçekleştirilmelidir. OTC eksikliğinin prenatal tanısının (CVS, amniosentez) mümkün olduğu konusunda aileye gerekli genetik danışmanlık verilmelidir. Prenatal tanı konmuş yenidoğanda ilk 24 saatte diyetten protein çıkartılmalıdır. Ayrıca hastanın kadın akrabalarında OTC eksikliğinin heterozigot taşıyıcılığı araştırılmalıdır. Taşıyıcılığın saptanması, akut hiperamonyemi atağı riski olan kadınların erken tanınmasına yardımcı olur. Bu kişilerde erken tanı konulması, komplikasyon olasılığını azaltır ve olası bir gebelikte prenatal tanı imkanı sağlar.

Sonuç

OTC eksikliği nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastaların gebelik süresince takip ve yönetimini yapmak, olabilecek komplikasyonlar hakkında

bilgi birikimini ve tecrübeyi gerektirmektedir. Tedavi multidisipliner yaklaşımla gerçekleştirilmelidir. OTC eksikliğinin prenatal tanısının (CVS, Amniyosentez) mümkün olduğu konusunda aileye gerekli genetik danışmanlık verilmelidir.

Kaynaklar

1. Oechsner M, Steen C, Sturenburg HJ, Kohlschütter A. Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in recognized ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:680-2.
2. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s. 673-8.
3. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurological outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea cycle enzymopathies. *Arch Dis Child* 1984;310:1500-5.
4. Kennedy CR, Cogswell JJ. Late onset ornithine transcarbamylase deficiency in males. *Letter* 1989;64:638.
5. Scaglia F, Zheng Q, O'Brien W, Henry J, Rosenberger J, Reeds P, Lee B. An integrated approach to the diagnosis and prognostic management of partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 2002;109:150-2.
6. Ahrens MJ, Berry SA, Whitley CB, Markowitz DJ, Plante RJ, Tuchman M. Clinical and biochemical heterogeneity in females of a large pedigree with ornithine transcarbamylase deficiency due to the R141 Q mutation. *Am J Med Genet* 1996;66:311-15.
7. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine transcarbamylase locus: a cause of postpartum coma. *N Engl J Med* 1990;322:1652-5.
8. Brusilow SW, Horwich AL. Urea Cycle Enzymes. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1909-61..
9. Butterworth RF. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(Suppl 1):6-20.
10. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:865-9.
11. Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:407-14.
12. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007;356:2282-92.
13. Leonard JV. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. Heidelberg: Springer; 2006. p. 263-72.
14. Saheki T, Kobayashi K, Iijima M. Adult-onset type 11 citrullinaemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab* 2004;81(Suppl 1):S20-S26.
15. Häberle J, Görg B, Rutsch F, Schmidt E, Toutain A, Benoist JF, Gelot A, Suc AL, Höhne W, Schliess F, Häussinger D, Koch HG. Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med* 2005;353:1926-33.