

Yenidoğanda Çok Uzun Zincirli Yağ Asidi Dehidrogenaz Eksikliği

Very Long-Chain Fatty Acid Dehydrogenase Deficiency in Newborn

Nilüfer Güzoğlu, Birgül Say, Nurdan Uras, Uğur Dilmen

Neonatoloji Kliniği, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Özet

Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrogenaz (VLCAD) eksikliği mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozukluğu olup otozomal resesif geçiş gösterir. Tandem kütle spektrometri ile plazmada yükselmiş açıl karnitinlerin artışının gösterilmesiyle VLCAD tanısına yönlenebilir. Bu yazıda, annesinde gebelikte HELLP sendromu olan ve 15 günlükken periferik dolaşım bozukluğu, hipotoni ve izleminde metabolik asidoz, dilate kardiyomyopati gelişen VLCAD eksikliği tanısı almış bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: VLCAD eksikliği, yenidoğan, HELLP sendromu

Abstract

Very long-chain fatty acid dehydrogenase (VLCAD) deficiency is an autosomal recessive disorder of mitochondrial fatty acid oxidation. Elevated plasma level of acyl-carnitine by Tandem mass spectrometry prompts the diagnosis of VLCAD. We herein report a neonate with a diagnosis of VLCAD whose mother's pregnancy was complicated with HELLP syndrome. Physical examination revealed poor peripheral perfusion and hypotonia on the 15 days of life. Metabolic acidosis, dilated cardiomyopathy developed during follow-up.

Key words: VLCAD deficiency, neonate, HELLP syndrome

GİRİŞ

Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrogenaz (VLCAD) uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonunun ilk hız kısıtlayıcı basamağını katalize eder. Klinik bulgular oldukça değişkendir. Hayatın ilk aylarında dilate ya da hipertofik kardiyomyopati, perikardiyal efüzyon, aritmi ile gözükebileceği gibi erişkin döneminde stresle tetiklenen rabdomyoliz ve miyoglobiniüri ile de bulgu verebilir (1).

OLGU

Otuzbir yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden 34 haftalık iken sezaryen ile 1410 gr ağırlığında mekonyumlu doğan kız bebek, doğumhanede canlandırma uygulanarak yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. İkiz eşi olan bebeğin annesinde gebelikte hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, düşük trombosit sayısı ile HELLP sendromu tanısı konulduğu ve anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Olgunun yatışındaki fizik muayenesinde; solunumu düzensiz, takipne ve retraksiyonları mevcuttu, bir gün nazal CPAP ile izlendi, postnatal ikinci gün serbest oksijen ile izleme geçildi, minimal enteral beslenme başlanıp kademeli olarak arttırıldı. Postnatal 14 güne kadar sorunsuz takip edilen hastada genel durumda kötüleşme, periferik dolaşımında ileri derecede bozukluk, apne ve bradikardi gözlemlendi. Fizik muayenesinde cilt ısı 36.5°C, kalp tepe atımı 76/dakika, solunumu 20/dakika, tansiyon arteriyel 45/24 mmHg. Hasta entübe edildi, mekanik ventilator ile izleme alındı. Kan gazında pH: 6,94, pCO₂: 69 mmHg, HCO₃: 11 mmol/L, BE: -22 mmol/L olan hastaya NaHCO₃ defisiti verildi. NaHCO₃ infüzyonu sonrasında hastanın gününe uygun sıvı tedavisi,

dopamin desteği ve şüpheli sepsis düşünülerek ampirik antibiyoterapi başlandı. PN 16. gün ekstübe edildi. Laboratuvar incelemelerinde; serum glukozu:87 mg/dl, kan üre azotu:17 mg/dl, kreatinin:0,8 mg/dl, AST:63 U/L, ALT: 23 U/L, idrarda keton: negatif, laktat: 137, amonyak: 21 idi. Yapılan ekokardiyografik değerlendirmesinde; sol kalp boşlukları normalden geniş, myokard hipertofik idi. Kalp kasılmaları azalmıştı. Önemli derecede mitral yetersizlik ve orta derecede trikuspit yetersizlik saptandı. Kranial ultrasonografik incelemesi normal idi. Anemisi olmayan hastanın kan ve BOS kültürlerinde üreme saptanmadı. İzleminde tekrarlayan apneleri olması nedeni ile metabolik tarama testleri için kan ve idrar örnekleri alındı.

Tandem kütle spektrometri analizinde plazma açıl karnitinler C14 mirostoil karnitin ve C14:1 tetradeconyl karnitin düzeyleri normalin üst sınırında C2 asetil karnitin ve serbest karnitin ise düşük saptandı. İdrar organik asit değerlendirmesinde, laktik asit, 3-hidroksi bütirik asit, 2-hidroksi bütirik asit, pirüvik asit, 2-hidroksi izovalerik asit, 4-hidroksi bütirik asit, ketoizokaproik asit, adipik asit, glutarik asit, suberik asit, homovalinik asit, sebasik asit, fenillaktik asit, 4 hidroksi fenil pürüvik asit ve 3-hidroksi sebasik asit atımlarında artış saptandı. Serum çok uzun zincirli yağ asitlerinden, C26:0 düzeyi 1.06 mcml/L (normal değerler<0,92 mg/L) ve C26:0/C22:0 oranı 0.06 (normal değerler: 0.019) artmış olarak bulundu. Olgumuz, gerek biyokimyasal analizler gerek idrar analizleri ile çok uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğu olarak değerlendirildi. Akut atak anında intravenöz %10 dekstroz ve sodyum bikarbonat verildi, izleminde yüksek kalorili, yağ içeriği yüksek olmayan diyet planlandı. Ancak izleminin 32. gününde solunum ve kardiyak yetmezlik nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Mitokondriyel yağ asidi oksidasyonu hücresel enerjinin başlıca kaynağıdır. VLCAD uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonunun ilk hız kısıtlayıcı basamağını katalize eder. Çok uzun zincirli yağ asitleri için özgün olan bu enzim ilk kez 1992'de tanımlanmıştır. Bu enzim bilinmeden önce bu hastalık uzun zincirli yağ asidi dehidrogenaz eksikliği(LCAD) olarak adlandırılmış olup bu hastaların hemen tümünde VLCAD eksikliği tanımlanmıştır (2-4). VLCAD eksikliği otozomal resesif kalıtımla geçer. Kesin sıklığı bilinmemektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalıktır, hastalığın farklı genotiplerinin farklı klinik bulgularla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Üç ayrı fenotipi tanımlanmıştır. Çocukluk döneminde ağır seyreden erken başlangıçlı form, genellikle hayatın ilk aylarında dilate ya da hipertofik kardiyomyopati, perikardiyal efüzyon, aritmi ile ortaya çıkar. Hipotoni, hepatomegali ve aralıklı hipoglisemi eşlik eder, ölüm oranının yüksek olduğu tiptir. Çocukluk döneminde daha hafif seyreden form ise daha geç başlangıçlı, hipoketotik hipogliseminin başvuru bulgusu olduğu, kardiyomyopatinin nadiren eşlik ettiği ve ölüm oranının daha düşük olduğu bir gruptur. Erişkinlerde görülen iskelet kasının izole olarak etkilendiği, stresle tetiklenen rabdomiyoliz ve miyoglobülinurinin olduğu üçüncü bir tipi de vardır. Bu gruptaki hastaların enzimatik aktivitelerinin bir kısmı korunmuştur (1, 5-8). Hastamızın izleminde hipoglisemi olmayıp, letarji, hipotoni, apne, dirençli metabolik asidoz ve dilate kardiyomati mevcut idi. Tedavide sürekli intravenöz glukoz infüzyonu uyguladığımız için hipogliseminin gelişmediği düşünüldü. Hayatın ilk günlerinde ani bebek ölümü olarak bildirilen yenidoğanların % 5 kadarının yağ asidi oksidasyon bozukluğu özellikle de VLCAD eksikliği olabileceğini öne süren araştırmalar vardır (8,9).

Hamilelikte akut karaciğer yağlanması ve HELLP sendromu gebeliğin geç döneminde görülen ciddi komplikasyonlardır. Yağ asidi oksidasyon defekti olan fetüslerde gebelik sırasında annede karaciğer hastalığı gelişme riski 20 kat artmıştır. Patogenezi tam olarak anlaşılmasa da fetal dolaşımdan anneye geçip, biriken 3-hidroksi yağ asitlerinin toksik etki gösterdiği düşünülmektedir (10). Hastamızın annesinin gebeliğinde HELLP sendromu mevcuttu. Ayrıca, akut faz reaktanlarının ve elektrolitlerinin normal olması, tedaviye dirençli asidozunun bulunması, kan kültüründe üreme olmaması ve akrabalık öyküsünün de alınması nedeniyle tanıdan erken dönemde uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defekti düşünüldü. Tandem kütle spektrometri ile plazmada yükselmiş C14:1 açilkarboksilik asitlerinin artışıyla gösterilmesiyle VLCAD tanısına yönlenebilir. İdrar organik asit profilinde hipoketotik, C12-14 dikarboksilik asidüri gözlenir. Kesin tanı fibroblast kültüründe veya lenfositlerde enzim aktivitesinin düşük olduğunun gösterilmesiyle konulabilir(1). Hastamızın çok uzun zincirli yağ asitlerine yönelik metabolik incelemelerinde C14:1 açil karnitin düzeyinin yüksek ve idrarda dikarboksilik asidüri varlığı gösterildi.

Yağ asidi oksidasyon defektlerinde dokularda lipolizi engelleyebilmek için yeterli enerjiyi sağlayacak glukozu temin etmek önemlidir. Hastalığın akut ataklarında intravenöz glukoz desteği sağlanmalıdır. Yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasını gerektirecek kadar uzun açlık dönemlerinden kaçınılmalıdır. Yenidoğanlarda yeterli kalori alımını sağlamak için yüksek karbonhidratlı diyetler tek başına yeterli olmaz ek kalori desteği orta zincirli trigliseridlerden sağlanır. Karnitin desteği tartışma konusudur(1). Hastamızda lipid desteği kesilip intravenöz glukoz ve yüksek kalorili diyet uygulandı.

Sonuç olarak VLCAD eksikliği, yenidoğan döneminde ciddi semptomlar ve ölüme neden olabilmekte bu nedenle aritmi, apne, letarji, hipoglisemi, hipotoni, tedaviye dirençli asidoz gözlenen hastalarda akıldan tutulması gerekmektedir. Bu olgu nedeniyle gebeliğinde HELLP sendromu gelişen annelerin bebeklerinde yenidoğan taramalarının genişletilmesinin, VLCAD eksikliğinin erken tanınmasında yararlı olacağı düşünülmüştür

KAYNAKLAR

1. Leslie ND, Tinkle BT, Strauss AW, Kerry Shooner K, Zhang K. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *Gene Reviews*: 1993
2. Aoyama T, Spurn M, Ushikubo S, et al. Purification of human verylong-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase and characterization of its deficiency in seven patients. *J Clin Invest* 1995;95:2465-73
3. Uchida Y, Izai K, Orii T, Hashimoto T. Novel fatty acid B-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. II. Purification and properties of enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. *J Biol Chem* 1992; 267:1034-41
4. Yamaguchi S, Indo Y, Coates PM, Hashimoto T, Tanaka K. Identification of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in three patients previously diagnosed with long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 1993;34:111-3
5. Cox GF, Souri M, Aoyama T, et al. Reversal of severe hypertrophic cardiomyopathy and excellent neuropsychologic outcome in very-longchain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1998;133: 247-53
6. Smelt AHM, Poorthuis BJHM, Onkenhout W, et al. Very long chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency with adult onset. *Ann Neurol* 1997;43: 540-4.
7. Merinero B, Pascual SIP, Perez-Cerda C, et al. Adolescent myopathic presentation in two sisters with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:802-10
8. Mathur A, Sims H, Gopalakrishnan D, et al. Molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation* 1999;99:1337-43
9. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924-33
10. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, et al. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 115-20