

Homosistinüriye Bağlı Bilateral İnternal Karotis Arter Oklüzyonu: Olgu Sunumu

Bilateral Internal Carotid Artery Occlusion due to Homocystinuria: Case Report

Derya Yavuz Demiray¹, Sait Albayram², Cengiz Yalçınkaya¹, Zehra Haşiloğlu²

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
¹Nöroloji Anabilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Turk Norol Derg 2011;17:106-109

ÖZET

Sistatyonin beta sentetaz eksikliğine bağlı gelişen homosistinürinin, hasar oluşturma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte metilasyon reaksiyonlarındaki bozuklukların ve NMDA aracılı ekzotoksisitenin endoteli bozarak vasküler tıkanmalara yol açtığı ayrıca epileptik nöbetleri de indüklediği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada homosistinürisi olan 10 yaşında erkek hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans anjiyografisinde bilateral internal karotid arter oklüzyonu saptanması bağlamında homosistinüride görülen klinik ve radyolojik bulguların ortaya çıkış mekanizması üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Homosistinüri, epilepsi, inme.

ABSTRACT

Bilateral Internal Carotid Artery Occlusion due to Homocystinuria: Case Report

Derya Yavuz Demiray¹, Sait Albayram², Cengiz Yalçınkaya¹, Zehra Haşiloğlu²

Faculty of Cerrahpasa Medicine, University of Istanbul,
¹Department of Neurology, ²Department of Radiology, Istanbul, Turkey

The damage mechanism of homocystinuria that occurs due to cystathionine beta-synthase deficiency is not known. However, it is proposed that transmethylation disorders and NMDA-mediated excitotoxicity cause endothelial damage, thereby leading to vascular thrombosis and epileptic seizures. In this case report, the cranial magnetic resonance imaging (MRI) and MRI angiography of a 10-year-old boy with homocystinuria revealed bilateral internal carotid artery occlusion. The mechanisms of the emergence of clinical and radiological findings of homocystinuria are discussed.

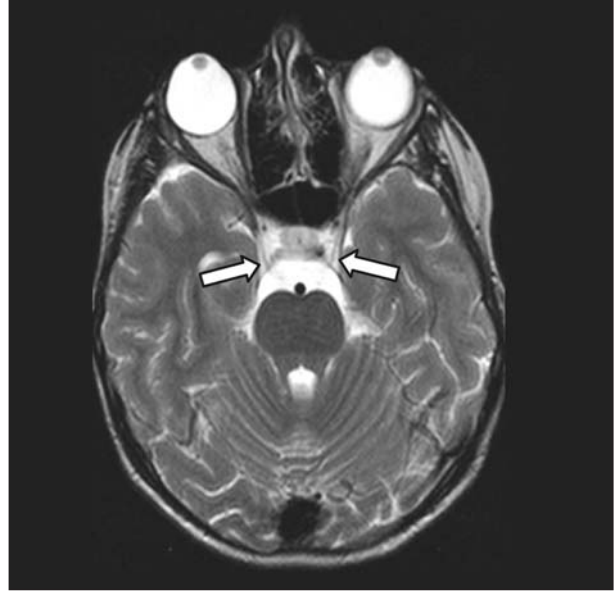
Key Words: Homocystinuria, epilepsy, stroke.

GİRİŞ

İnme, pediatrik popülasyonda mortalite ve kronik morbiditenin önemli, seyrek görülen bir nedenidir. Etiyolojik nedenler erişkin inme nedenlerine oranla daha zengin olup, kardiyojenik emboli, serebral venöz tromboz, serebral vaskülit, intrakraniyal ve ekstrakraniyal arter diseksiyonu, migren, hematolojik bozukluklar ve arteriyopatileri içermektedir (1-3). Klinik prezentasyon yaşa ve lokalizasyona bağlı olarak akut, subakut fokal semptomlarla karşımıza çıkabilir. En sık baş ağrısı, motor defisitler görülmekte olup karşılaşılan diğer nörolojik semptomlar konfüzyon, dezoryantasyon, nöbet, disfazi, afazi, hemianopsi ve papiledemdir (1-4). Tam bir etyoloji araştırması ile bazı çocuklarda inme önlenabilir ve rekürren inme riski olanlar etkili bir şekilde tedavi edilebilir (1-8). Tedavi edilebilir nedenlerden birisi homosistinüri olup, bu yazıda ender bir komplikasyon olarak bilateral karotis oklüzyonu saptanan bir hasta tartışılacaktır.

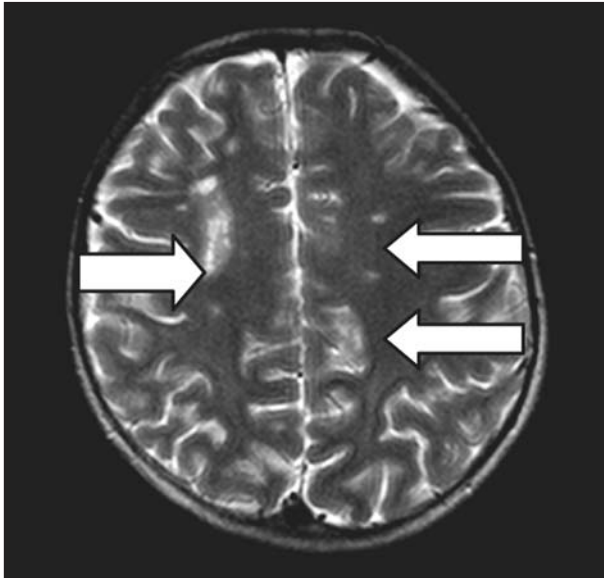
OLGU

On yaşında erkek hasta, lens ektopisi nedeniyle göz polikliniğinde operasyon öncesi değerlendirilirken, yaklaşık iki aydır belirginleşen baş ağrısı, halsizlik ve anlama güçlüğü şikayetleri olması nedeniyle dört ay önce nöroloji polikliniğine yönlendirildi. Üç yıl evvel jeneralize tonik klonik nöbet geçiren hastanın o dönemde yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de bir özellik yoktu. Fizik muayenesi normaldi. Nörolojik muayenesinde; bilinci açık, kooperasyonu kısıtlı, kas gücü tamdı. Distoni veya rijidite saptanmayan hastanın derin tendon refleksleri solda hiperaktif, sağda normoaktif bulundu, patolojik ref-



Resim 2. Kraniyal MRG'de aksiyel T2 ağırlıklı kesitte her iki internal karotis arterde incelleme ve sağ gözde belirgin lens ön-arka çapında artış.

leks saptanmadı. Okul başarısı sürekli düşük olarak belirtilen hastada hiperaktivite, hafif psikomotor retardasyon, sol gözde lens ektopisi dikkat çekmekteydi. Hastanın tekrarlanan kraniyal MRG'sinde aksiyel T2 ağırlıklı kesitte; sağda ak maddede yaygın gliozis ve ensefalomalazi alanları, solda minimal gliozis alanları ile aksiyel T2 ağırlıklı kesitte; her iki internal karotis arterde incelleme ve sağ lens ön-arka çapında artma gözlemlendi (Resim 1,2). MR anjiyog-



Resim 1. Kraniyal MRG'de aksiyel T2 ağırlıklı kesitte sağda ak maddede yaygın gliozis ve ensefalomalazi alanları, solda ak maddede minimal gliozis alanları.



Resim 3. Üç boyutlu MR anjiyografide bilateral internal karotis oklüzyonu.

rafisinde; bilateral internal karotis arter oklüzyonu saptandı (Resim 3). Ayırıcı tanıda kalıtsal metabolik hastalıklardan familial hiperkolesterolemi, Fabry hastalığı, MELAS, ornitin transkarbomilaz eksikliği, glutarik asidüri tip 1 düşünülen hastanın mevcut hemogram, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, glukoz, folik asit, amonyak, laktik asit düzeyleri normal sınırlar içinde, B12 seviyesi 160 pg/mL (180-400 pg/mL) bulundu. Mental retardasyon, lens ektopisi ve vasküler patolojisi homosistinüriyi düşündüren hastanın homosistein düzeyi idrarda 256 µmol/L (N: 0-12 µmol/L), plazmada 230 µmol/L (N: 0-15 µmol/L) düzeyinde bulundu.

TARTIŞMA

Sistatyonin beta sentetaz eksikliğine bağlı gelişen homosistinüri, fenilketonüriden sonra en iyi tedavi edilebilen konjenital metabolik hastalıktır. Homosistinüri resesif kalıtsal bir hastalık olup, dünyada insidansı 1/344.000 olarak bildirilmiştir (4-8). Klinik tablo, bulguların tümünün görüldüğü hastalardan, kliniği sessiz seyredenlere kadar heterojen olup, mental retardasyon, ektopik lens, iskelet anomalileri, osteoporoz ve vasküler tutulumdan oluşur (4-10). Tedavisiz homosistinüri olgularında vasküler patoloji ilk olarak 1969 yılında McCully tarafından tanımlanmıştır (4). Sistatyonin beta sentetaz eksikliğine bağlı gelişen homosistinüri hastalar inme, serebrovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gibi vasküler patolojiler açısından yüksek risk grubundadır (1-5). Homosistinüri hastalarda 1975 yılında McCully ve Wilson tarafından vasküler patoloji çalışmalarıyla arteriyel ve venöz tromboz, arter hasarı ve arterioskleroz gösterilmiştir. Homosisteinin hasar oluşturma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte metilasyon reaksiyonlarındaki bozuklukların ve NMDA aracılı ekzotoksitenin endoteli bozarak vasküler tıkanmalara yol açtığı ayrıca epileptik nöbetleri de indüklediği ileri sürülmektedir (11-14). Hastaların yaklaşık %50'si 30 yaşlarında tromboembolik olaylarla karşılaşır ama serebral infarkt hayatın ilk yılında ilk semptom olarak da karşımıza çıkabilir (4-7). Lu ve arkadaşları, 13 yaşında homosistinüri çocuk hastada sol karotis oklüzyonu ve sağ karotis stenozu göstermişlerdir (9). Bu olguda progresif serebral infarkt gelişmiştir. Bizim olgumuzda muhtemel yavaş daralma ve iyi kollateral akım nedeniyle iskemik alanlar sadece "border-zon" alanlarda izlenmiş olup, akut bir klinik seyir izlenmemiştir. Bu da olgumuzdaki klinik tablonun yavaş stenoz ve oklüzyona bağlı iskemiler olduğunu göstermiştir. Homosistinüride inme emboli, diseksiyon ve nadiren de bizim olgumuzda ve literatürdeki nadir benzerleri gibi muhtemel aterotrombozla ilişkili olarak ilerleyici stenoz zemininde gelişebilmektedir (5-10). Bu nedenle olgumuzda olduğu gibi asemptomatik olsa da alışılmadık vasküler lezyonlarla karşılaşıldığında homosistinüri ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (9,10).

Çocukluk çağında bilateral karotis oklüzyonu çok nadir karşılaşılan bir durumdur. Bu durumda eğer travma varsa baş dokusu zayıflığı zemininde bilateral karotis arter diseksiyonu akla gelmelidir. Ehlers Danlos ve Marfan sendromu bu baş dokusu bozukluklarının en bilinen sebepleridir (11). Moya-Moya sendromu ya da Moya-Moya tipi vaskülit yapan durumlar da bizim olgumuzdakine benzer parankimal lezyon yapabilir (1-3,11). Ancak bu olgularda yaygın kollateral yapıları izlemek ayırıcı tanıda faydalı olacaktır. Daha nadir olarak Takayasu hastalığı, lupus, orak hücreli anemi ve çok nadiren osteogenezis imperfekta bilateral karotis oklüzyonu oluşturabilir. Takayasu hastalığı genellikle genç kadın yaş grubunun hastalığı olup arkus aortada ve dallarında ek tutulumlar gösterir (1-3,9-11). Olgumuzda, karotis oklüzyonu bifurkasyon düzeyinde olduğu için genellikle supraklinoid oklüzyon yapan Moya-Moya tipi tutulum, orak hücreli anemi, osteogenezis imperfekta ekarte edilmiş olup, damar duvar patolojisi olmaması ve diseksiyonda yalancı lümen ve damar duvar patolojisi olması nedeniyle ayırıcı tanı yapılabilmektedir.

Homosistinüri tedavisinde; piridoksine yanıtı homosistinüri hastalar; günlük piridoksin, folik asit ve vitamin B₁₂ verilerek, piridoksine yanıtı olmayan hastalar ise sistein destekli metionin kısıtlı diyet, folat ve vitamin B₁₂ ile tedavi edilmelidir (4-8,12). Betain metil donörüdür, homosisteini metionine dönüştürerek etki eder ve ek tedavi olarak kullanılabilir. Antiplatelet tedavi serebral infarkt öyküsü olan tüm homosistinüri hastalara verilmelidir (5-8,12). Hiperhomosisteinemi azaltıcı yaklaşımın ömür boyu kullanımı vasküler riskin belirgin olarak azalmasını sağlar (7,8). Olgumuza da, günlük piridoksin, folik asit, vitamin B₁₂, ASA 100 mg/gün ve betain tedavisi başlandı. Yüksek homosistein düzeyinin epileptik nöbetleri indüklediği bilinmektedir (7,13-15). Glutamat ve diğer eksitator aminoasitlerin (sülfür taşıyan aminoasitler gibi) epileptik nöbetlerin başlatılması ve yayılımında rol oynadıkları düşünülmektedir (13-15). Konjenital kobalamin eksikliğine yönelik yapılan çalışmalarda sülfür taşıyan aminoasitlerden olan homosistein ve onun metabolik ürünü homosistein asidin konvülsiyonu indüklediği gösterilmiştir (14). Homosistinüriye özgü bir elektroensefalografi paterni yoktur (15). Olgumuzda; epileptik nöbet ile başvurmuş olan hastanın kraniyal görüntülemesi normal olduğu için ileri tetkik yapılmamış ve üç yıl sonra bilateral internal karotis arter oklüzyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak; çocukluk çağında izlenen bilateral karotis oklüzyonu olgularında diseksiyon, Moya-Moya sendromu gibi bilinen sebepler yanında homosistinüri de akla gelmelidir. Homosistinüride emboli, diseksiyon gibi akut inme sebepleri yanında ilerleyici darlık ve sonucunda oklüzyonla giden yavaş inme süreçlerinin de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:129-38.
2. Amlic-Lefond C, Bernard TJ, Sébire G, Friedman NR, Heyer GL, Lerner NB, et al; International Pediatric Stroke Study Group. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation* 2009;119:1417-23. Epub 2009 Mar 2.
3. Paonessa A, Limbucci N, Tozzi E, Splendiani A, Gallucci M. Radiological strategy in acute stroke in children. *Eur J Radiol* 2010;74:77-85. Epub 2009 Feb 11.
4. Kalidas K, Behrouz R. Inherited metabolic disorders and cerebral infarction. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1731-41.
5. Wilcken DE, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:295-300.
6. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
7. Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:259-65.
8. Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:335-40.
9. Lu CY, Hou JW, Wang PJ, Chiu HH, Wang TR. Homocystinuria presenting as fatal common carotid artery occlusion. *Pediatr Neurol* 1996;15:159-62.
10. Suzuki K, Murakami K, Tomita T, Suzuki Y, Takahashi N, Kurahashi K, et al. A case of young adult presenting with cerebral infarction caused by homocystinuria. *No To Shinkei* 2004;56:781-4.
11. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994;25:889-903.
12. Matté C, Mackedanz V, Stefanello FM, Scherer EB, Andrezza AC, Zanotto C, et al. Chronic hyperhomocysteinemia alters antioxidant defenses and increases DNA damage in brain and blood of rats: protective effect of folic acid. *Neurochem Int* 2009;54:7-13. Epub 2008 Oct 14.
13. Zieminska E, Lazarewicz JW. Excitotoxic neuronal injury in chronic homocysteine neurotoxicity studied in vitro: the role of NMDA and group I metabotropic glutamate receptors. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2006;66:301-9.
14. Mares P, Folbergrová J, Langmeier M, Haugvicová R, Kubová H. Convulsant action of D, L-homocysteic acid and its stereoisomers in immature rats. *Epilepsia* 1997;38:767-76.
15. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, Schiaffino MC, Caruso U, Minniti G, et al. Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2002;43:616-22.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Derya Yavuz Demiray

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Fatih, İstanbul/Türkiye

E-posta: deryayavuz149@gmail.com

geliş tarihi/received 15/01/2010

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 27/10/2010