

Non-ketotik Hipoglisemi ile Gelen Reye Benzeri Sendrom

Dr. Sare Kabukçuoğlu¹, Dr. Nilüfer Tel¹, Dr. Serap Işıksay¹
Dr Emine Kasapoğlu¹, Dr. Ayten Yakut¹, Dr. Perihan Gülen²

ÖZET

Son yıllarda Reye sendromu benzeri semptom gösteren ve sıklıkla fatal seyreden kalıtsal metabolik hastalıklar tanımlanmıştır. Burada 12 saat süren kusma ve beslenmemeyi takiben non-ketotik hipoglisemi gelişen; öykü, klinik ve patolojik bulguları ile Reye sendromu'na benzer metabolik hastalığı düşündüren 3 aylık kız hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler : Non-ketotik hipoglisemi, Reye benzeri sendrom.

GİRİŞ

Bazı doğuştan metabolik hastalıklar Reye-sendromu ile benzer klinik tabloya sahiptir^(1,2,3). Hızlı gelişen atipik prodrom, 2 yaşın altında görülmesi, daha önceden Reye benzeri semptomların oluşu, kardeş öyküsü, hepatomegalinin olmayışı, kafa çevresinin anormal oluşu altta yatan bir metabolik hastalığı düşündürür. Öyküde viral enfeksiyonların bulunuşu ise Reye sendromu lehinedir. Metabolik hastalığı düşündüren diğer bir faktör de metabolik krizin açlık veya gıda değişikliğini takiben ortaya çıkmasıdır^(2,3,4). Hipoglisemi ile birlikte hiperamoneminin bulunduğu hastalarda Reye sendromu tanısı çoğu kez yanlış olarak konulmaktadır. Ayırıcı tanıda asidoz, hipoglisemi, ketozis, hiperamoneminin bulunup bulunmaması en önemli kriterlerdendir. Reye sendromunda izlenen özgül elektron mikroskopik bulgular metabolik hastalıklarda tarif edilmemiştir^(1,4,5,6,7). Burada bir gece boyunca kusma nedeniyle yeterli beslenemeyen 3 aylık kız bebekte oluşan Reye benzeri tablo olası metabolik hastalıklar açısından tartışıldı.

OLGU SUNUMU

3 aylık kız bebek bir gece boyunca kusma ve beslenmemeyi takiben gelişen huzursuzluk ve ateş yakınması nedeniyle hastaneye getirildi. 23 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden miadında 3500 gram ağırlığında normal spontan vajinal yolla doğan bebeğin 3 aylık oluncaya kadar önemli bir sorunu olmadığı ve anne baba akrabalığı bulunmadığı öğrenildi. Fizik

REYE SYNDROME-LIKE NONKERATOTIC HYPOGLYCEMIA

In recent years, several cases of Reye-like syndrome which are frequently fatal and which suggest hereditary metabolic diseases have been reported. Here we presented a 3 month-old girl who developed non-ketotic hypoglycemia after 12 hours of vomiting and poor feeding. She stayed in coma and died in 48 hours. Her clinical and pathological findings were different from Reye syndrome and were suggesting an underlying hereditary metabolic disease.

Key Words : Non-ketotic hypoglycemia, Reye-like syndrome.

incelemede baş çevresi 37 cm, boy 60 cm, ağırlık 5500 gr idi. Dolaşım ve solunum sistemi muayenesi normaldi. Karaciğer sağ midklaviküler hattı kosta kenarında 1.5 cm geçiyordu. Nörolojik muayenede bilinç kapalı ağırlı uyaranlara iç çekme tarzında yanıt mevcuttu.

Laboratuvar incelemelerinde kan şekeri 24 mg/dl idi. Serum amonyağı 224 µmol/l'te kadar yükselmiştir. AST 1070iu/l'te, ALT 945iu/l'te, alkalen fosfataz 753iu/l'te idi. CPK 597u/l'te, LDH 1905u/l'te idi. Kalsiyum 7.2mg/dl'ye düşmüştü. Kan pH'sı 7.439-7.175, HCO₃ 8.8 mEq/l'te, BE: -10.9 mmol/l'te, O₂ saturasyonu %98.2, PO₂: 104.7 mm Hg idiPT29" (14)", PTT 81" (33") idi. İdrarda dipstik ile keton yoktu. Dansite 1020, pH: 5, protein++ idi.

Yatışının ilk gününde jeneralize tonik klonik konvulsiyonlar geçiren ve koma gelişen hastada bu klinik ve laboratuvar bulgularla başlangıçta Reye sendromu düşünöldü. Tedaviye cevap vermeyen hasta yatışının 1. gününde eksitus oldu.

Tanı için karaciğer, böbrek ve beyin nekropsileri yapıldı. Dokular Hematoksilen eosin, PAS, Oil Red-O ve Trichrome-Masson ile boyandı. Hepatositlerde diffüz mikroveziküler steatosis mevcuttu. Böbrek tubuluslarında hidropik dejenerasyon izlendi. Distal ve kıvrıntılı tubuller yağ boyası ile yaygın olarak boyandı(Resim 1-2). Frontal lobdan hazırlanan beyin nekropsisinde nöronlarda iskemik dejenerasyon ve diffüz ödem izlendi.

1 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

2 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

TARTIŞMA

Propionik asidemi, metil malonik asidüri izovalerik asidemi, primer karnitinin eksikliği, bazı karbonhidrat metabolizma hastalıkları ile arasında glutarik asidüri, multipl açıl KoA dehidrogenaz eksikliğinin de bulunduğu çeşitli dikarboksilik asidürileri bazen Reye sendromu ile karışabilir. Bu hastalıklardan her birinin tanısı ve tedavisi spesifiktir^(1,3,8,9,10).

Bu hastalıklardan multiple açıl KoA dehidrogenaz eksikliği ve 3 hidroksi 3 metil glutarik asidüride Reye sendromundan farklı olarak asidoz, hipoglisemi ve hiperamonemiye ketozis eşlik etmez^(1,9,11,12,13).

Hastamızda semptomların 3 aylıkken açlık ve kusmayı takiben gelişmesi hipoglisemiye rağmen idrarda keton cismi olmayışı kuvvetle yağ metabolizması ile ilgili bir metabolik hastalığı düşündürmüştür. Yayınlarla göre bu hastalıkların sıklığı sanıldığından az bildirilmektedir^(1,2,3,4,9).

Olgumuzda izlenen non-ketodik hipogliseminin en sık rastlanan nedeni orta zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliğidir. Bu en sık rastlanan yağ asidi oksidasyon defekti olup bu defekte sahip olan hastalar, 12-16 saatlik bir açlık stresine maruz kalıncaya dek normaldir. İlk atak genellikle 6 ay 2 yaş arasında ortaya çıkar ve hastaların %25'i ölür. Bu hastalar adele zayıflığı, kardiyomyopati görülmediğinden uzun süreli iyi prognoza sahiptir^(2,12).

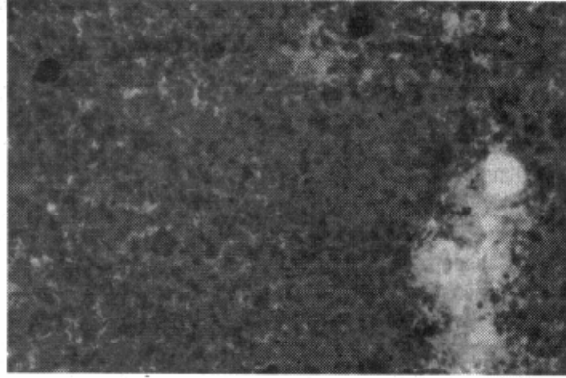
Uzun zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliği, orta zincirli açıl KoG dehidrogenaz eksikliğinden, daha küçük yaşta görülmesi, kardiyomyopatiye bağlı kardiyorespiratuar depresyonun oluşu, adele zayıflığına bağlı hipotoni ve gelişme geriliğinin bulunması ve makrosefalinin bulunuşu ile ayrılır^(12,13).

Kısa zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliğine nadir rastlanır. Bu hastalarda orta zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliğine ati semptomlar ya da kronik semptomlarla karnitin eksikliği vardır^(14,15,16).

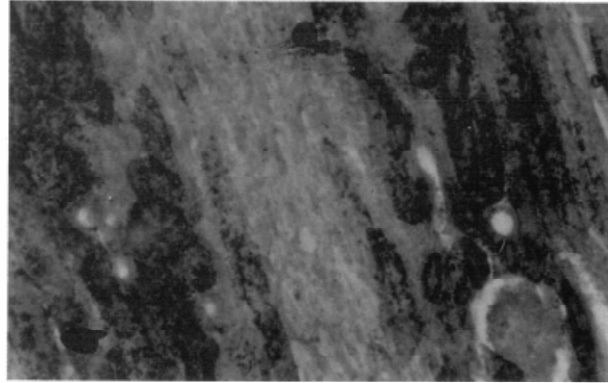
3-OH-3 metil glutarik asidemi nadir birmetobik hastalık olup literatürde 19 olgu bildirilmiştir. Hastaların %60'ı 3-11 aylıkken semptom verirler. Hepatomegali sıktır. Hipoglisemiye rağmen ketozis bulunmaz^(2,7,17).

Olgumuzda tanımladığımız hepatositlerde ve böbrek tubuluslarından mikroveziküler yağlı dejenerasyon sadece açıl KoA dehidrogenaz eksikliği ve glutarik asidüri tip II'de bildirilmiştir. bu hastalıklardan glutarik asidüri tip II'de hastaların çoğunda bazı konjenital anomaliler mevcuttur ve erken dönemde ölümle sonuçlanır^(4,14). Hepatosit ve böbrek tubuluslarında tariflediğimiz patolojik bulgulara yol açan bir ilaç bildirilmemiştir⁽¹⁴⁾.

Olgumuz bu kriterler göz önüne alındığına öncelikle orta



Resim 1 : Karaciğerde mikro ve makroveziküler yağlanma, Oil red Ox200.



Resim 2 : Böbrek tubuluslarında yağlanma, Oil red-Ox200.

zincirli veya uzun zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliğini düşündürmüştür. Minimal hepatomegali bulunmasına rağmen 3-OH-3 metil glutarik asidemiden enzim çalışması olmadığından kesin ayırıcı tanı yapılamamıştır. Non-ketotik hipoglisemi ile gelen olgumuzda klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla, AST, PT, PTT seviyesi yüksek bulunmasına rağmen Reye Sendromu ile ayırıcı tanı yapılabilmektedir.

Reye sendromuna benzer klinik tabloyla gelen bu tür hastalarda ailede başka kişilerde de rastlanabileceğinden ayırıcı tanı için çalışma yapılması gereklidir. Burada klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularıyla non-ketotik hipoglisemi ile gelen 3 aylık kız hasta olası kalıtsal metabolizma hastalıkları açısından tartışıldı.

KAYNAKLAR

1. Greene CL, Blitzer MG, Shapira E. Inborn errors of metabolism and Reye syndrome: Differential diagnosis. *J. Pediatr*, 1988, 113: 156-159.
2. Stanley CA. Metabolic disease. In Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, editors *Nelson Textbook of Pediatrics*, WB Saunders Company, 1992, 336-338.
3. Balistreri WF. Reye syndrome. In Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, editors *Nelson Textbook of Pediatrics*, WB Saunders Company, 1992, 1020-1021.
4. Dimmick JE, Applegarth DA. Inborn metabolic diseases of the perinatal infant. In Wigglesworth JS, Singer DB, Editors *Textbook of fetal and perinatal pathology*, Boston, Blackwell Scientific Publications, 1991, 593-640.
5. Lake BD. Skeletal musculature. In Wigglesworth JS, Singer DB, Editors *Textbook of fetal and Perinatal pathology*, Boston Blackwell Scientific Publications, 1991, 1221-1246.
6. Coates PM, Hale DE, Stanley CA. Systemic carnitine deficiency simulating Reye syndrome. *J. Pediatr*, 1984, 105; 4: 479.
7. Stacey TE, Sousa C, Tracey BM. Dizygotic twins with 3 hydroxy 3 methyl aciduria, *Eur J Pediatr.*, 1985, 144 177-181.
8. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. *N Eng J Med*, 1988, 319: 1331-1336.
9. Roe CR, Millington DS, Maltby DA. Diagnostic and therapeutic implications of medium-chain acyl carnitines in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*, 1985, 19: 459-566.
10. Mooy PD, Przyrembel H, Giesberts MAH. Glutaric aciduria type II: treatment with riboflavine, carnitine and insulin. *Eur J Pediatr*, 1984, 143: 92-95.
11. Stanley CA, Hale DE, Coates PM. Medium - chain acyl - CoA dehydrogenase deficiency in children with non-ketotic hypoglycemia and low carnitine levels, *Pediatr Res*, 1983, 17: 877-884.
12. Treem WR, Witzleben CA, Piccoli DA. Medium-chain and long-chain cyle - CoA dehydrogenase deficiency: Clinical, pathologic and ultrastructural differentiation from Reye's Syndrome. *Hepatology*, 1986, 6: 1270-1278.
13. Hale DE, Batshaw ML, Coates PM. Long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. An inherited cause of non-ketotic hypoglycemia. *Pediatr Res*, 1985, 19: 666-671.
14. Ruebner BH, Montgomery CK, French SW. *Diagnostic Pathology of the liver and biliary tract*, 2nd ed, New York, Hemisphere Publishing Corporation, 1991, 141-51.
15. Rebouche CJ, Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc.* 1983, 58: 533-540.
16. Turnbull DM, Bartlett K, Stevens DL. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency . *N Eng J Med*, 1984, 311: 1232-1236.
17. Roe CR, Millington DS, Maltby DA. Identification of 3 - hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency. *J Clin Invest*, 1986, 77: 1391-1394.

