

HANGİ HASTADA METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

Mahmut Çoker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediyatrik Metabolizma – Beslenme Bilim Dalı

2.11.2013 – Antalya

Kliniğe başvuru nedenlerine göre sınıflama

Tarama testi – FKU

(Tarama testi ile saptanan hastalar)

- Neonatal dönemde ve süt çocukluğunda akut başlangıç
- Geç başlangıç
- Kronik ve ilerleyici tedavi seçenekleri ile sağlıklı bireyler
- Spesifik ve kalıcı organ tutulumu

FA kısıtlı diyet, BH4, LNAA

tedavi seçenekleri ile sağlıklı bireyler

Biotinidaz eksikliği – Tarama testi

- 2008 yılı --- Türkiye: 1 / 11.331, İtalya: 1 / 105.471
- Bulguların ortaya çıkış zamanı: Değişken (Hasta yenidoğan anne – baba taraması)
 - **Nörolojik**
 - **Solunum**
 - **Deri**
 - **Göz**
 - **Kulak**

Geniřletilmiř YD Tarama Testleri

- **Tandem MS cihazı ile**
 - **Amino asit metabolizma bozuklukları**
 - **Organik asidemiler**

- **Ayrıca**
 - **Galaktozemi**
 - **Lizozomal depo hastalıkları**

YD Tarama Testleri – Pediatrist'e Mesaj

- Uygun örnek alımı
- Süreçte aileyi bilgilendirme

NEONATAL DÖNEMDE / SÜT ÇOCUKLUĞUNDA,

AKUT BAŞLANGIÇLI METABOLİK HASTALIKLAR

Geç başlangıçlı akut ve tekrarlayıcı ataklar

Kronik ve ilerleyici genel semptomlar

Spesifik ve kalıcı organ tutulumu

Semptomatik bebek

Prematürite
IUBG
Hipoksi
İntrakranial kanama
Enfeksiyon
İyon dengesizliği
Malformasyon

DIŞLANIR

Hipoglisemi
Laktik asidoz
Ketozis
Hiperamonyemi
Metabolik asidoz

**Nörolojik kayıp
(İntoksikasyon)
MSUD, MMA, PA,
MCD, UCD**

**Sarılık, KC yetm
Galaktozemi, HFI,
Tirozinemi, CDG,
Safra asit met bzk, LCHAD**

Semptomatik bebek

Prematürite
IUBG
Hipoksi
İntrakranial kanama
Enfeksiyon
İyon dengesizliği
Malformasyon

DIŞLANIR

Hipoglisemi
Laktik asidoz
Ketozis
Hiperamonyemi
Metabolik asidoz

Konvülziyon

B6 yanıtı,
MCD, GLUT1

Kardiak yetm

YAO bzk

Israrlı hipoglisemi

Glikojenez, PHHI,
YAO bzk

DEĞERLENDİRME

Kan - İdrar - BOS aa

İdrarda organik asidler (GS - MS)

Kan açil karnitin – aa (Tandem MS)

Kromatografik incelemeler

SPESİFİK LABORATUAR

- Tandem mass:

C3 açil karnitin: 7.1 $\mu\text{mol/L}$ (N: 0.6-7.0)

- Organik asid analizi:

**Metilmalonik asid : 7645 mmol/mol kreat.
(N: yok)**

Akut metabolik ensefalopati (nörolojik kayıp)

İntoksikasyon tipinde

- Emme ve beslenme bozukluğu, tekrarlayan kusma, destek tedaviye rağmen koma gelişimi
- Eklenen nörovejetatif belirtiler
 - Solunum bozukluğu
 - Hıçkırık
 - Bradikardi
 - Hipotermi

Akut metabolik ansefalopati (nörolojik kayıp)

İntoksikasyon tipinde

- **Tonus değişikliği**
 - **Genel hipertoni – opistotonus**
 - + ekstremitelerde boks yapan görünüm
 - + ekstremitelerde pedal çevirme (MSUD)
 - **Aksiyal hipotoni**
 - + ekstremitelerde tremor, myoklonik kasılmalar (org. asidüri)
- **Alışılmadık idrar kokusu çok değerlidir (MSUD, IVA, tip II GA).**

MMA

- **2.600 g – 1. derece kuzen**
- **3 / 12: Metabolik asidoz**
 - **İdrar MMA: 297.956 mmol/mol kreatinin**
 - **İdrar metil sitrat 452 mmol/mol kreatinin**
 - **Metil malonil KoA mutaz (fibroblast): 0.04 nmol/17hrs/mg**
- **Protein (dallı zincirli aa) kısıtlı diyet, karnitin, biotin, B12, metronidazol**
- **5.5 yaş – Tubulointerstisyel nefrit – KBY – Diyaliz**

MSUD

- Üç yaşında MSUD tanılı, kız hasta
- Somnolans, hipotoni & hiperamonyemi
- Yenidoğan döneminde MSUD tanısı (+)
- 1-C14-lösin dekarboksilasyonu: 10 pmol/saat/mg
- Lösin, İzölösin ve Valin kısıtlı diyet
- Lösin değerleri: 40.1-280 $\mu\text{mol/L}$
- ***Atak tedavisi***
 - Glikoz infüzyonu (10mg/kg/dk)
 - Sıvı yüklemesi
 - Karbamil glutamat (N-asetil glutamat analogu)

ÜRE DÖNGÜ BOZUKLUKLARI

- **3700 g – matür – 2. derece kuzen**
- **3 / 365: Huzursuzluk, aksiyal hipotoni, ekstremitelerde hipertoni, solunum zorluğu**
- **5 / 365: Koma – Amonyak: 639 mikromol/l**
 - Hemodiafiltrasyon
 - Na benzoat
 - Karbamilglutamat
- **6 / 365: Amonyak normal**
- **Lab:**
 - Düşük orotik asit, sitrölin, arginin düşük
 - Enzimatik analiz – CPS: 0.00 $\mu\text{mol/h/mg prot}$
 - Mutasyon: R233C homozygous on CPS1 gene, chr 2q35
- **Destek: Arginin, karnitin (kan aa izlemi)**

ÜRE DÖNGÜ BOZUKLUKLARI

- **3 yaş, Erkek, Kusma**
 - Günde 8-10 kez
 - Bir yaşından itibaren, son aylarda sıklık ve miktarda artış
 - Uyku Hali (Son aylarda)
- **Özgeçmiş:**
 - Miyad, 3400 g, Nöromotor gelişimi normal
- **Beslenme öyküsü:**
 - İlk 6 ay sadece anne sütü,
 - Ek gıdalara “sancılı” geçiş,
 - Proteinli gıdalardan fakir beslenme
- **Fizik bakı:**
 - 14 kg (50 p), 97 cm (90 p), Normal sistem bakıları

ÜRE DÖNGÜ BOZUKLUKLARI

- **Laboratuvar:**
 - Amonyak: 98 $\mu\text{mol/L}$ (N: 50-80)
 - Sitrülin: 90 $\mu\text{mol/L}$ (N:3.29 - 44.7)
 - Argininosüksinik asid: 0.13 $\mu\text{mol/L}$ (N:0-0.1)
 - Arginin: 15.73 $\mu\text{mol/L}$ (N: 1.32 -130)
 - Kan Gazı: ılımlı alkaloz
- **Protein yükleme sonrası:**
 - Sitrülin: 106 $\mu\text{mol/L}$ (N:3.29 - 44.7)
 - Argininosüksinik asid: 0.25 $\mu\text{mol/L}$ (N:0-0.1)
 - Arginin: 26,36 $\mu\text{mol/L}$ (N: 1.32 -130)
 - Ornitin: 9.82 $\mu\text{mol/L}$ (N:19.7-500)
 - Ağırlaşan alkaloz
 - Amonyak: 134 mg/dl (N: 50-80)
 - İdrar orotik asid: 0.82(N:<0.5)
- **Tanı: ASL eksikliği**

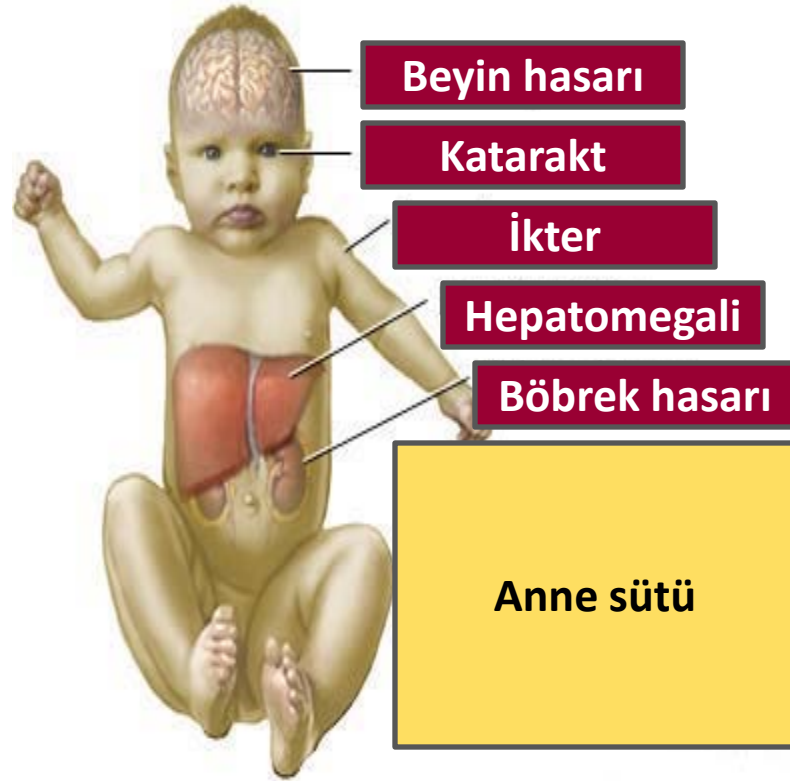
Nonketotik Hiperglisinemi

- Yenidoğan konvülziyonları
- BOS'da artmış glisin
- BOS / Kan glisin > 0.08 (N: < 0.02)
- Moleküler genetik test

- Analiz sonuçlarını etkileyen faktörler
 - Valproat kullanımı
 - Kan – BOS değerlerinin eş zamanlı olmaması
 - Travmatik işlem
 - İzole ketotik hiperglisinemi: PA – MMA

Galaktozemi

- Total / serbest galaktoz
- Gal 1 P
- GALT düzeyi
- YD Tarama
- Erişkin hastalar



Tirozinemi tip 1

- **Akut (neonatal) form (ilk 6 ay)**
 - Gelişme geriliği, irritabilite
 - Kusma, diyare, sarılık
 - Hipoglisemi
 - Karaciğer yetmezliği
 - Böbrek tubulus tutulumu
- **Subakut form (6 ay – 1 yaş arası)**
 - Karaciğer hastalığı, koagulopati, hepatosplenomegali
 - Gelişme geriliği, hipotoni
 - Rikets
- **Kronik form (1 yaşından sonra)**
 - Progresif siroz
 - Renal tubuler fonksiyon bozukluğu, D vitaminine dirençli rahitis
 - Akut polinöropati krizleri (Porfiriye benzer ataklar)

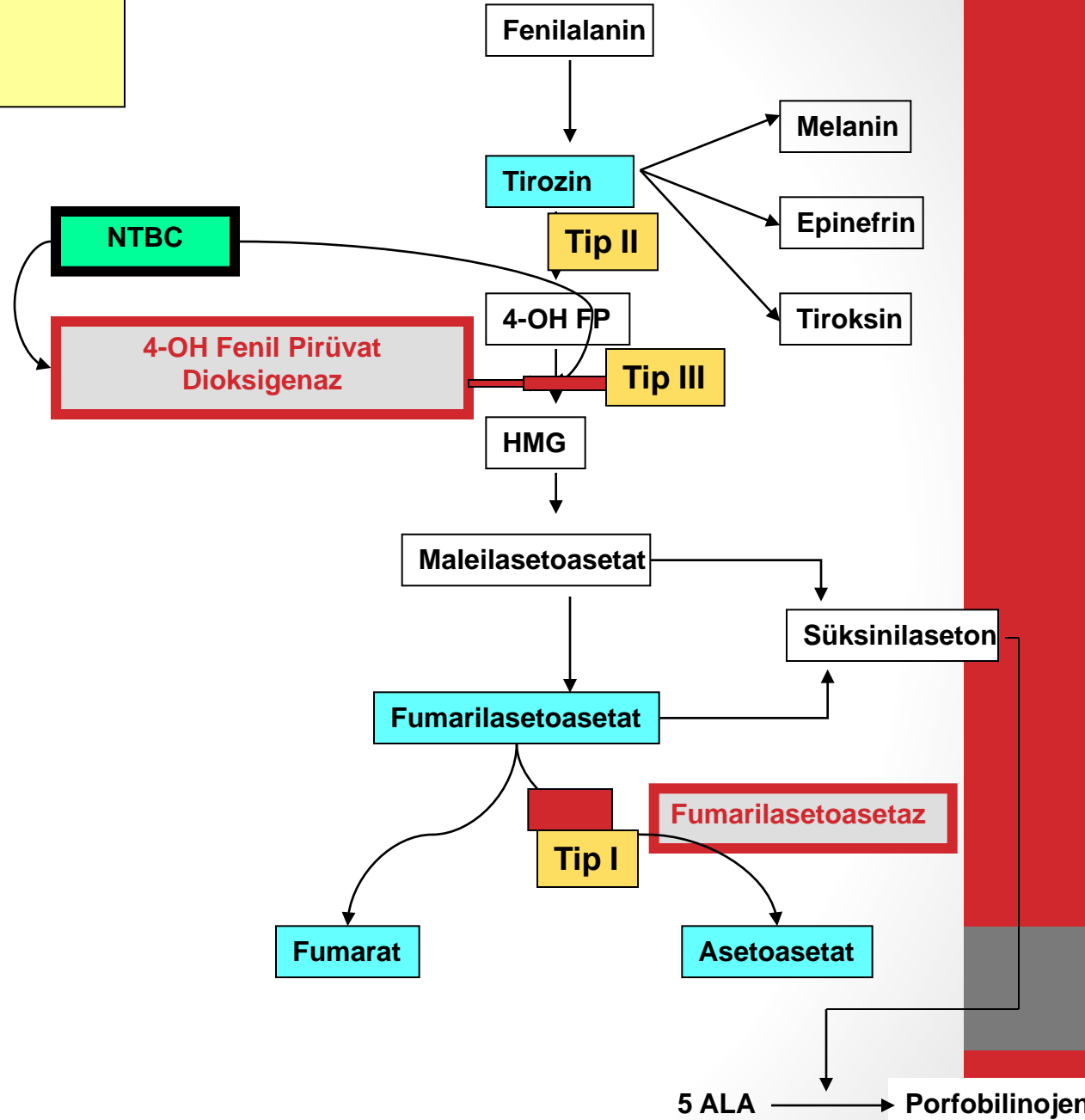
Tirozinemi Tip I

- Diyet
 - Destek (Rikets)
 - NTBC
 - KC Tx
- NTBC'ye yanıtız
- Malignite riski
- AFP
- Görüntüleme

NTBC öncesi

KC Tx endikasyonu:

- Hepatik nodül
- Nörolojik kriz
- Renal yetmezlik



Akut metabolik ansefalopati (nörolojik kayıp)

Enerji eksikliği tipinde

- Semptomsuz dönem yok
- Tonus değişikliği
 - Ağır jeneralize hipotoni
- İlerleyici nörolojik kayıp
- Dismorfik bulgular
- Kardiak, hepatik bulgular sık



Mitokondrial hastalık

- AÖ, 4 yaş ,erkek ...19yaş
- Yakınma: Nöbet
- Öykü:
 - 1,5 yaş febril konvülsiyon
 - 8/12, Dehidratasyon, hipoglisemi, hepatosteatoz
- Özgeçmiş: N
- Soygeçmiş: 1. derece kuzen evliliği
- Fizik Bakı:
 - 21,6 kg (97p), 107 cm(75-90p)
 - Nörolojik bakı: ince motorda gerilik

Laboratuvar:

- Glikoz: 68-50-86 mg/dl
- pH:7.30, HCO3:13, BE:-3, anyon gap:14
- Laktat: 12 mg/dl, Pirüvat: 0.56 mg/dl
- NH3: 80 µg/dl
- MS/MS: C8 karnitin: 1.39 micomol/l(0-0.5)

GC/MS:Hekzanoil, Suberil, Fenilpropionil glisin
5-OH Hekzanoil, Oktanoil asit artışı

MCAD eksikliği

Akut Başlangıçlı Metabolik Hastalık – Pediatrist'e Mesaj

- Soy geçmiř bulguları
- Sağlıklı doğan bebek / Hipotonik doğan bebek ----- Semptomatik hale gelen bebek
- Sepsisten kuřkulanılan her yeni doęan / süt çocuęu
- Alışılmadık idrar / ter kokusu
- Örneklem / uygun epikriz
- Erken tanı = Başarılı tedavi
- Geç tanı = Kalıcı sekelli yaşam / lm

Akut Metabolik Hastalık – Laboratuvar

	Acil laboratuvar	Örnek saklama
İdrar	Koku, görünüm Aseton İndirgen madde Keto asitler pH Sülfid test Na, K, üre, kreatinin Ürik asit	- 20 °C’de dondur (tedavi öncesi – sonrası) (OA, AA, Orotik asit)
Kan	Hemogram Elektrolit (anyon açığı) Glukoz, Ca Kan gazı Ürik asit Protrombin zamanı KCFT Amonyak Laktat, pirüvat 3 OH bütirat, Asetoasetat SYA	Plazma (5 ml): - 20 °C Guthrie kağıdına 2 damla EDTA’lı tam kan: 10 – 15 ml (Homosistein, AA, açıl karnitin, porfirin, genetik)
Diğer	LP Akciğer grafisi EKG, Ekokardiyografi EEG, Kranial görüntüleme	Fibroblast doku kültürü BOS: - 20 °C Postmortem KC, kas (enzim, nörotransmitter)

Neonatal dönemde, süt çocukluğunda (1 yaş altında) akut başlangıçlı metabolik hastalıklar

GEÇ BAŞLANGIÇLI AKUT VE TEKRARLAYICI ATAKLAR

Kronik ve ilerleyici genel semptomlar

Spesifik ve kalıcı organ tutulumu

Klinik Bulgular

- Doğumsal metabolik hastalıkların yaklaşık % 50'si
- Adolesan - Erişkin yaşlara dek asemptomatik geçen dönem
- Ataklar: Spontan düzelme / Destek tedaviye rağmen eksitus
- Ataklar arasında: Normal
- Olayı başlatanlar: Enfeksiyon, fazla protein alımı, uzun süreli açlık, egzersiz (katabolik süreç)

Klinik Bulgular

- **Letarji ile birlikte olan koma, strok ve kusma atakları**
- **Tekrarlayan ataksi**
- **Davranış bozuklukları**
- **Dehidratasyon atakları**
- **Reye sendromu, ani bebek ölümü**

Temel Laboratuvar Bulguları

- **Metabolik asidozis**
- **Ketozis**
- **Laktik asit yüksekliği**
- **Hipoglisemi**
- **Amonyak yüksekliği**

Geç başlangıçlı akut ve tekrarlayıcı ataklar – Pediatrist'e mesaj

- Akut atakların başlangıç yaşı değişkendir = Enzim aktivitesi
- Metabolik hastalık ayırıcı tanısı
 - Katabolik süreçle başlayan ataklar
 - Açlık, stres (operasyon), enfeksiyon, beslenme içeriği
 - Klinik kuşku
 - Koma
 - Laboratuvarda kuşku
 - Hipoglisemi, asidoz

Neonatal dönemde, süt çocukluğunda (1 yaş altında) akut başlangıçlı metabolik hastalıklar

Geç başlangıçlı akut ve tekrarlayıcı ataklar

KRONİK VE İLERLEYİCİ GENEL SEMPTOMLAR

Spesifik ve kalıcı organ tutulumu

Kronik ve İlerleyici Genel Semptomlar

- Sindirim sistemine ait semptomlar
- Nörolojik semptomlar
- Muskuler semptomlar + Kardiyomyopati

Glikojen Depo Hastalığı (+++)

1974: Gece devamlı gastrik damlama yöntemi ile beslenme (Glukoz-glukoz polimerleri)

1984: Çiğ nişasta

Enerjinin %65-75 Gündüz
%25-35 Gece

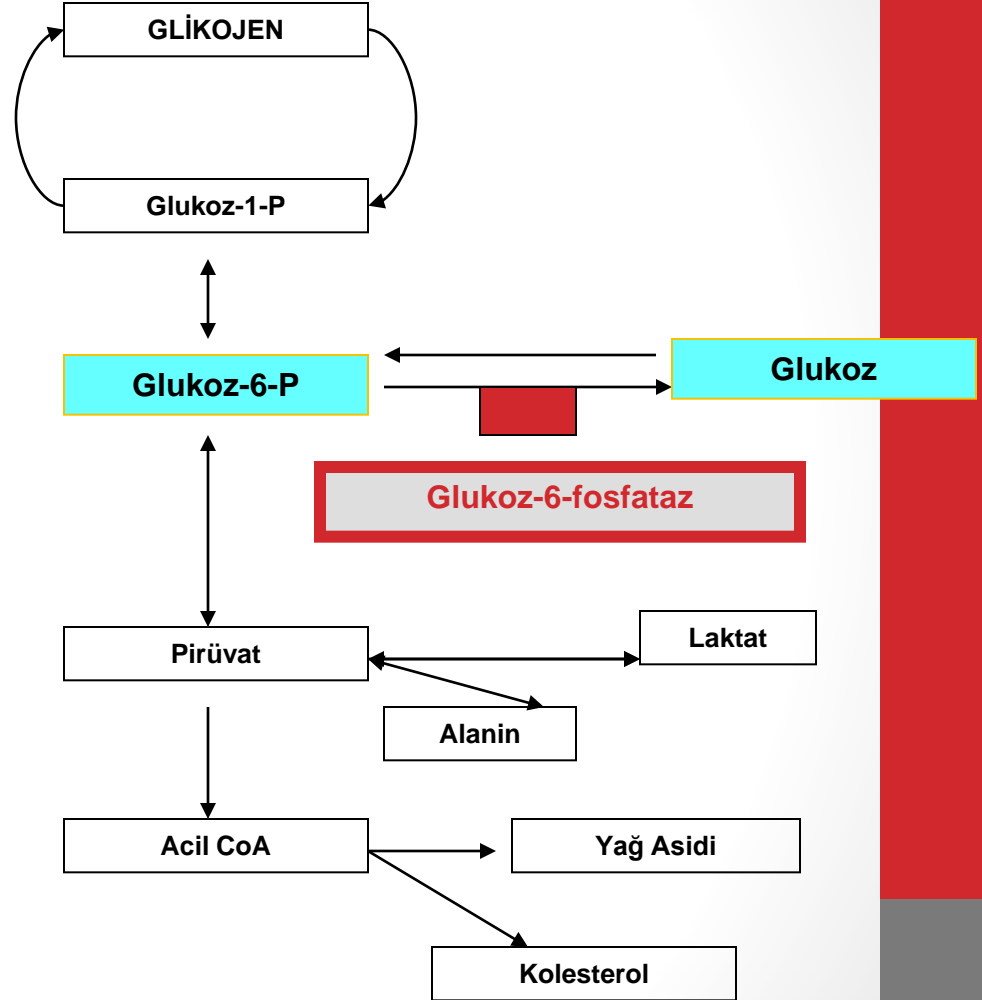
Amaç:

Normoglisemi: 70 – 120 mg/dl

KH: % 65

Yağ: % 25 - 35

Protein: % 10 - 15



Kas Semptomları

- **Ağır neonatal generalize hipotoni, ilerleyici hipotoni \pm nonobstrüktif**

idiopatik kardiyomyopati

- Mitokondrial solunum zincir bzk
- Kongenital hiperlaktasidemi
- YAO bozukluğu
- Peroksizomal hastalık
- Muskuler glikojen depo hast
- Lizozomal hastalıklar

İlerleyici nörolojik – mental kayıp

- Lizozomal depo hastalıkları (Prof Dr F Ezgü anlatacak)
- Önceki anlattıklarım

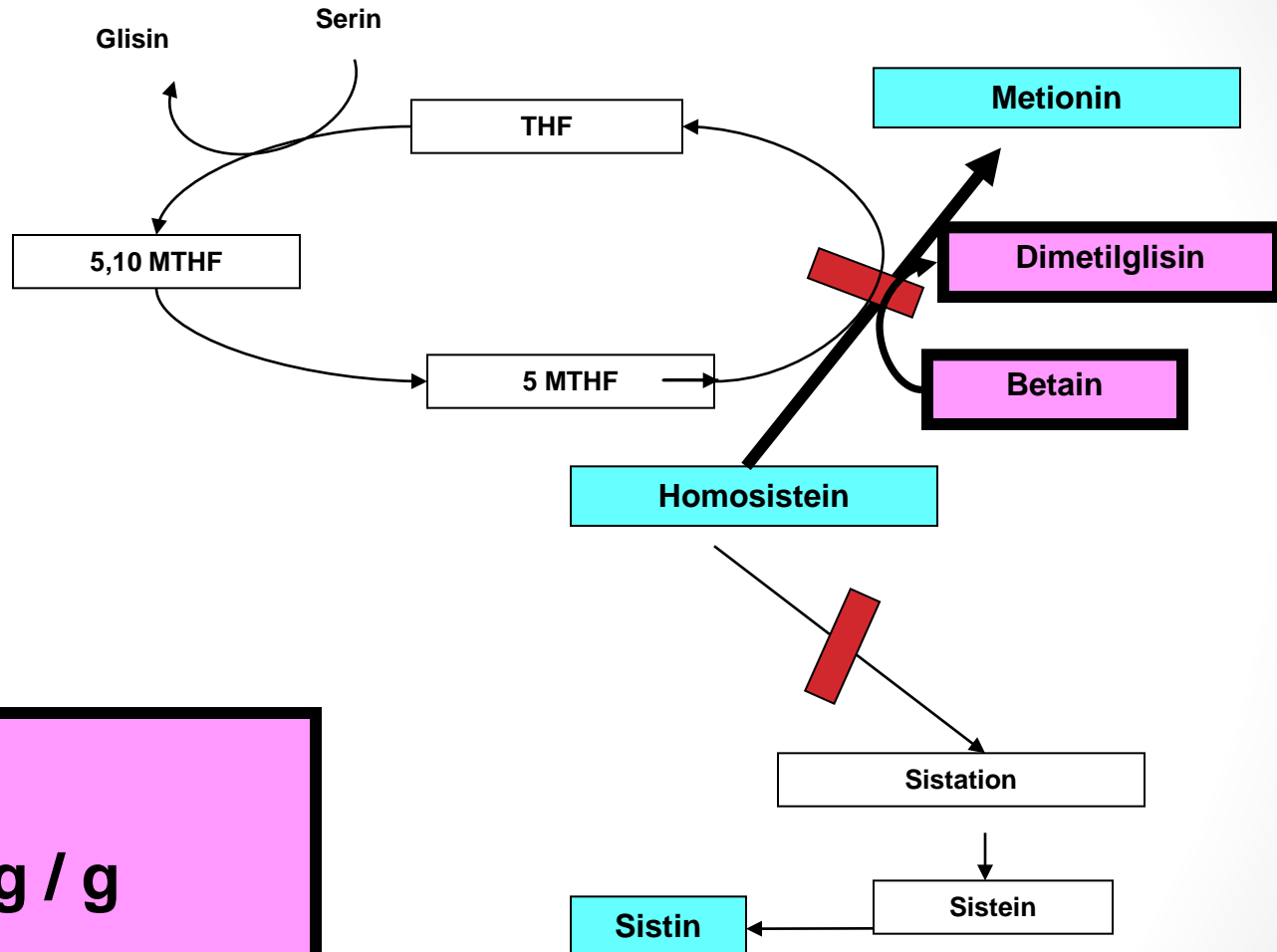
Glutarik asidüri

- Metabolik dekompanzasyon
- Nörolojik etkilenme
- Kranial MR
- Erken tanı
- YD Tarama

Nörolojik Semptomlar

- **Nöroradyolojik ve nörofizyolojik bulgular**
 - **Beyaz cevher hastalığı**
 - **Serebellar atrofi**
 - **Bazal ganglia tutulumu**
 - **Fronto-temporal atrofi**
 - **Kronik subdural efüzyon**
 - **Özel EEG bulguları**

Homosisteinemi



Betain:

150 mg / kg / g

(max: 6 – 9 g), po

Kronik ve ilerleyici genel semptomlar – Pediatrist'e mesaj

- **Akut atakların başlangıç yaşı değişkendir = Enzim aktivitesi**
- **Metabolik hastalık ayırıcı tanısı**
 - **Klinik kuşku**
 - **Hepatomegali / Nörolojik etkilenme / Kas bulguları**
 - **Kranial görüntüleme bulguları**

Neonatal dönemde, süt çocukluğunda (1 yaş altında) akut başlangıçlı metabolik hastalıklar

Geç başlangıçlı akut ve tekrarlayıcı ataklar

Kronik ve ilerleyici genel semptomlar

SPESİFİK VE KALICI ORGAN TUTULUMU

Kardiyoloji

- **Aritmi**

- D-2-OH Glutarik asidüri
- YAO bozukluğu
 - CPT II, karnitin translokaz, LCAD, LCHAD
- Kearns – Sayre sendromu

- **Kardiyomyopati**

- CDG
- Fabry
- YAO bozukluğu
- Glikojen depo III
- MMA (Cbl C)
- MPS
- Pompe

Dermatolojik Bulgular

- **Angiokeratozis:** Fabry, beta mannosidoz, galaktosialidoz
- **Kırılğan saç:** Argininosüksinik asidüri, sitrölinemi
- **İktiyoz:** Kondrodisplazia punktata, steroid sulfataz eksikliği
- **Pellegra:** Hartnup hastalığı
- **Fotosensitivite ve deri döküntüleri:** Porfiria
- **Veziko – Büllöz deri lezyonları:** Biotinidaz eksikliği, holokarboksilaz sentetaz eksikliği, MMA
- **Ksantoma:** Hiperkolesterolemi

ALD - Hiperpigmentasyon

Hematolojik tutulum

- **Akantositozis:** Abetalipoproteinemi, Hallervorden – Spatz, Cbl C
- **Anemi**
 - Makrositik: Orotik asidüri, kobalamin met bzk,
 - Non makrositik: Karnitin transport bzk, galaktozemi, LCAT eks, porfiri, piroglutamik asidüri
- **Kanamaya eğilim:** Gaucher, glikojen depo I
- **Tromboza eğilim:** CDG, Fabry, Homosistinüri, MMA, PA, Üre döngü bzk
- **Pansitopeni – trombositopeni – lökopeni:** Gaucher, LPI, MMA, PA, IVA
- **Vakuollu lenfositler:** NCL, I-cell, MPS, Pompe, sialidoz
- **Hemofagositozis:** Gaucher, LPI, Niemann-Pick

Nefrolojik bulgular

■ Nefrolitiazis, nefrokalsinozis

- Sistinüri, hiperokzalüri tip I - II, RTA tip I, ksantin oksidaz eksikliği, Lesch-Nyhan send.

■ Tubulointerstisyel nefropati

- Glikojen depo tip I, MMA, Solunum zincir bzk

■ Tubulopati

- Fankoni sendromu: Galaktozemi, HFI, Tirozinemi, Sistinozis, Lowe, Fanconi-Bickel, kompleks IV eks.
- RTA: PC eks, MMA, Glikojen depo I, CPT I eks,

■ Anormal idrar

- Renk: Alkaptonüri, İndikanüri, Porfiri
- Koku: IVA, MSUD, FKU, GA II, 3 metil krotonil glisinüri

Göz bulguları

■ Katarakt

- Loewe, Peroksizomal hast, galaktozemi, alfa mannosidoz, sialidoz, solunum zincir bzk

■ Korneal opasite (bulutlanma)

- MPS, mukolipidoz, Fabry

■ Lens dislokasyonu

- Homosistinüri, sülfid oksidaz eks

■ Keratit

- Tirozinemi II, Fabry

Spesifik ve kalıcı organ tutulumu – Pediatrist'e mesaj

- **Başlangıç yaşı değişkendir = Enzim aktivitesi**

- **Metabolik hastalık ayırıcı tanısı**
 - **Ananmez**

 - **Klinik kuşku**
 - **Israrlı organ tutulumu**

 - **Multisistemik tutulum**

Metabolik hastalıklar – Pediatrist'e mesaj

Klinik kuşku esastır

Multidisipliner

Çözümü zaman ister

Düzenli veri kaydı yol göstericidir

Klinik gözlem + tekrarlayan laboratuvar

Teşekkür ederim