

Herediter Tirozinemi Tip 1 ve Bronkomalazili İlginç Bir Olgu

An Unusual Case of Hereditary Tyrosinemia Type 1 and Bronchomalasia

Bülent Karapınar

Cem Karadeniz

Yasin Bulut

Esen Demir

Ayten Egemen

Mahmut Çoker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Herediter tirozinemi Tip 1 ve bronkomalazi literatürde birlikteliği gösterilmemiş iki farklı klinik tablodur. Herediter Tirozinemi Tip 1 tanısı alan bronkomalazi ve rahitik pnömopati nedeniyle solunum yetmezliği gelişen hastada, tirozin ve fenilalaninden kısıtlı diet ve BiPAP (İki düzeyli pozitif havayolu basıncı) ventilasyonu ile belirgin klinik iyileşme sağlanmıştır. Ağır bronkomalazide, mekanik ventilasyonla sağlanan pnömatik stent, alternatif bir tedavi yöntemi olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Tirozinemi, bronkomalazi, rahitis, BiPAP, ventilatör bağımlılığı, çocuk

SUMMARY

Hereditary tyrosinemia type1 and bronchomalacia are two different clinical diagnosis which have not been reported together before. A significant improvement has been achieved through phenylalanine and tyrosine restricted diet and BiPAP (Bi-level positive airway pressure) ventilatory support in this patient with tyrosinemia and severe bronchomalacia. In severe bronchomalasia, pneumatic stent by mechanical ventilation can be used as an alternative treatment modality.

Key Words: Tyrosinemia, bronchomalacia, rickets, BiPAP, ventilatory dependence, children

Başvuru tarihi : 23.02.2006

İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(3):175-178

Tirozin, günlük diyetle alınan proteinlerle, doku proteinlerinin hidrolizi ile veya fenilalaninin hidroksilasyonu ile elde edilen yarı esansiyel bir aminoasittir. Hipertirozinemi birçok enzim eksikliği ile birlikte ortaya çıkmakta ise de en yaygın olan hepatorenal tirozinemiye neden olan fumarilasetoasetat hidroksilaz enzim eksikliğidir (1). Trakeobronkomalazi, trakea ve bronşlardaki myoelastik yapıların yetersizliğine bağlı olarak gelişen ve değişik derecede hava yolu daralmaları, hışıltı atakları, solunum sıkıntısı ve tekrar-

layan akciğer enfeksiyonlarına neden olan bir durumdur (2). Doğumsal (%17) veya kardiyak anomaliler, trakeoözafageal fistül, gastroözafageal reflü gibi sekonder (%82) nedenlere bağlı gelişebilmektedir.

Literatürde tirozinemi ve diğer metabolik hastalıklar ile bronkomalazi birlikteliği bildirilmemiştir. Bu makalede tirozinemi tanısı ile izlenen ve uzun süreli solunum desteği gerektiren 3 yaşındaki bir kız olgu sunulmuştur.

OLGU

Üç yaşında kız hasta, solunum sıkıntısı ve yaygın ödem, nedeniyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniğine yatırıldı.

Öyküsünden, 38. gebelik haftasında, 2600 g ikiz eşi olarak normal spontan doğum ile doğmuş olduğu, ilk kez 11 aylık iken beslenme güçlüğü kuma, iştahsızlık, çok su içme, çok sık idrar yapma yakınması ile doktora götürüldüğü, hepatomegali, renomegali, nöropati, malnütrisyon ve raşitizm saptanarak, renal tubuler asidoz, atrıca idrar organik asid incelemesinde süksinil aseton yüksekliğine dayanarak tirozinemi tanısı aldığı öğrenildi.

Tirozinemi diyeti (fenilalanin+tirozin 30-100 mg/kg/gün, doğal protein 0.5-1 g/kg/gün, tirozin ve fenilalanin içermeyen aminoasit karışımı 0.5-2 g/kg/gün), Shohl solusyonu, yağda eriyen vitaminler başlanmış, diyet ve verilen destek tedavilere rağmen, kilo alamaması nedeniyle, Pediatri Kliniğine yatırılmıştır. Renal tubuler asidozu ve idrarında süksinil aseton yüksekliği bulunan hastanın yurtdışı merkezlerde çalışılan idrar örneklerinde belirgin süksinil aseton yüksekliği saptanmış uygun diet, Shohl ve Joule solusyonu, raşitizm nedeniyle D vitamini ve kalsiyum tedavisi verilmiştir.

Kontrollere gelmediği için düzenli poliklinik izlemi yapılamayan ve dietine uymayan hasta solunum sıkıntısı ve ödemleri nedeniyle tedaviye alındı.

Fizik incelemesinde, ağırlık 7350 g (<3 p), boy 78.5 cm (10 p), baş çevresi 44.5 cm (25 p), nabız 140/dk, solunum sayısı 28/dk, kan basıncı 90/50 mmHg idi. Genel durum orta-iyi, bilinç açık, soluk ve malnutriye görünümünde, karın cildinde ve gluteal bölgede malnutrisyon pilileri, el ve ayak metafizlerinde genişleme, kostalarda raşitik tespihler, bacaklarda "O" bacak deformitesi, kol ve bacak kaslarında atrofi varlığı görüldü. Karaciğer kosta kavisinden 3 cm palpabl, akciğer oskültasyonunda solda solunum sesleri azalmış, diğer sistemlerde patolojik bir bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde Hb: 9.6 g/dl, Lökosit: 19.000/mm³, Hct: %29,

trombosit: 283.000/mm³, MCV: 79 fL, rutin idrar analizinde pH: 7, dansite: 1005, osmolalite: 120 mOsm/kg, protein: (+), glukoz: (++), sedimentte bol epitel hücresi izlendi. Protrombin zamanı: 20.5 sn (12-14 sn), INR: 2.07, aktive protrombin zamanı: 57 sn (28-40 sn), Na: 139 mEq/L (136-145 mEq/L), K: 1.3 mEq/L (3.5-5 mEq/L), Ca: 6.5 mg/dL (8.6-10.2 mg/dL) P: 0.4 mg/dL (3.1-6 mg/dL), glukoz: 67 mg/dL (60-110 mg/dL), üre: 4 mg/dL (10-50 mg/dL), kreatinin: 0.5 mg/dL (0.3-1 mg/dL), SGOT: 53 U/L (<31 U/L), SGPT: 21 U/L (<34 U/L), ALP: 2075 U/L (<280 U/L), t. protein: 4.5 g/dL (6.4-8.3 g/dL), albumin: 3.6 g/dL (3.5-5.2 g/dL), total kolesterol: 78 mg/dL (100-200 mg/dL), trigliserit: 100 mg/dL (30-150 mg/dL), HDL: 30 mg/dL (>65 mg/dL), LDL: 36 mg/dL (<130 mg/dL), ürik asit: 0.9 mg/dL (2-5.5 mg/dL), alfa fetoprotein: 216.5 ng/ml (normal < 8.5 ± 5.5 ng/ml), arter kan gazında pH: 7.37, pCO₂: 25, pO₂: 98, HCO₃: 15, BE-b: -8.2, kan osmolalitesi: 281 mOsm, FeNa: %0.3, Ca/Cr: 0.56, TPR: %51, batin ultrasonografisinde karaciğer heterojen ekojenitede, bilateral böbrek parankim kalınlıklarında artma ve renal grade 1-2 olarak değerlendirildi. Portal Doppler ultrasonografide portal hipertansiyon saptanmadı. Abdominopelvik tomografide, karaciğerde makronodüler görünüm, hepatosplenomegali, batin içi serbest sıvı izlendi. Kemik sintigrafisinde, primer hastalığın metabolik kemik tutulumu ile uyumlu, her iki humerus diafizinde, sol femur ve sağ femur diafizinde fokal intensite artışı saptandı, toraks tomografisinde kostalarda genişleme ve deformiteler, pulmoner hipertansiyon lehine kalpte büyüme, pulmoner konus ve pulmoner arterlerde dolgunluk, aspirasyon pnömonisi ile uyumlu her iki hemitoraks üst lob posterior ve alt lob superior segmentlerde konsolidasyon, solda atalektazi ve bronkomalazi ile uyumlu görünüm saptandı.

Renal tubuler asidoz nedeniyle olguya Shohl (1cc/kg) ve Joule solusyonu (0.25 g/gün) başlandı. Raşitizm için aktif D vitamini ve kalsiyum, primer hastalığına yönelik tirozin ve fenilalanin kısıtlı diyet verildi. Olgu raşitik pnömonopati tablosunda yatırıldı. Bilateral pnömonik

infiltrasyonları mevcut olan olguya intravenöz ampisilin-sulbaktam tedavisi başlandı, N-asetil sistein, bronkodilatator inhalasyonu ve postüral drenaj uygulanmasına rağmen sol akciğerdeki total atelektazinin sürdüğü görülen hasta, artan solunum sıkıntısı ve solunumsal asidoz nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine alındı. Olgunun sol total akciğer atelektazisi ve toraks deformitesi solunum yetmezliğinin ön plandaki nedenleri olarak değerlendirildi. Pozitif basınçlı ventilasyon, pozisyon ve akciğer fizyoterapisi teknikleri ile atelektazisi düzeldi. Ancak solunum cihazından ayırma çabalarının tekrarlayan sol akciğer atelektazisi ve solunum sıkıntısında artma ile sonuçlandığı hastada çok sayıdaki solunum cihazından ayırma denemeleri başarısızlıkla sonuçlandı. Tekrarlayan sol akciğer atelektazileri nedeniyle hastaya fiberoptik bronkoskopi uygulandı ve sol ana bronş boyunca ağır bronkomalazik görünüm gözlemlendi. Hastanın uzun süreli invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olacağı öngörülerek yatışının 2. ayında trakeostomi yoluyla solunum desteğine devam edildi. Uzun süreli enteral nutrisyon desteği ve olası pulmoner aspirasyonların önlenmesi amacıyla hastaya gastrostomi ve Nissen funduplikasyonu uygulandı. Tirozin ve fenil alanin kısıtlı diyet ile ağırlık artışı gözlenen olgu, ev ventilasyon programına alındı. Ev ventilasyon ekipmanlarının temini için gereken sürede aile eğitimi tamamlandı. Olgu trakeostomi yoluyla BİPAP (Bilevel positive airway pressure) ventilasyon cihazı ile EPAP (Ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı): 5 cmH₂O, IPAP (İnspiratuvar pozitif hava yolu basıncı): 15 cmH₂O basınç desteğiyle evine gönderildi. Kontrol izlemleri ayda bir ayaktan olacak şekilde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Metabolizma Polikliniği tarafından sürdürüldü. İzlem sürecinde öncelikle gündüzleri solunum desteğine gittikçe artan aralıklarla ara verildi, hastanın toleransının iyi olmasıyla 2. ay sonunda yalnızca uykuda iken ventilasyon desteğine geçildi. Evdeki dönemi boyunca solunum desteği altında atelektazisi tekrarlamayan ve solunum parametreleri olumlu yönde gelişen olguya eve çıkışının 6. ayında kontrol bronkoskopi uygu-

landı ve bronkomalazik segmentte belirgin gerileme gözlemlendi. Hemen sonrasında trakeostomi kapatılan ve sonraki iki ay boyunca sadece uykuda iken noninvaziv ventilasyon uygulanan hastanın bu sürecin sonunda solunum desteği gereksinimi kalmadı. Ağırlık 14 kg (3-10p) Boy: 87.5 cm (<3p) KC 5 cm, dalak 4 cm palpabl, kostalarda raşitik tespitler "O" bacak deformitesi devam etmekte olan hastanın diyeti, idrarda süksinil aseton ve kanda fenil alanin, metionin ve tirozin düzeylerine ve renal tubuler fonksiyonlara göre ayarlandı. Takipte fenil alanin ve metionin düzeyleri düşük saptandı. Desteksiz yürüyebildi. Ancak hasta poliklinik kontrollerine düzenli olarak gelmediğinden büyüme izlemi tam olarak yapılamadı.

TARTIŞMA

Tirozinemi tip 1 olarak tanımlanan hepatorenal tirozinemi (HT) karaciğer, böbrek ve periferik sinir sisteminin tutulumuyla giden birçok organ ve sistemleri tutan çok değişik klinik tablolar oluşturan bir kalıtsal metabolizma hastalığıdır (2-4). Klinik bulgular erken infant döneminde görülen karaciğer hastalığından geç çocukluk döneminde başlayan kronik karaciğer yetmezliği ve raşitizme kadar değişebilir (5,6). Hastamızda tirozinomiye sekonder renal tübüler hasarlanma, tübülopatiye bağlı idrarla iyon kaybı, ağır raşitizm ve raşitik pnömopatinin klinik tablodan sorumlu mekanizma olduğu düşünüldü. Bronkomalaziye sekonder tekrarlayan atelektazi ve toraks deformitesine yol açacak şekilde ağır raşitizm bulguları ise kronik solunum yetmezliği bulgularının gelişmesindeki en önemli hazırlayıcı faktörler olarak değerlendirildi. Solunum desteği, düşük tirozin, fenilalanin ve metionin diyeti ve tübuler iyon kayıplarının yerine konması ise hastanın klinik tablosunda iyileşmeyi sağlayan en önemli faktörlerdi.

Büyük havayollarındaki konjenital bronkomalazi, tekrarlayan hisiltılı solunum atakları, ağır solunum sıkıntısına yol açan tekrarlayan akciğer infeksiyonları ve solunum yetmezliği gibi belirti ve bulgular ile seyrederek çocuklardaki az sayıda kalıcı havayolu obstrüksiyonu nedenlerinden

birisidir (7). Bronşların kıkırdak yapısındaki anormallik sonucunda gelişen bronkomalazi primer olarak sınıflanırken normal kıkırdak yapısının çeşitli etiyolojik faktörlere bağlı dejenerasyonu sekonder bronkomalazi olarak sınıflanır (8-10). Hastamız, bronkomalaziye yol açabilecek havayolu basısının, gastroözafagial reflü ve geçirilmiş ağır trakeobronşit öyküsünün alınmamasıyla ön planda primer bronkomalazi olarak değerlendirildi. Tirozinemi ve diğer metabolik hastalıklar ile bronkomalazi birlikteliği açısından literatür verisi saptanmamasıyla birlikteliğin koinsidans olabileceği düşünüldü.

Trakeobronkomalazili olguların tedavisinde, uzun dönem ventilasyon/CPAP (Sürekli pozitif havayolu basıncı), stent yerleştirme, ve etkilenen segmentin cerrahi olarak rezeksiyonu gibi yöntemler uygulanmaktadır (9). Bronkoskopi ve floroskopi çalışmaları CPAP'ın solunum döngüsü boyunca havayolu kollapsını önleyen bir pnömotik stent görevi gördüğünü göstermiştir (9). Bronkomalazisi olan çocuklarda ise hava yolunu açık tutmada, CPAP'ın, ventilatör desteği ile birlikte ya da ventilatör desteği olmaksızın etkin olduğu bildirilmiştir (11-13). Hastamızda, bronkomalazinin yol açtığı sol akciğer total atalektazisine ilaveten restriktif patoloji yaratan raşitik toraks deformitesinin olması BiPAP ventilasyon tekniğinin tercih etmemizde etkili oldu. Böylelikle inspirasyonda belirli oranda basınç desteği yaratılarak hastanın spontan solunum çabası desteklenirken, sağlanan ekspirasyon basıncı ile de ekspirasyonda kapanmaya eğilimli havayolları özellikle de bronkomalazik segmentin açık tutulması hedeflenmiştir.

Sonuçta tirozinemi diyeti, raşitizm tedavisi ve uzun süreli solunum desteği ile olgumuzdaki bronkomalazi ve solunum yetmezliği tablosunda belirgin klinik iyileşme sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Mitchell GA, Russo P, Dubois J, Alveres F. Tyrosinemia. In: Suchy FJ, ed. Liver Disease in Children, 2nd edition, St, Louis: Mosby-Year Book, 2001;667-86.
2. Castillo A, Smith J, Figueroa V, Bertrand P, Sanchez I. *Rev Med Chil* 2002;130:1014-20.

3. Larochelle J, Prive L, Belanger M, Belanger L, Tremblay M, Claveau JC, et al. Hereditary tyrosinemia I. Clinical and biological study of 62 cases. *Pediatric* 1973;28:5-18.
4. Dehner LP, Snover DC, Sharp HL, Ascher N, Nakhleh R, Day DL. Hereditary tyrosinemia type I (chronic form): pathologic findings in liver. *Hum Pathol* 1989;20:149-58.
5. Kvittingen EA, Talseth T, Halvorsen S, Jakobs C, Hovig T, Flatmark A. Renal failure in adult patients with hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:53-62.
6. Dubois J, Garel L, Patriquin H, Paradis K, Forget S, Filiatrault D, et al. Imaging features of type I hereditary tyrosinemia: a review of 30 patients. *Pediatr Radiol* 1996;26:845-51.
7. Forget S, Patriquin HB, Dubois J, Lafrotune M, Merouani A, Paradis K, et al. The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol* 1999;29:104-8.
8. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, Tiddens HA, de Jongste JC, Merkus PJ. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest* 2005;128:3391-7.
9. Miller RW, Woo P, Kellman RK, Slagge TS. Tracheobronchial abnormalities in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111:779-82.
10. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: An in-depth review. *Chest* 2005;127:984-1005.
11. Masters IB, Chang AB, Patterson L, Wainwright C, Buntain H, Dean BW, et al. Series of laryngomalacia, tracheomalacia, and bronchomalacia disorders and their associations with other conditions in children. *Pediatric Pulmonol* 2002;34:189-95.
12. Neijens HJ, Kerrebijn KF, Smalhout B. Successful treatment with CPAP of two infants with bronchomalacia. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:293-6.
13. Kanter RK, Pollack MM, Wright WW, Grundfast KM. Treatment of severe tracheobronchomalacia with continuous positive airway pressure (CPAP). *Anesthesiology* 1982;57:54-6.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Bülent KARAPINAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 37 70
Faks: 0 232 388 99 00
e-posta: karapinar23@yahoo.com
