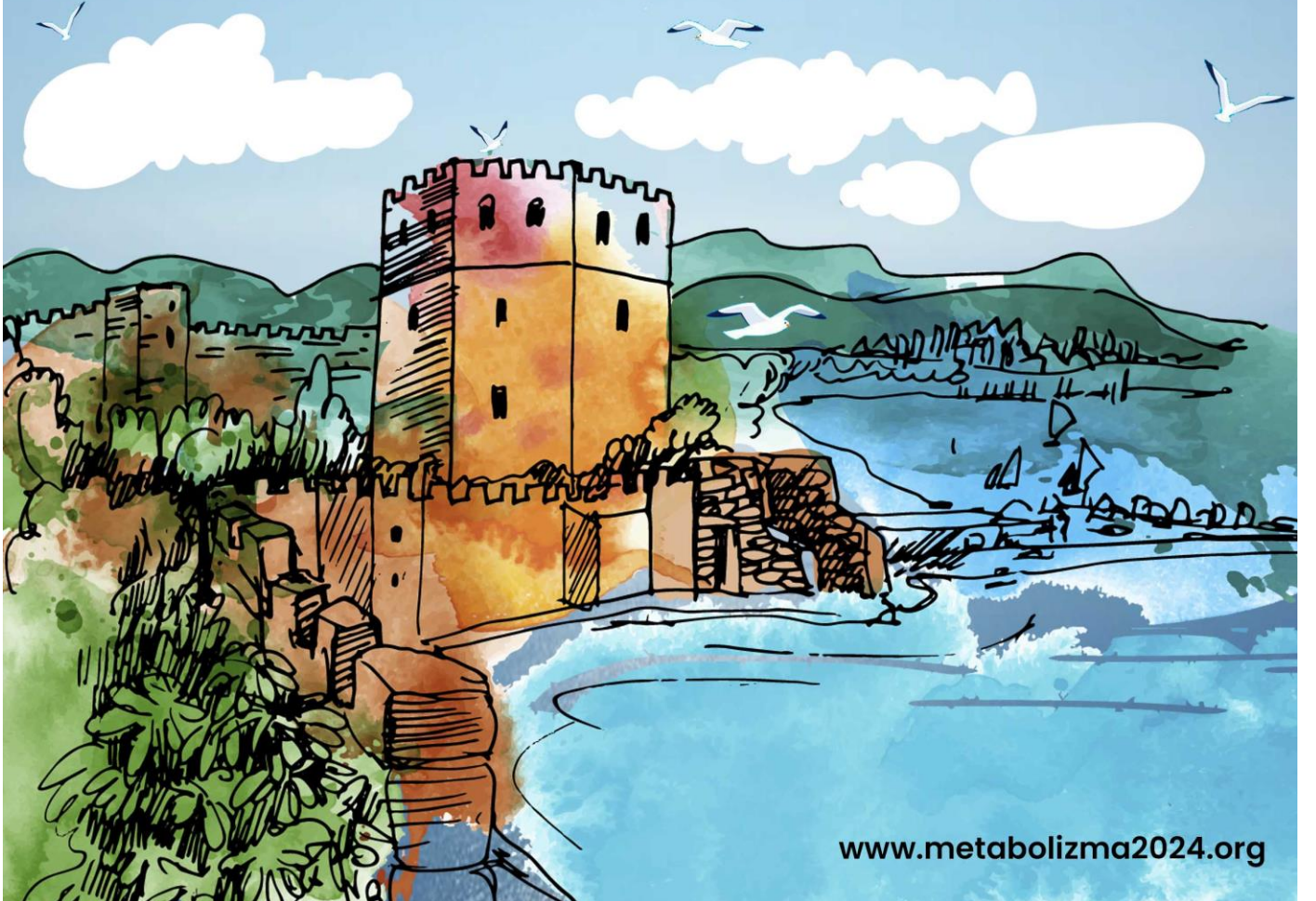




XVII. ULUSLARARASI KATILIMLI METABOLİK HASTALIKLAR ve BESLENME KONGRESİ

28 Nisan-2 Mayıs 2024
Granada Luxury Hotel
Belek-Antalya



www.metabolizma2024.org



XVII. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi



İçerik

Davet.....	4
Kurullar.....	5
Bilimsel Program.....	6
Konuşma Özetleri.....	17
Sözlü Bildiriler	52
Poster Bildiriler.....	159



Değerli Meslektaşlarım,

Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği olarak 28 Nisan-2 Mayıs 2024 tarihleri arasında Antalya Granada Luxury Hotel’de gerçekleştirmeyi planladığımız XVII. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi’ne sizleri davet etmekten büyük onur ve mutluluk duymaktayız.

Kongremizin programını kalıtsal metabolik hastalıklar alanında hem temel bilgilerin yer alacağı hem de tanı ve tedavideki en güncel konuların tartışılacağı kurslar, konferanslar, uydu sempozyumlar ve paneller şeklinde yapmayı planladık.

Sizleri kongremizde görmekten mutluluk duyacağız.

Prof. Dr. Nur Arslan
Kongre Başkanı



KONGRE ONUR KURULU

Dr. Selda Bülbül
Dr. Turgay Coşkun
Dr. Mübeccel Demirkol
Dr. Alev Hasanoglu
Dr. Mustafa Kendirci
Dr. İmran zalp
Dr. Fatoş Tanzer

KONGRE BAşKANI

Dr. Nur Arslan

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Dr. Mahmut oker
Dr. Gülden Gökçay
Dr. Mehmet Gündüz
Dr. Burcu ztrk Hişmi
Dr. Fatih Kardaş
Dr. Ertuğrul Kıykım
Dr. H. Neslihan . Mungan
Dr. Ayşegül Tokatlı
Dr. Leyla Tümer
Dr. Sema Kalkan Uçar
Dr. Özlem nal Uzun

BİLİMSEL SEKRETERYA

Dr. Burcu ztrk Hişmi
Dr. Fatih Kardaş
Dr. Sema Kalkan Uçar
Dr. Özlem nal Uzun



BİLİMSEL PROGRAM



28 Nisan 2024 - Pazar

SAFRA ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI KURSU

Saat	B Salonu
	<i>Oturum Başkanları: Dr. Halil İbrahim Aydın, Dr. Selda Bülbül</i>
10:30-11:00	Kolesterolden üretilen moleküller ve safra asit sentezi Konuşmacı: Dr. Mustafa Kılıç
11:00-11:30	Safra asit metabolitlerinin ölçümü ve tanıdaki önemi Konuşmacı: Dr. Asuman Gedikbaşı
11:30-12:00	Safra asit metabolizması bozukluklarının sınıflandırılması Konuşmacı: Dr. Aynur Küçükçongar Yavaş
12:00-13:30	Öğle yemeği
	<i>Oturum Başkanları: Dr. Fatih Kardaş, Dr. Hasan Önal</i>
13:30-14:00	Yenidoğanda kolestatik ile gelen safra asit metabolizması bozuklukları (3b-HSD, 5b-reduktaz eksikliği) Konuşmacı: Dr. Şahin Erdöl
14:00-14:30	Serebrotendinoz ksantomatozis Konuşmacı: Dr. Gonca Kılıç Yıldırım
14:30-15:00	Safra asit metabolizmasının diğer bozuklukları Konuşmacı: Dr. Sevil Dorum
15:00-15:30	Kahve arası
15:30-16:30	<i>Oturum Başkanları: Dr. Erdoğan Soyuçen, Dr. Mehmet Keskin</i> Olgu sunumları Konuşmacılar: Dr. Esra Sayar, Dr. Nazmiye Tüzel Gündüz, Dr. Nihal Coşkun, Dr. Bahar Kulu
16:30	Kapanış



28 Nisan 2024 - Pazar

7. KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI DİYETİSYENLİĞİ KURSU

Saat	C Salonu
10:30	Açılış Konuşmacılar: Dr. Nur Arslan - Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği Başkanı Dyt. Hülya Gökmen Özel - Pediatri Diyetisyenliği Derneği Başkanı <i>Oturum Başkanları: Dr. Fatoş Tanzer, Dyt. Hülya Gökmen Özel</i>
10:30-11:00	Fenilketonüri Konuşmacı: Dr. Deniz Kor
11:00-11:30	Fenilketonüride beslenme tedavisi Konuşmacı: Dyt. Tuğçe Kartal
11:30-12:00	Tirozinemi Konuşmacı: Dr. Havva Yazıcı
12:00-12:30	Tirozinemide beslenme tedavisi Konuşmacı: Dyt. Furkan Yolcu
12:30-13:30	Öğle yemeği <i>Oturum Başkanları: Dr. Sema Kalkan Uçar, Dyt. Nevra Koç</i>
13:30-14:00	MSUD-Organik asidemiler Konuşmacı: Dr. Engin Köse
14:00-14:30	MSUD-Organik asidemiler Konuşmacı: Dyt. Yasemin Atik Altınok
14:30-15:00	Acil durum sıvıları Konuşmacı: Dyt. Hülya Gökmen Özel
15:00-15:30	Kahve arası <i>Oturum Başkanları: Dyt. Gülden Köksal, Dr. Mehmet Gündüz</i>
15:30-16:00	Homosistinüri Konuşmacı: Dr. Abdurrahman Akgün
16:00-16:30	Homosistinüride beslenme tedavisi Konuşmacı: Dyt. Esmâ Uygur
16:30	Kapanış



29 Nisan 2024 - Pazartesi

NÖROTRANSMİTTER METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI KURSU

Saat	A Salonu
	<i>Oturum Başkanları: Dr. Şahin Erdöl, Dr. Aynur Küçükçongar Yavaş</i>
08:30-09:00	Nörotransmitter fonksiyonları ve sınıflandırma Konuşmacı: Dr. Meryem Karaca
09:00-09:30	BH4 metabolizması bozuklukları Konuşmacı: Dr. Yılmaz Yıldız
09:30-10:00	Monoamin metabolizması bozuklukları Konuşmacı: Dr. Aslı İnci
10:00-10:30	L-AADC eksikliği Konuşmacı: Dr. Özlem Ünal Uzun
10:30-11:00	Kahve arası
	<i>Oturum Başkanları: Dr. Ertuğrul Kıyıkım, Dr. İlyas Okur</i>
11:00-11:30	GABA, glisin, glutamat, kolin metabolizması bozuklukları Konuşmacı: Dr. Berrak Bilginer Gürbüz
11:30-12:00	Transport defektleri ve sinaptik vezikül bozuklukları Konuşmacı: Dr. Burcu Hişmi
12:00-12:30	Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği (SSADH) Konuşmacı: Dr. Nur Arslan
12:30-13:00	Olgu sunumları Konuşmacılar: Dr. Seda Güneş, Dr. Serpil Dinçer, Dr. Hatice Güneş
13:00-14:00	Öğle yemeği
KONGRE PROGRAMI	
14:00-14:30	Açılış
14:30-15:30	Panel: Yenidoğan taramalarında neredeyiz? <i>Oturum Başkanları: Dr. Fatoş Tanzer, Dr. Mehmet Gündüz</i> Konuşmacılar: Dr. Gülden Gökçay, Dr. Yüksel Hakan Aydoğmuş, Elif Yürüker
15:30-16:00	Kahve arası
16:00-16:45	Panel: Ülkemizde biyotinidaz eksikliğinin yönetiminde uzlaşi hedefleri <i>Oturum Başkanları: Dr. Mübeccel Demirkol, Dr. Mahmut Çoker</i> Konuşmacı: Dr. H. Neslihan Önenli Mungan
16:45-18:00	Poster tartışmaları <i>Oturum Başkanları:</i> <i>Dr. Abdurrahman Akgün, Dr. Fatma Derya Bulut, Dr. Esra Er, Dr. Seda Güneş,</i> <i>Dr. Banu Kadioğlu, Dr. Sebile Kılavuz, Dr. Emine Göksoy, Dr. Pelin Teke Kısa,</i> <i>Dr. Yılmaz Yıldız, Dr. Berrak Bilginer Gürbüz, Dr. Dilek Güneş</i>
18:00	Kapanış



29 Nisan 2024 - Pazartesi

7. KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI DİYETİSYENLİĞİ KURSU

Saat	B Salonu
	<i>Oturum Başkanları: Dr. Halil İbrahim Aydın, Dyt. Yasemin Atik Altınok</i>
08:30-09:00	Glikojen depo hastalıkları Konuşmacı: Dr. Dilek Güneş
09:00-09:30	Glikojen depo hastalıklarında beslenme tedavisi Konuşmacı: Dyt. Nevra Koç
09:30-10:00	Galaktozemi Konuşmacı: Dr. Seda Güneş
10:00-10:30	Galaktozemide beslenme tedavisi Konuşmacı: Dyt. Emine Aktaş
10:30-11:00	Kahve arası
	<i>Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Kılıç, Dyt. Nevra Koç</i>
11:00-11:30	Hiperlipidemiler Konuşmacı: Dr. Fatma Derya Bulut
11:30-12:00	Hiperlipidemilerde beslenme tedavisi Konuşmacı: Dyt. Tuğba Kozanoğlu
12:00-13:30	Öğle yemeği



30 Nisan 2024 - Salı
KONGRE PROGRAMI

Saat	A Salonu
07:30-09:00	Sözlü Bildiri Oturumları <i>Oturum Başkanları:</i> 1. Salon: Dr. Ebru Erbaş Canda, Dr. Aslı İnci 2. Salon: Dr. Deniz Kor, Dr. Meryem Karaca 3. Salon: Dr. Mehmet Cihan Balci, Dr. Sevil Dorum
09:00-09:45	Konferans: Kalıtsal metabolik hastalıklar ve immün disregülasyon <i>Oturum Başkanları: Dr. Mübeccel Demirkol, Dr. Mustafa Kendirci</i> Konuşmacı: Dr. Turgay Coşkun
09:45-10:30	Konferans Beyond what is known in the treatment monitoring of tyrosinemia type 1 <i>Oturum Başkanı: Dr. Çiğdem Aktuğlu Zeybek</i> Konuşmacı: Dr. Anibh Martin Das
10:30-11:00	Kahve arası
11:00-11:45	Konferans: Mukopolisakkaridozlarda kemik tutulumu ve yönetimi <i>Oturum Başkanları: Dr. H. Neslihan Önenli Mungan, Dr. Erdoğan Soyuçen</i> Konuşmacı: Dr. Serap Sivri
11:45-12:30	Konferans: Metabolik hastalıklarda in vitro modellemeler <i>Oturum Başkanları: Dr. Selda Bülbül, Dr. Ali Dursun</i> Konuşmacı: Dr. Esra Erdal
12:30-13:30	Öğle yemeği
13:30-14:30	Panel: Metabolik böbrek hastalıkları <i>Oturum Başkanları: Dr. Turgay Coşkun, Dr. Serap Sivri</i> Oksalozis ve primer hiperoksalüri Konuşmacı: Dr. Mahmut Çoker Sistinozis Konuşmacı: Dr. Asburçe Olgaç Kılıçkaya
14:30-15:15	Uydu Sempozyumu Uzun dönemli verileri ve vakaları ile Elelyso <i>Oturum Başkanı: Dr. Mustafa Kılıç</i> Konuşmacılar: Dr. Deniz Kor, Dr. Mehmet Cihan Balci
15:15-15:30	Kahve arası
15:30-16:15	Uydu Sempozyumu CTX'te kenodeoksilik asit kullanımı, cevaplanmamış sorular ve ülkemizde güncel durum <i>Oturum Başkanı: Dr. Nur Arslan</i> Konuşmacı: Dr. Tanyel Zübarioğlu
16:15-17:00	Konferans: Metabolik hastalıklarda gen tedavilerinin bugünü ve geleceği <i>Oturum Başkanları: Dr. Ali Dursun, Dr. Tuba Eminoğlu</i> Konuşmacı: Dr. Berna Şeker Yılmaz
17:00-18:30	Sözlü Bildiri Oturumları <i>Oturum Başkanları:</i> 1. Salon: Dr. Aynur Küçükçongar Yavaş, Dr. Engin Köse 2. Salon: Dr. Gonca Kılıç Yıldırım, Dr. Tanyel Zübarioğlu 3. Salon: Dr. Asburçe Olgaç Kılıçkaya, Dr. Nafiye Emel Çakar
18:30	Kapanış



30 Nisan 2024 - Salı

7. KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI DİYETİSYENLİĞİ KURSU

Saat	B Salonu
11:00-12:30	Olgu Sunumları <i>Oturum Başkanı: Dyt. Yasemin Atik Altınok</i> PKU Olgu Sunumu (Yenidoğan taramadan gelen olgu- 6 aylık izlem, anne sütü ile emzirerek, sonra sağıarak) Konuşmacı: Dyt. Tuğçe Kartal PKU Olgu Sunumu (Tamamlayıcı beslenmeye geçiş süreci 1 yaşa kadar) Konuşmacı: Dyt. Mehmet Altıntaş PKU Olgu Sunumu (Okul çağı) Konuşmacı: Dyt. Emine Aktaş
12:30-13:30	Öğle yemeği
13.30-15:15	Sözlü Bildiriler <i>Oturum Başkanları : Dr.Nur Arslan , Dyt. Yasemin Atik Altınok</i>
15:15-15:30	Kahve arası
15:30-17.00	Maternal PKU ve Olgu Sunumları <i>Oturum Başkanı: Dyt. Hülya Gökmen Özel</i> Maternal PKU Konuşmacı: Dyt. Esmâ Uygur PKU Olgu Sunumu (BH4 tedavisi alan) Konuşmacı: Dyt. Furkan Yolcu PKU Olgu Sunumu (LNAA tedavisi alan) Konuşmacı: Dyt. Ekinsu Usul



1 Mayıs 2024 - Çarşamba
KONGRE PROGRAMI

Saat	A Salonu
08:30-09:30	Panel: Metabolik miyopatilerde güncel bilgiler <i>Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Kendirci, Dr. Halil İbrahim Aydın</i> Miyopatik glikojenezler Konuşmacı: Dr. İlyas Okur Yağ asidi oksidasyon defektleri Konuşmacı: Dr. Nafiye Emel Çakar Mitokondrial miyopatiler Konuşmacı: Dr. Ebru Erbaş Canda
09:30-10:15	Uydu Sempozyumu Hangi durumlarda CTX taranmalıdır? <i>Oturum Başkanı: Dr. Özlem Ünal Uzun</i> Konuşmacı: Dr. Çiğdem Seher Kasapkara
10:15-10:45	Kahve arası
10:45-11:30	Konferans: Repurposing empagliflozin for treating neutropenia /neutrophil dysfunction in glycogen storage disease 1b-safety, (cost) efficacy, and best practice recommendations <i>Oturum Başkanları: Dr. Gülden Gökçay, Dr. Sema Kalkan Uçar</i> Konuşmacı: Dr. Saskia B. Wortmann
11:30-12:15	Uydu Sempozyumu Patient and treatment follow-up in Gaucher and Fabry disease with global cases <i>Oturum Başkanı: Dr. Sema Kalkan Uçar</i> Konuşmacı: Dr. Roberto Giugliani
12:15-13:00	Öğle yemeği
13:00-13:45	Uydu Sempozyumu Hiperamonyemi tedavisinde yenilikler ve sodyum fenilbütirat kullanımı <i>Oturum Başkanı: Dr. Turgay Coşkun</i> Konuşmacı: Dr. Ertuğrul Kıyıkım
13:45-14:45	Panel: Metilasyon bozuklukları ve hiperhomosisteinemiler <i>Oturum Başkanları: Dr. Yaşar Cesur, Dr. Mehmet Gündüz</i> Metilasyon ve remetilasyon bozuklukları Konuşmacı: Dr. Çiğdem Aktuğlu Zeybek Transsülfürasyon bozuklukları Konuşmacı: Dr. Fatih Kardaş
14:45-15:15	Kahve arası
15:15-16:30	Konferans: Zor olgular <i>Oturum Başkanları: Dr. Tuba Eminoglu, Dr. Çiğdem Seher Kasapkara</i> Konuşmacı: Dr. Hasan Önal
17:00-20:00	Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği Olağan Genel Kurulu
20:30	Gala

Humanis

sanofi

ASSOS
PHARMACEUTICALS



1 Mayıs 2024 - Çarşamba

7. KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI DİYETİSYENLİĞİ KURSU

Saat	B Salonu
10:45-11:30	Olgu Sunumları <i>Oturum Başkanı: Dyt. Gülden Köksal</i> MSUD Olgu Sunumu (0-1 yaş) Konuşmacı: Dyt. Burcu Özen Yeşil MSUD Olgu Sunumu (Okul çağı) Konuşmacı: Dyt. Tuğba Kozanoğlu
11:30-12:15	Olgu Sunumları <i>Oturum Başkanı: Dyt. Hülya Gökmen Özel</i> Metilmalonik Asidemi Olgu Sunumu (0-1 yaş) Konuşmacı: Dyt. Merve Eşgi Üre Siklus Defekti Olgu Sunumu (0-1 yaş) Konuşmacı: Dyt. Damla Kocaman
12:15-13:00	Öğle yemeği
13:00-13:45	Olgu Sunumları <i>Oturum Başkanı: Dyt. Nevra Koç</i> Ailesel Hiperkolesterolemi (Adolesan) Konuşmacı: Dyt. Damla Kalkan Glikojen Depo TİP 1a Konuşmacı: Dyt. Semra Erkmen Metvak Mutfak Uygulamaları Konuşmacı: Dyt. Figen Kutluay

2 Mayıs 2024 - Perşembe

KONGRE PROGRAMI

Saat	A Salonu
09:00-11:00	Olgu Sunumları <i>Oturum Başkanları: Dr. Özlem Ünal Uzun, Dr. Burcu Hişmi</i>
11:00-11:30	Kahve arası
11:30-12:30	Olgu sunumları <i>Oturum Başkanları: Dr. Mehmet Gündüz, Dr. Ertuğrul Kıyıkım</i>
12:30-13:00	Çocukluk çağında akılcı ilaç kullanımı Konuşmacı: Dr. Fatih Kardaş
13:00-13:15	Kapanış

Sözlü Sunumlar

Sıra	30.04.2024 - Saat: 07:30-09:00 - A Salonu Oturum Başkanları: Dr. Ebru Erbaş Canda, Dr. Aslı İnci	Sıra	30.04.2024 - Saat: 07:30-09:00 - B Salonu Oturum Başkanları: Dr. Deniz Kor, Dr. Meryem Karaca
1 BN:39	Biyotinidaz Eksikliği Taramasında Kordon Kanı Örneklemesinin Uygulanabilirliğinin Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Gözde İnci	1 BN: 11	Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Pteridin Metabolitlerinin Hastalığın Aktivasyonu Ve Tedavi Yanıtıyla Olan İlişkisi Sunumu Yapacak Kişi: Kağan Çalışgan
2 BN: 173	Ulusal Yenidoğan Tarama Programından Biyotinidaz Eksikliği Şüphesi İle Yönlendirilen Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi ve Tarama Yönlendirme Eşik Değerlerinin Pozitif Prediktivitesinin Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Billur Korkmaz	2 BN: 46	Akut Atak İle Başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Akut Hepatik Porfiri Sıklığı Araştırılması Sunumu Yapacak Kişi: Gulustan Musayeva
3 BN: 93	Dört Olgu İle Nöronal Seroid Lipofuksinozis: Enzim Replasman Tedavisi Sonuçları Sunumu Yapacak Kişi: Nazmiye Tüzel Gündüz	3 BN: 26	Glutarik Asidüri Tip 1 Hastalarında Böbrek İşlevlerinin İncelenmesi Sunumu Yapacak Kişi: Emir Furkan Önen
4 BN: 43	Proteinden Kısıtlı Beslenen Kalıtsal Metabolik Hastalık Tanılı Hastalar İçin 3-Boyutlu Gıda Yazıcısı İle Üretilen, Kişiselleştirilmiş, Proteinsiz Yumurta, Proteinsiz Et Ve Aminoasit Toz İçeren Okul Atıştırmalıkları Sunumu Yapacak Kişi: Fatma Tuba Eminoglu	4 BN: 35	Lizozomal Depo Hastalıklarında Tiyol/Disülfid ve İskemi Modifiye Albümin Durumunun Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Asburçe Olgaç Kılıçkaya
5 BN: 167	Alfa Mannosidoz Tanılı İki Kardeşin Tedavi Yolculuğu Sunumu Yapacak Kişi: Ezgi Burgaç	5 BN: 106	Propiyonik ve Metil Malonik Asidemi Olgularında FGF21 Düzeylerinin Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Esra Kara
6 BN: 122	Asit Sfingomyelinaz Eksikliği Tanılı Olguda Olipudaz Alfa Tedavisinin Erken Sonuçları Sunumu Yapacak Kişi: Fehime Erdem Karapınar	6 BN: 42	Pediyatrik Wilson Hastalarında Hematolojik Verilerin Prognoz Üzerindeki Etkisi Sunumu Yapacak Kişi: Şükrü Güngör
7 BN: 56	Klasik Homosistinüri Hastalarında Kolin Durumu ve Kolin Takviyesinin Etkileri Sunumu Yapacak Kişi: Sevede Kahraman	7 BN: 99	Metilmalonik Asidemi Hastalarında Diyet Protein İçeriğinin İştah ve İştah İlişkili Hormonların Üzerine Etkisi Sunumu Yapacak Kişi: Engin Köse
Sıra	30.04.2024 - Saat: 07:30-09:00 - C Salonu Oturum Başkanları: Dr. Mehmet Cihan Balcı, Dr. Sevil Dorum		
1 BN:179	Mitokondriyal Hastalık Tanısı İle İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Radyolojik, Patolojik, Elektrofizyolojik Ve Genetik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Harun Yıldız		
2 BN:176	Mitokondriyal Hastalıklarda İnme Benzeri Ataklar ve Sonuçları Sunumu Yapacak Kişi: Gülhan Karakaya		
3 BN:158	Kombine Oksidatif Fosforilasyon Defekti Tanısıyla İzlenen Olguların Genetik ve Fenotipik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Meral Bahar İster		
4 BN:145	Mitokondriyal Hastalık Tanısı Alan Olgularda Sinir İleti Çalışmaları ve Elektromiyografi Bulguları Sunumu Yapacak Kişi: Hüseyin Bahadır Şenol		
5 BN:24	Kreatin Kinaz Yüksekliği Saptanan Hastalarda Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Araştırılması Sunumu Yapacak Kişi: Ali Kütük		
6 BN:31	Doğumsal Metabolizma Hastalıklarında Kardiyak Problemlerin Belirlenmesi: Dokuz Yıllık Merkez Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Gamzegül Gözen		
7 BN:112	Lizozomal Depo Hastalıklarında Oral Motor Fonksiyonların Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Hacer Basan		

Sözlü Sunumlar

Sıra	30.04.2024 - Saat: 17:00-18:30 - A Salonu Oturum Başkanları: Dr. Aynur Küçükçongar Yavaş, Dr. Engin Köse	Sıra	30.04.2024 - Saat: 17:00-18:30 - B Salonu Oturum Başkanları: Dr. Gonca Kılıç Yıldırım, Dr. Tanyel Zübarioğlu
1 BN: 25	Hiperkolesterolemi Tip IIa Tanısı İle İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Moleküler Genetik Özelliklerinin İncelenmesi ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Aziz Temel	1 BN: 121	Primer Hiperokzalüri Tanılı Olgularda Lumasiran Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Fehime Erdem Karapınar
2 BN: 152	Çocukluk Çağında Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi: Klinik ve Moleküler Bulgular ile Ege Tıp Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Havva Yazıcı	2 BN: 69	Condsias Sendromlu Üç Hastada NAD+ Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Merve Aslantaş
3 BN: 38	Primer Hipertrigliseridemi Ön Tanısı İle İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal ve Moleküler Genetik Özelliklerinin İncelenmesi Sunumu Yapacak Kişi: Mervegül Aydın	3 BN: 70	Aicardi-Goutieres Sendromlu İki Kardeşte JAK İnhibitörü Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Merve Aslantaş
4 BN: 85	Lipit Aferezi Ailesel Hiperkolesterolemide Mortalite Üzerine Gerçekten Etkin mi? Sunumu Yapacak Kişi: Hatice Güneş	4 BN: 153	Gaucher Hastalığı'nda İşitme ve Vestibüler Sistem Etkilenir mi? Sunumu Yapacak Kişi: Fatma Derya Bulut
5 BN: 78	Ailesel Şilomikronemi Sendromu: Cerrahpaşa Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Sueda Öztürk	5 BN: 159	Akut Flask Paralizi İle Başvuran Tirozinemi Tip I Hastaları Sunumu Yapacak Kişi: Şebnem Kılıç
6 BN: 129	Karaciğer Yetersizliği Kliniği İle Prezente Olan Glikojen Depo Tip IXa'da Yüksek Yağlı Diyet Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Hanım Şeyma Topuz	6 BN: 171	Mukopolisakkaridoz Hastalarının Kas-İskelet Bulgularının Ve Fonksiyonelliğinin Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Emine Genç
7 BN: 127	Kalıtsal Metabolik Hastalığı Olan Çocuk ve Ergenlerde Tetanoz-Difteri ve Boğmaca Serolojisi ve Aşılama Durumu Sunumu Yapacak Kişi: Gonca Kılıç Yıldırım	7 BN: 174	Mukopolisakkaridoz Hastalarında Osteoporoz Varlığına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Ayça Burcu Kahraman
Sıra	30.04.2024 - Saat:17:00-18:30 - C Salonu Oturum Başkanları: Dr. Asburçe Olgaç Kılıçkaya, Dr. Nafiye Emel Çakar		
1 BN: 143	Primer Nörotransmitter Metabolizması Bozukluğu Olan 12 Vaka: Tek Merkez Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Serpil Dinçer		
2 BN: 94	Süksinik Semialdehit Dehidrogenaz Eksikliğinde Klinik, Radyolojik ve Moleküler Bulgular: Tek Merkez Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Dilek Güneş		
3 BN: 114	Lizinürik Protein İntoleransı Tanılı Olgularımızın Klinik ve İzlem Bulguları Sunumu Yapacak Kişi: Sakina Mammadova		
4 BN: 146	Arjinaz Eksikliği Tanısı İle İzlenen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Zümrüt Arslan Gülten		
5 BN: 123	Canavan Hastalığında Lityum Karbonat Tedavisi Deneyimi Sunumu Yapacak Kişi: Elif Çoban		
6 BN: 151	MTHFR Eksikliği Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Moleküler Bulgularının Değerlendirilmesi Sunumu Yapacak Kişi: Özge Kamer Karalar Pekuz		
7 BN: 172	Arjininosüksinik Asidüri Hastalarının Çok Merkezli Klinik İzlem Değerlendirmeleri Sunumu Yapacak Kişi: Müge Çınar		



KONUŞMA ÖZETLERİ



Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları ve İmmün Disregülasyon

Prof. Dr. Turgay Coşkun

Kalıtsal metabolizma hastalıkları (KMH) değişik yollarla immün işlevleri etkilemektedir. İmmün işlevleri etkilenmiş bu hastalar, sık geçirdikleri enfeksiyonlar ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan metabolik dekompanseasyonlar ile hastanelerin acil servislerine sıkça başvurmaktadır. Ayrıca, günümüzde primer immün yetmezlik hastalıkları başlığı altında yer alan hastalıkların bazılarının etyopatogenezinde bir metabolik bozukluk rol oynamaktadır ve bu grup hastalıklara “inborn errors of immunity” adı verilmektedir. Örneğin, KMH'lerin bir alt grubu olan konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), primer immün yetmezlikler olarak sınıflandırılan CDG türlerini içerir. İmmün işlevi olan hücrelerin kendi metabolizmaları (immunometabolism) olduğu da gözönünde bulundurulduğunda bir metabolik bozukluk varlığında immün işlevlerin regülasyonunda bozukluklar ortaya çıkması sürpriz değildir. Sonuç olarak, KMH ile immün sistemin değişik bileşenleri arasında karşılıklı bir etkileşim olduğunda söz edebiliriz.

İmmün yetmezlik düşündürecek şekilde sık enfeksiyon geçiren bir hastada; büyüme geriliği, anormal yüz görünümü, kalp, akciğer ve iskelet bulguları, deri bulguları, artrit, motor gelişme geriliği, nöbetler, sağırılık, hepatomegali, splenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, anemi, trombositopeni ve eozinofili eşlik ediyor olması kalıtsal metabolizma hastalığı olasılığını akla getirmelidir.

Kalıtsal metabolizma hastalığı şüphesi olan bir hastada: tekrarlayan enfeksiyonlar ya da otoimmünite bulguları varsa; metabolik hastalığa immün yetmezliğin eşlik edebileceği düşünülmeli ve bu yönde çalışmalar yapılmalıdır.

Çeşitli immünolojik defektleri olan ve immünolojik belirtilerin eşlik ettiği 171 KMH tanımlanmıştır. KMH'lerin çoğuna immün fonksiyon bozuklukları eşlik eder; bunların arasında immün yetmezlik ve enfeksiyonlar 144/171 (%84), doğuştan immün bozukluklar 44/171 (%26), otoimmünite 33/171 (%19), otoinflamasyon 17/171 (%10) bildirilen en yaygın anormalliklerdir.

Bazı KMH'li hastalarda ilk olarak immünolojik sorunlar ortaya çıkabilir, bir süre sonra diğer organ tutulumları da dikkate gelebilir. Bu durumun tersine immün yetmezlik düşündüren semptom ve bulgular daha sonra klinik tabloya eklenebilir. İmmün bozukluklara neden olabilen metabolik hastalıklar nadirmiş gibi görünse de büyük olasılıkla bir kısmına tanı konulamamaktadır.

Bir grup metabolik hastalık immünolojik bir fenotiple dikkate gelebilir ve kısmen “inborn errors of immunity” olarak değerlendirilir. Bu tür fenotip, genellikle belirli defektler ile birliktedir, bunlar: (1) metabolik yapı taşlarındaki kalite ve kantite değişiklikleri (nükleik asitler ve amino asitler), (2) hücrel enerji ekonomisi (glukoz metabolizması gibi), (3) proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonu (glikozilasyon gibi) ve (4) mitokondriyal fonksiyonlar gibi.

Primer immün eksiklikler (PID) çeşitli klinik fenotiplerle (enfeksiyon, otoimmünite, malignancy) belirti veren inborn errors of immunity'lerdir. Daha başka fenotipler de görülebilir: allerji, otoinflamasyon ve hemofagositoz gibi. PID'ye neden olan defektlerin çoğunda lökositlerin gelişme ve işlevlerinde rolü olan proteinlerin ekspresyon ve işlevinde etkilenme söz konusudur. Non hematopoietik PID'lerin sayısı da artmaktadır. Bazı vakalarda ise hem hematopoietik ve hem de non hematopoietik hücreler etkilenmiştir

İmmünolojik sorunlar; abartılı inflamasyon, otoimmünite ve anormal hücre sayımlarından tekrarlayan mikrobiyal enfeksiyonlara kadar uzanan birçok kalıtsal metabolik hastalığın (KMH'ler) giderek daha fazla kabul gören belirtileridir. KMH'lerin bir alt grubu olan konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), birincil immün yetmezlikler olarak sınıflandırılan CDG türlerini içerir

En iyi tanı ve tedavi stratejilerini geliştirmek ve hastalığı karmaşıklştırabilecek enfeksiyonları önlemek için, immün regülasyon bozukluğunun eşlik ettiği KMH vakalarının belirlenmesi çok önemlidir. Örneğin, organik asidürlü hastalarda; yaşamı tehdit eden olaylarla sonuçlanan, tekrarlayan enfeksiyonlarla hastanelere sık başvuru öyküsü alınabilir.

İmmün yetmezlik düşünülen bir hastada KMH düşündüren sistemik belirtiler araştırılmalı ve ayrıntılı laboratuvar araştırmaları yapılmalıdır: plazma amino asitleri, homosistein, bakır düzeyi, seruloplazmin ve çinko düzeyleri, biyotinidaz aktivitesi, idrar organik asitleri, kan

açılış karnitin profili, peroksizomal çalışmalar, transferrin izoelektrik odaklaması ve moleküler testler.

KMH’de çok çeşitli fenotipik değişimler egemen durumda olduğundan immünolojik sorunlar gözden kaçabilir ve uygun tanı konulamayabilir. Hastaların çoğu altta yatan immünolojik sorunlara yönelik genetik tanı konulamadan enfeksiyonlar sonucu kaybedilebilir.

Daha fazla hastanın teşhisi ve immün disregülasyon mekanizmalarını aydınlatıcı ileri çalışmalar bu nadir hastalıklarda tedavi seçeneklerini artırmada yardımcı olacaktır.

KMH’de bazı proteinlerin genetik kaynaklı eksikliği sonucu enzimler, reseptörler, transporter’lar, membran proteinleri veya yapısal elementler etkilenir. Vücutta herhangi bir organ ya da doku etkilenmiş olabilir. Farklı şekilde prezentasyonlar klinisyenler için güçlük yaratabilir. Diyet erjimi mikro ve makro besinlerin kullanılabilirliğini azaltarak bağışıklık yanıtının değiştirilmesine katkıda bulunur.

Seyrek olarak KMH immünolojik anormalliklerle prezente olabilir veya klinik tabloya immünolojik belirtiler de eklenmiş olabilir. Bu hastaların incelenmesi lökositlerdeki metabolizma konusunda bilgilerimizi artırırken hedefe yönelik tedaviler uygulamamızı da sağlar. Örneğin, pürin primidin metabolizması bozuklukların enzim yerine koyma tedavisi, kobalamin ve folat metabolizması bozukluklarında yüksek dozlarda vitamin kullanımı ile düzgün immün yapılanma sağlanabilir.

KMH’lerdeki akut metabolik dekompanasyon, uygun ve hızlı bir şekilde tedavi edilmezse, yaşamı tehdit eden biyokimyasal bozulmalara (örn. hiperamonyemi, metabolik asidoz, hiperlaktasidemi) ve ölüme yol açabilir. Araya giren enfeksiyonlar, artan metabolik gereksinimlere bağlı olarak katabolik bir duruma yol açan akut metabolik dekompanasyonun en yaygın tetikleyicisidir.

Metabolizmanın, immün hücre fonksiyonlarının düzenlenmesindeki önemli rolü giderek daha iyi anlaşılmasıyla birlikte birçok KMH’ye belirli düzeyde immün işlev bozukluğunun eşlik ettiği ortaya konulmuştur. Ancak, klinik uygulamalarda immünolojik sorunlar dikkatte alınamayabilir, bu da profilaktik girişim fırsatlarının kaçırılmasına yol açabilir.

Metabolik hastalığın immün belirtileri için evrensel bir tedavi yoktur. KMH'li hastalar (mitokondriyal hastalıklar dahil) aşıyla önlenabilir hastalıklara karşı savunmasız olduğundan, Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) programları ve kılavuzlarına göre rutin aşılamalar güçlü bir şekilde teşvik edilmektedir

Bazı metabolik hastalıklarda metabolik tedavi, (Gaucher hastalığında sitopeni için enzim tedavisi, galaktozemide galaktozsuz diyet ve biyotinidaz eksikliğinde biyotin desteği gibi)immün yetersizlikleri giderebilir.

KMH'li hasta immünolojisinin anlaşılmasıyla aşılama, immünoglobulinlerle tedavi ve/veya (profilaktik) antibiyotiklerle ilgili daha iyi kişiselleştirilmiş öneriler verilebilir.

İmmünoloji ve metabolizmanın kesiştiği noktada yapılan ve yapılmakta olan araştırmalar, KMH'lerin patofizyolojisine ve olası yeni tedavi hedeflerine ve stratejilerine ışık tutan çığır açıcı keşiflere yol açacaktır.

Oksalozis, Primer Hiperoksalüri

Prof. Dr. Mahmut Çoker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma-Beslenme Bilim Dalı, İzmir

Primer hiperoksalüri (PH), glioksilat metabolizma bozukluğuna bağlı olarak gelişen doğumsal metabolik hastalıktır. Sekonder hiperoksalüri ise değişik nedenlere bağlı olarak barsak oksalat emilimindeki artışa bağlı gelişen, sistemik bulgular vermeyen bir durumdur. Sonuçta sırasıyla; kalsiyum oksalatın üriner aşırı doygunluğu, kristal oluşumu, ürolitiazis ve oksalat nefropatisi (parenkimde oksalat kristal birikimi) gelişir.

Oksalat metabolizmasında temel organ karaciğerdir; hepatik üretim, plazma oksalatın yaklaşık % 60 – 80'ini oluşturur. Barsak oksalat emiliminde gıdalardaki (yapraklı sebzeler, fındık başta olmak üzere kuruyemiş, çay ve vitamin C zengin meyveler) oksalat miktarı önem kazanır. Alınanın yaklaşık % 5-15'i absorbe edilirken geri kalanı kalsiyuma bağlanarak gaita ile atılır veya intestinal bakteriler tarafından yıkılır. Oksalatın barsaktan emilimi hem pasif, hem de aktif emilimle (SLC26A1, SLC26A6 gibi taşıyıcılar) gerçekleşir. Benzer şekilde böbrekten glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon ile atılırken aktif transport da olur.

PH, otozomal resesif kalıtılan metabolik hastalıktır. Glioksalatın metabolize edilememesine bağlı olarak hepatik oksalat üretiminde artış, değişik organlarda oksalat birikimi olur. Masif ürolitiazis ve/veya böbrek parankiminde kalsiyum oksalat birikimi gelişir. eGFR < 30 – 45 ml/dk/1.73m² olduğunda plazma oksalat düzeyi artarak kemik, böbrek, deri, retina, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sisteminde birikim gerçekleşir, bu durum sistemik oksalozis olarak adlandırılır.

Primer hiperoksalüri tip 1 (infantil oksalozis), sıklıkla 4-6 yaşlarda semptom veren, en yaygın ve ağır formudur. Karaciğerde (peroksizom) eksprese olan, B6 vitaminin metabolik yolakta kofaktör olduğu alanin glioksilat aminotransferaz (AGT) enzim eksikliğine bağlı gelişir. Tip 2 ve tip 3 ise genellikle daha hafif seyreder, tekrarlayan ürolitiazis nedeniyle kronik böbrek hastalığına yol açar (sırasıyla her dokuda eksprese olan sitozolik glioksilat redüktaz-hidroksipürivat redüktaz = GRHPR ve karaciğer ve böbrekte eksprese olan 4 hidroksi 2 okzoglutarat aldolaz = HOGA enzim eksikliklerine bağlı gelişir).

Erken tanı mortalite ve morbiditeyi önlemek açısından önemlidir. İdrar oksalat atılımı tanıda ilk basamaktır. Primer hiperoksalüride > 100 mg/g veya >1.0 mmol/1.73m² veya > 1000 µmol/L, sekonder hiperoksalüride ise 50-100 mg/g veya 0.5-1.0 mmol/1.73m² veya 500-1000 µmol/L oksalat atılımı olur. Son zamanlarda geliştirilen yöntemlerle plazma oksalat ölçümü de tanıda kullanılmaktadır. Genetik analiz ile tanının doğrulanması yapılır. Fenotip-

genotip ilişkisi tam olarak açıklanamasa da B6 yanıtı tipleri belirlemek açısından mutasyon analizlerinin kliniğe yardımı vardır.

Tedavide önceleri koruyucu tedavi (yeterli sıvı, kalsiyum oksalat kristalizasyon inhibitörleri, yanıtı hastalarda yüksek doz B6), yoğun hemodiyaliz ve sistemik oksalozis gelişmeden endojen oksalat oluşumunu engellemeye yönelik karaciğer ve böbrek transplantasyonu bildirilmekteydi. Literatürde koruyucu transplantasyon (GFR değerlerine göre) da bildirilmektedir. Son zamanlarda değişik hastalıklarda uygulama alanı bulan RNA interferans tedavisi, oksalozisde de başarı ile uygulamaya başlanmıştır. Lumasiran; subcutan uygulanan, hepatik oksalat üretimini azaltıp hızla ekskrete edilen glikolat üretimini arttıran RNA interferans bazlı tedavidir. Glikolat oksidaz (GO) enzimini kodlayan mRNA yıkımı yaparak GO blokajı yapar. Tip 1’de kullanımı vardır. Çocuk ve erişkin kullanımına yönelik FDA ve EMA onayları vardır. Nedosiran da aynı temele dayanan diğer ilaçtır, LDH enzimini bloke eder. Sayılan tedavilere yönelik deneyim hızla artmaktadır. Erken tanı ile hastaların belirlenmesi, ardından da söz edilen tedavilerin erken dönemde uygulanması ile organ transplantasyonuna gerek kalmayacağı düşünülmektedir.

Sekonder hiperoksalüri ise artmış intestinal oksalat absorpsiyonu (kronik pankreatit, Çölyak, Crohn hastalığı gibi), artmış diyet oksalat ve öncülerinin alımı (fındık, çay, askorbik asit gibi), azalmış intestinal bakteriyel oksalat yıkımı (barsak mikrobiyota değişikliği gibi) ve diğer nedenlere (obesite, diabetes mellitus gibi) bağlı olarak gelişir. Yüksek üriner oksalat atımının artmış kronik böbrek hastalığı riski oluşturduğu bilinmektedir. Nedene yönelik semptomatik ve koruyucu tedavi esastır.



SS05

ÜLKEMİZDE BİYOTİNİDAZ EKSİKLİĞİNİN YÖNETİMİNDE UZLAŞI HEDEFLERİ

Prof. Dr. H. Neslihan Önenli Mungan

Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma Ve Beslenme Bilim Dalı, Adana

Biotin, propiyonil KoA karboksilaz, metilkrotonil KoA karboksilaz, piruvat karboksilaz, asetil KoA karboksilaz 1 (alfa) ve 2'nin de (beta) içinde olduğu, aminoasit katabolizması, glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve yağ asitlerinin mitokondri içine taşınmasında görev yapan 5 önemli karboksilazın kofaktörüdür. Otozomal resesif olarak kalıtılan biotinidaz eksikliğinin klinik bulguları; nöbet, hipotoni, miyopati, nöropati, gelişimsel gerilik ve serebellar tutulum bulguları gibi nörolojik, saç, kaş, kirpik gibi tüy kayıpları ile akrodermatitis benzeri cilt, optik atrofi ve görme kaybı gibi göz ve sensöronöral işitme kaybı gibi odiovestibüler semptomları ile metabolik ve laktik asidoz gibi metabolik dekompanzasyon semptomlarını içermektedir. Eksikliğin derecesine bağlı olarak klinik seyir yenidoğan dönemindeki koma gibi ağır klinik tablolardan asemptomatik olgulara kadar değişmektedir. Enzim aktivitesinin %10'dan daha az olması semptomlara yol açan tam biotinidaz eksikliği tablosuna neden olmaktadır. Tedavi edilmediğinde fatal seyir göstermektedir. Enzim aktivitesi %10-30 arasında ise tablo kısmi biotinidaz eksikliği ile uyumlu olup, semptom yaşı daha geç olmaktadır.

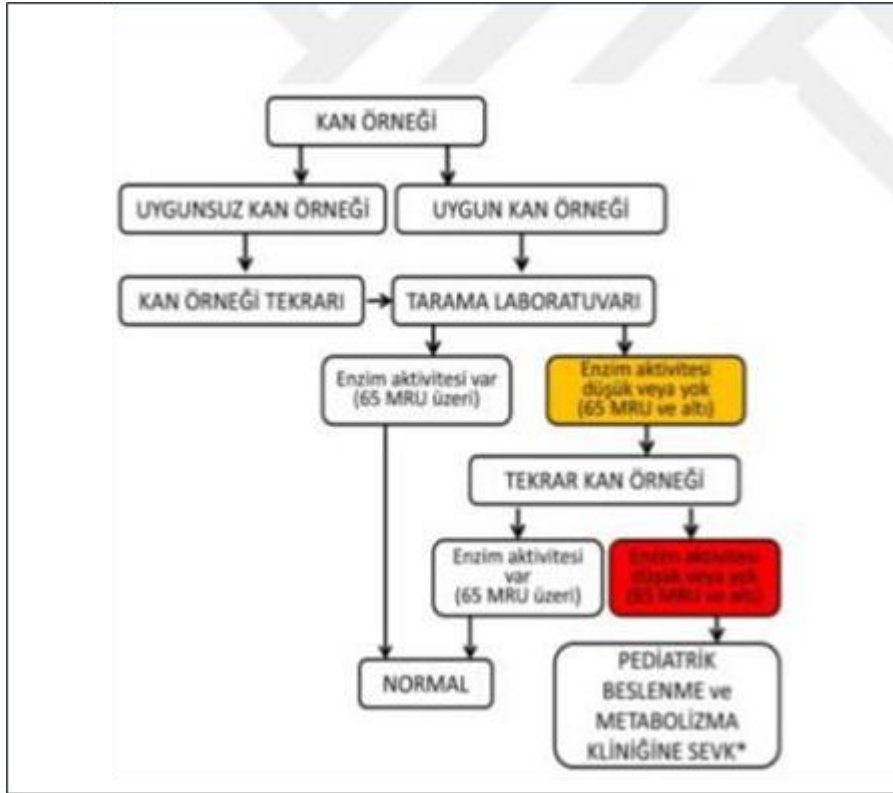
Biotinidaz enzim eksikliği, Dünya genelinde toplamda 1/40 000-60 000, tam eksiklik olarak 1/137 000 ve kısmi eksiklik olarak 2/109 900 sıklığında rapor edilmiştir. Ülkemizde 2008 yılından itibaren biotinidaz enzim eksikliği için sağlık bakanlığının başlattığı yenidoğan tarama programı verileri incelendiğinde, sıklığın 1/7100 gibi olduğu ve 2022 yılında 1156 olgunun yeni tanı aldığı görülmektedir. Yenidoğan tarama programının güncel olduğu bazı ülkelerde de sıklığın 1/9000 kadar yüksek olduğu da bildirilmektedir.

Tanı ve Tedavi; Yenidoğan tarama programında düşüklük saptanan hastalarda, biotinidaz enzim aktivitesi ölçümü için radyoassay, fluometrik yöntem gibi farklı metotlar kullanılsa da en sık kolorimetrik/dijital kolorimetrik ölçümlerle değerlendirme yapıldığı görülmektedir. Ayrıca plazmada 3-hidroksi-izovaleril karnitin ve idrar organik asit analizinde 3-hidroksi-izovalerik asit artışı tanı ve takipte yol gösteren metabolik parametreler olarak bilinmektedir. Biotinidaz geni (BTD) kromozom 3p25.112–15 üzerindedir. Bu gende 200'ün üzerinde patojenik varyant tanımlanmıştır. Moleküler çalışmanın, özellikle enzim düzeyi sınırda olan olgularda tanının doğrulanması ve diğer olgularda genetik danışma sağlanması için yapılması önerilmektedir. Ancak genellikle kısmi eksiklikte ilişkilendirilmiş

c.1330G>C (p.Asp444His) varyantının patojenitesi ve bu varyantın biallelik olarak saptandığı hastalarda tedavi verilmesi konusu halen tartışmalıdır. Aynı varyantın birleşik heterozigot olarak bulunduğu olgulara tedavi başlanması önerilmektedir. c.528G>T (p.Lys176Asn) varyantı ise tam eksiklik ile ilişkisi net olan bir varyant olduğu için tedavinin hemen başlanması gerekmektedir. Tedavideki doz konusunda kesin bir uzlaşma olmamakla beraber 5-20 mg/gün biotin verilmesi şeklinde uygulamalar olduğu bilinmektedir.

İzlemde; Sıklık, takip parametreleri ve zamanlaması konusunda değişik uygulamalar olduğu görülmektedir. Tekrarlayan biotinidaz enzim aktivitesi ölçümleri konusu da bir başka çözüme kavuşmamış noktadır.

Yenidoğan tarama programı; Ülkemizde aşağıda ana hatları verilen program dâhilinde sürmektedir.



Tüm kalıtsal metabolik hastalıklarda olduğu gibi, özellikle de akraba evliliğin daha yoğun olduğu bölgeler başta olmak üzere ülkemizde biotinidaz eksikliği ciddi bir toplum sağlığı problemidir. Buradan hareketle, biotinidaz eksikliğin tanı, tedavi ve izlemi konusunda metabolizma kliniklerinin sağlayacakları uzlaşının ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmakta



Yenidoğanda Kolestaz ile Gelen Safra Asit Metabolizması Bozuklukları

Prof. Dr. Şahin Erdöl

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görevi

Safra asitleri, sterol çekirdeklerinin modifikasyonu ve yan zincirlerin oksidasyonu ile karaciğerde kolesterolden sentezlenen biyolojik deterjanlardır. Yağların ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi en önemli fonksiyonlarıdır. Kolesterolün safra asitlerine dönüşümü, lipit homeostazı ve toksik maddelerin eliminasyonu için çok önemlidir.

Sentezi

Yetişkinlerde en önemli dönüşüm kolesterolün 7 α -hydroxycholesterol'e dönüşümüyle başlar (Nötral yol). Bebeklerde ise diğer yollar daha önemlidir, bunlardan birisi kolesterolün 27-hydroxycholesterol'e dönüşümüdür (asidik yol).

Klinik Bulguları

Bebeklik döneminde kendini gösteren, yaşamı tehdit eden kolestatik karaciğer hastalığı. Geç çocukluk ve erişkinlikte ilerleyici nörolojik hastalık. Nörolojik bulgu genellikle üst motor nöron zedelenmesini gösteren spastik paraparezi şeklindedir.

- | | |
|---|----------------------|
| ☐ Steatore | büyüme geriliği |
| ☐ D vitamini eksikliği | rikets |
| ☐ A vitamini eksikliği | gece körlüğü |
| ☐ K vitamini eksikliği | pıhtılaşma bozukluğu |

Laboratuvar

Direkt hiperbilirübinemi

Normal plazma GGT (alfa-metilasil-CoA rasemaz eksikliği hariç)

Karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit

Yenidoğanda kolestaz yapan safra asit sentez defektleri

- ☐ Kolesterol nükleusu etkileyenler
- 3β-Hidroksi-Δ5-C27-Steroid Dehidrogenaz (3β-HSD) Eksikliği
- Δ4-3-Oxosteroid 5β-Redüktaz (5β-Redüktaz) Eksikliği
- ☐ Kolesterol yan zincirin oksidasyonu etkileyenler
- Serebrotendinöz Ksantomatozis (CTX)
- Alfa-metilasil-CoA rasemaz (AMACR) eksikliği

3β-Hydroxy-Δ5-C27-Steroid Dehydrogenase (3β-Dehidrogenaz) Eksikliği

Klinik Bulgular

İlk olarak 1987 yılında tanımlanmıştır. Londra’da 2010 yılında 18 çocuk hasta bildirilmiştir. Yenidoğan **konjuge hiperbilirubinemi** (11/18;%61), raşitizm (8/18;%44), hepatomagali (7/18;%39), Kaşıntı, **steatore** ve büyüme geriliği (3/18;%17).

Laboratuvar

D vitamini düşüklüğü (10/18;%56), E vitamini düşüklüğü (8/18;%44), A vitamini düşüklüğü (6/18;%33), K vitamini tedavisine cevap veren PT uzaması (1/18;%6).

Birçoğunda yağda çözünen vitamin malabsorbsiyonunun biyokimyasal kanıtları vardır. Karaciğer biyopsisinde dev hücreli değişim, hepatositler arasında düzensizlik ve fibröz köprüler gösterilmiştir.

Metabolik Düzensizlik

3β-Dehidrogenaz safra asit sentezinde ana yolaktaki ikinci reaksiyonu katalizler. 7α-hydroxycholesterol’ün 7α-hydroxycholest-4-en-3-ol’e dönüşmesini sağlar.

Genetik

3β-Dehidrogenaz eksikliği, HSD3B7 geni mutasyonlarının neden olduğu, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Delesyon, missense ya da splice site mutasyonlar görülebilir.

Tanısal Testler

Tanı GC-MS, FAB-MS ya da ESI-MS ile karakteristik $\Delta 5$ safra asitlerinin plazma veya idrarda gösterilmesi ile konulur. Deri fibroblast kültüründe 3β -Dehidrogenaz aktivitesi ölçülebilir.

Tedavi ve Prognoz

En acil durum koagülopati varlığıdır. Koagülasyon faktörlerinde uzama varlığında K vitamini replasmanı yapılır. D vitamini eksiliğinde önce hipokalsemi varsa hipokalsemi düzeltilir, sonra D vitamini replase edilir. Safra asit tedavisi başladıktan sonra genellikle yağda eriyen vitamin replasmanı gereksinimi ortadan kalkar. 5 yaşından önce tedavi edilmemiş 3β -dehidrogenaz eksikliği, siroz komplikasyonlarından dolayı ölüme yol açabilmektedir. Ara formdaki hastalar ise hayatlarının ikinci on yılında veya daha ilerisinde oluşan kronik hepatit ile hayatta kalabilmektedirler. Tedaviye verilen cevap, karaciğer hastalığının derecesi ve tedaviye başlama zamanı ile bağlantılıdır.

Bilirubin seviyesi $120 \mu\text{M/L}$ (7 mg/dL)’den ve AST seviyeleri 260 U/l ’den az olan hastalarda kenodeoksikolik asit tedavisi ile 4 hafta içerisinde semptomlarda gerileme gösterilmiştir. Ortalama 5.5 yıl kenodeoksikolik asit tedavisiyle takip edilen 13 hastadan 12 sinde hiçbir karaciğer hastalığı ve yağda çözünen vitamin eksikliği gelişmediği gösterilmiştir. Gonzales ve ark. 3β -Dehidrogenaz eksikliği olan 15 hastanın sadece kolik asit ile tedavi edildiğini yayımlamıştır. Hastalarda FM bulgularının, laboratuvar sonuçlarının ve karaciğer ultrasonunun normalleştiğini, aynı zamanda alınan karaciğer biyopsi görünümünde iyileşme olduğunu da bildirmişlerdir. Nittomno ve arkadaşları kombine safra asit tedavisi altında iki başarılı gebelik bildirmişlerdir. Gonzales ve arkadaşları da kolik asit tedavisi altında iki ayrı kadından 10 problemsiz gebelik bildirmişlerdir.

Tedavide;

■ kenodeoksikolik asit (12-15 mg/kg/gün),

■ kolik asit (6-13 mg/kg/gün) ya da

■ kombine kenodeoksikolik asit (7 mg/kg/gün)+ kolik asit (7 mg/kg/gün)

Tedavi etkinliği doymamış safra asitlerinin idrarda atılımının bakılması ile belirlenebilir

Δ 4-3-Oxosteroid

5 β -Reductase

(5 β -Redüktaz)

Eksikliği

Klinik Bulgular

Literatürde 5 β -redüktaz mutasyonu kanıtlanmış 8 olgunun 7'sinde yenidoğan kolestazı mevcuttur, 8. olguda ise 3 aylıkken kolestaz gelişmiştir. Olguların tümünde de transaminaz yüksekliği mevcuttur.

Plazma GGT, 8 olgunun 6'sında normal iken, 2'sinde hafif yüksektir. Vitamin E düşüklüğü 8 olgunun 3'ünde (%38). Parenteral K vitamini ile iyileşen uzamış pıhtılaşma süresi ise 8 olgunun 1'inde (%13) saptanmıştır. Karaciğer biyopsilerinde dev hücre transformasyonu, kanaliküler ve hepatoselüler kolestaz ile portal inflamasyon gösterilmiştir. Tedavisiz vakalarda kolestaz kalıcı olabilmektedir.

Genetik

Primer 5 β -redüktaz eksikliği, SRD5B1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif bir bozukluktur. Missense, çerçeve kayması ya da prematür stop kodon gibi mutasyonlar saptanmıştır.

Tanısal Testler

Plazma safra asitlerinin GC-MS analizi ile kenodeoksikolik asit ve kolik asit konsantrasyonlarının düşük veya alt sınıra yakın olduğu gösterilebilir. Buna karşılık 3-oxo- Δ 4 safra asit konsantrasyonunun belirgin derecede arttığı görülür. Tanı GC-MS, FAB-MS ya da ESI-MS ile karakteristik Δ 4 safra asitlerinin plazma veya idrarda gösterilmesiyle konulabilmektedir. Moleküler analiz ile tanı kesinleştirilmektedir.

Tedavi ve Prognoz

Olgularda acil tedavi gerektiren K vitamini eksikliği olabilir. Riketsi olan olgulara D vitamini verilmelidir. 5 β -Redüktaz eksikliği olguları tedavi edilmedikleri takdirde hızla karaciğer yetmezliği ile kaybedilebilmektedir.

Literatürde yalnızca kolik asit (6-13 mg/kg/gün) ya da kenodeoksikolik asit (8 mg/kg/gün) ile birlikte kolik asitin (8 mg/kg/gün) kullanıldığı başarılı tedavi rejimleri bildirilmiştir. Tedavi başarısında erken tanı çok önemlidir. 3 β -Dehidrogenaz ve 5 β -Redüktaz eksikliği gibi steroid nükleusu etkileyen safra metabolizması bozuklukları tedavi edilmezlerse ilerleyici karaciğer zedelenmesine yol açabilirler. CTX eksikliği gibi yan zinciri etkileyen bozukluklarda ise genellikle karaciğer hastalığı daha hafif olmakla birlikte nörolojik hastalık ön plandadır.

.

Hiperlipidemiler

Dr. Fatma Derya Bulut

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD

Lipidler, biyolojik membranların ve hücrel sistemlerin oluşumundaki rolleri ve enerji depolamanın iyi bir yolu olarak oldukça önemli ve değişken moleküllerdir. Hiperlipidemiler (ya da diğer adıyla dislipidemiler) lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklardır ve yüksek total kolesterol (TK), yüksek düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek non-yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol (non-HDL-K), yüksek trigliserid (TG) ve düşük HDL-K ile karakterizedir. Erişkin dönemde dislipidemi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların (ASKVH) iyi bilinen bir nedenidir. Bu nedenle çocuklukta dislipideminin tespit edilerek iyi yönetilmesi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacaktır. Hipertrigliseridemi hastalarında ASKVH ek olarak pankreatite yol açabilmektedir.

Normal lipid ve lipoprotein düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterir. Ama özellikle obezitenin önemli bir etkisi vardır, artan vücut kitle indeksi hiperlipidemi riskini artırır. Hiperlipidemi; doymuş ve trans yağların aşırı tüketildiği diyetle, sekonder nedenler (obezite, tip 2 diyabet mellitus, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, ilaçlar, alkol) veya genetik nedenlere (monogenik veya poligenik bozukluklar) bağlı olarak görülebilir.

Lipid profili çocuklarda tarama amaçlı istendiğinde tokluk veya açlıkta bakılabilir. Fakat toklukta bir değer bile yüksek geldiğinde test mutlaka açlıkta tekrar edilmelidir. Tedavi kararı almadan önce ise 2 hafta- 3 ay aralıkla en az iki açlık lipit profili görülmelidir. Familyal hiperkolesterolemi hastaları, LDL-K>190 mg/dL olan hastalar, erken ASKVH risk faktörü olan ve beraberinde LDL-K>130 mg/dL olan hastalar, TG>500 mg/dL olan hastalar mutlaka tedavi amaçlı sevk edilmelidir.

Pediyatrik hastalarda hiperlipideminin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye ilişkin uzun vadeli etkilerine ait net veriler mevcut değildir; ancak yetişkin çalışmalarından elde edilen kanıtlara ve sınırlı pediyatrik verilere dayanarak, çocukluk çağında hiperlipidemiye ele almak için zamanında müdahalenin aterosklerotik süreci yavaşatabileceğini ve bunun da ASKVH'nin başlangıcını önleyeceği veya geciktireceği varsayılabilir.

Hiperlipidemi tedavisinde farmakolojik tedavinin yanı sıra beslenme yönetimi ve yaşam tarzı değişiklikleri (fiziksel aktivite, alkol ve sigaradan kaçınma, düzenli uyku, kilo kaybı) oldukça önemlidir. LDL-K düzeyleri 130-250 mg/dL arasında olan hastalar için yüksek ASKVH riski taşımıyorlarsa yaşam tarzı değişiklikleri ve sağlıklı beslenme yeterli olabilir. Beslenmede özellikle doymuş yağ ve kolesterol tüketimi azaltılmalı, meyveler, sebzeler ve tam buğday

ürünleriyle diyetle alınan lif artırılmalıdır. Fakat LDL-K>190 mg/dL olan hastalarda diyet düzenlemeleri tek başına yeterli olmadığında farmakolojik tedaviler değerlendirilebilir. Bunlar arasında HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, safra asidi bağlayıcılar, kolesterol emilim inhibitörleri, PCSK9 inhibitörleri, monoklonal ANGPTL3 antikorları, bembedoik asit,

lomitapid ve niasin yer alır. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin özellikle akşam yemeğinde sonra ve gece yatmadan önce alınması önerilir, çünkü LDL-K en fazla bu saatlerde sentezlenir. Tedavide hedef LDL-K düzeylerini yüksek riskli hastalarda 100 mg/dL altına, diğer hastalarda 130 mg/dL altına düşürmektir. Diyet ve farmakoterapiye istenen yanıt alınamadığında seçilmiş hastalarda LDL aferezi veya karaciğer transplantasyonu düşünülebilir. Hipertrigliseridemi hastalarında ise farmakoterapi seçenekleri daha kısıtlıdır. Bu hastalarda yüksek doz omega-3 yağ asidi ve fibrik asit deriveleri (gemfibrozil, fenofibrat) tedavi seçenekleri arasındadır.

SEREBROTENDİNÖZ KSANTOMATOZİS

Doç. Dr. Gonca Kılıç Yıldırım

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX), sistemik ve nörolojik anormalliklerle sonuçlanan, kolesterol ve safra asidi metabolizmasının nadir görülen otozomal resesif katılımlı bir bozukluğudur. Sterol 27-hidroksilaz'ı kodlayan CYP27A1 genindeki bir kusurdan kaynaklanır, bunun sonucunda kolestanolün aşırı üretimi ve vücudun birçok dokusunda birikmesiyle sonuçlanır. Serebrotendinöz ksantomatoz, neonatal dönemden yaşamın altıncı dekadına kadar veya daha sonra herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve belirli semptomlar farklı yaşlarda daha sık görülür. Dünya çapında 300'den fazla vaka yayınlanmıştır ve Avrupa kökenli popülasyonlarda 50.000 kişi başına 1 vakanın tahmin edildiği tahmin edilmektedir. CYP27A1 mutasyon sıklığına sahip popülasyonlar mevcuttur; örneğin İsrail'deki Dürzi nüfusu için tahmini hastalık yaygınlığı 1:440'tır. Japonya'da yapılan bir araştırmada, ortaya çıkan semptomun başlangıcından sonra ortalama 16,5 yıllık tanısal gecikmeyi göstermiş ve bu da CTX'e eksik tanı konulabildiğine dair daha fazla kanıt sağlamıştır.

Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1937'de Van Bogaert ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 1968'de Menkes ve arkadaşları, CTX'te yüksek konsantrasyonlarda bulunan birincil metabolit olan kolestanolün santral sinir sistemi (SSS) dokularında birikimini tanımladılar. 1971'de Salen, önemli bir safra asidi olan kenodeoksikolik asidin (KDKA), hastalığın klinik semptomları olan hastalarda neredeyse hiç bulunmadığını gösterdi. Bu, 1975'te Salen ve daha sonra Berginer tarafından KDKA replasmanı ile yapılan başarılı tedavi denemelerine yol açtı; bunun biyokimyasal fenotipi normalleştirdiği ve hastalığın ilerlemesini önlediği bulundu. 1980 yılında Oftebro ve ark. tarafından mitokondriyal sterol 27-hidroksilazdaki kusurlar hastalığın biyokimyasal patofizyolojisinde rol oynadığı, 1991 yılında ise CYP27A1 genindeki mutasyonların CTX'in genetik nedeni olduğu belirlenmiştir.

Patofizyoloji

CTX'e neden olan enzimatik kusur, kolesterolden safra asitlerinin sentezi için gerekli yolda anahtar bir enzim olan mitokondriyal sterol 27-hidroksilazdır. Enzim eksikliği, olgun safra asitleri KDKA ve kolik asidin sentezinin bozulmasına neden olur. Olgun safra asitleri

(öncelikle KDKA), safra asidi sentezinde başlangıç ve hız sınırlayıcı adım olan kolesterol 7-alfa-hidroksilaz üzerindeki negatif geri bildirimden sorumludur. Metabolik yola akışın engellenmesiyle, kolesterolden türetilen safra asidi öncülleri dokularda birikir ve CTX'in belirtileri ortaya çıkar.

Kolestanol, safra asidi öncüsü 7-alfa-hidroksi-4-kolesten-3-on'dan oluşur. Kolestanol ve diğer ara metabolitlerin SSS'de, kasta (kalp dahil), kan damarlarında, gözlerde ve tendonlarda birikmesi, toksik metabolitlerin daha fazla birikmesini önlemek için tedavi başlatılmadığı sürece ilerleyici işlev bozukluğuna neden olur. CTX'li hastalarda toplam beyin hacminde yaygın bir azalma görülür; azalma ağırlıklı olarak beyaz maddeden ziyade kortikal gri maddededir. Bu bulgu, CTX'in birincil bir nöronal bozukluk olduğuna dair ek kanıt sağlar.

Klinik Bulgular

Kronik ishal hastaların önemli bir kısmında görülür ve başlangıcı bebeklik döneminde olabilir. Tedavi edilmediği takdirde ishal yetişkinlik döneminde de devam edebilir. Yenidoğan veya infantil hepatit ve uzun süreli sarılık tanımlanmıştır.

Juvenil katarakt sıklıkla CTX'in başlangıç belirtisidir, çocukluk veya ergenlik döneminde belirgin hale gelebilir. Oküler semptomların tipik başlangıcı yaşamın ilk on yılındadır, ancak nadiren 5 yaşından öncedir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, juvenil kataraktla başvuran 170 hastadan oluşan bir kohorttaki CTX prevalansının %1,8 olduğunu bildirmiştir. Diğer göz bulguları arasında; kortikonükleer, ön kutup veya yoğun arka opasiteler olabilen iki taraflı, yaşlılık öncesi katarakt, optik disk solukluğu, retinal damar sklerozu ile birlikte erken retina yaşlanması, damar yolu boyunca kolesterol benzeri birikimler, miyelinli retinal sinir lifleri, nadiren palpebral ksantelazma ve optik sinir atrofisi, etkilenen çocuklarda kapsüler opasitelerin gelişmesinden önce benzersiz iki taraflı benekli merceksi birikintiler yer almaktadır.

Tendon ksantomları 20 yaşından önce nadiren görülür, genellikle aşıl tendonunda ancak patella, dirsek, el ve boyun tendonlarında da bulunabilirler. Kemiklerin yanı sıra akciğer ve beyin parankiminde de tendon ksantomları bildirilmiştir.

Nörolojik semptomlar yaşamın üçüncü on yılında ortaya çıkma eğilimindedir; ancak çocuklar ve genç yetişkinler ortalamanın altında zekaya, bazen de ciddi zihinsel engelliliğe

sahip olabilir ve yaşamın üçüncü on yılında bu durum kötüleşebilir. Bir çalışmada nörolojik semptomlar arasında ekstrapiramidal (%81), bilişsel bozukluk (%66) ve serebellar belirtiler

(%56) bildirilmiştir. Hastaların %31'inde periferik nöropati ve %16'sında nöbet eşlik edebilir ancak nadir vakalarda nöbetler başlangıç semptomu da olabilir. Daha da önemlisi, bu semptomların tümü ilerleyici ve yaşa bağımlıdır; dolayısıyla her birinin yaşına göre kümülatif insidansı CTX semptomlarının doğal seyrini anlamının bilgilendirici bir yoludur. Diğer nörolojik bulgular arasında fronto-temporal demans, spastisite, serebellar semptomlar ve ataksi (diğer nörolojik belirtilerle birlikte veya izole, distoni ve oromandibular diskinezi dahil ekstrapiramidal semptomlar, erken başlangıçlı Parkinson hastalığı, periferik nöropati yer alır. Kas semptomları arasında miyopatik yüz ifadeleri ve genel zayıflık duyguları bulunabilir.

Serebrotendinöz ksantomatozis, koroner ve karotid vasküler hastalık ve atriyal septal hipertrofi gibi belirgin kardiyovasküler bulgularla ilişkilendirilmiştir. Granümatöz kemik lezyonları, osteopeni, osteoporoz ve patolojik kırıklar iyi tanımlanmıştır. Granülomlar tipik olarak femur ve bel omurlarındadır; torasik kifoz tarif edilmiştir. Bronkoalveolar lavaj bulgularına dayanarak granümatöz akciğer hastalığı rapor edilmiştir. Hipotiroidizm yaygın bir bulgu olmasa da, birkaç endokrinolojik komplikasyondan biri gibi görünmektedir. Tek bir vaka raporu, Japon bir yetişkinde "minimal değişiklik" nefrotik sendrom ve CTX vakasını bildirmiştir. Osteoporoz, diş kaybı, katarakt, demans, parkinsonizm ve kalp hastalıkları daha erken yaşta yaşlanma belirtilerini taklit edebilir. CYP27A1, yakın zamanda sporadik amiyotrofik lateral skleroz (ALS) için aday bir gen olarak tanımlandı. CTX'in ilerleyici üst motor nöron kaybıyla birlikte ALS'nin klinik bir taklidi olarak ortaya çıkabilmesi nedeniyle bu ilgi çekicidir.

Ayırıcı Tanılar

Ayırıcı tanılar arasında kolesterol ester depolaması/Wolman hastalığı, hiperkolesterolemi tip II, lökodistrofiler, Niemann-Pick hastalığı tip C, diğer safra asidi sentezi ve konjugasyon bozuklukları, diğer hiperlipidemiler, sitosterolemi (fitosterolemi), Smith-Lemli-Opitz sendromu yer almaktadır.

Genetik

Serebrotendinöz ksantomatozis otozomal resesif katılır. Sterol 27-hidroksilaz'ı kodlayan 2q33-qter lokalizasyonundaki CYP27A1 genindeki bir kusurdan kaynaklanır. p.R362C ve

p.R446C nokta mutasyonları inaktif enzim üretimine sebep olur. Yapılan çalışmalar yanlış (%45), anlamsız (%20), ekleme bölgesi (%18), silme (%14) ve ekleme (%2) tüm türlerde mutasyonları bildirmiştir.

Laboratuvar testleri Plazma

CTX hastalarında yüksek plazma kolestanol seviyeleri ve düşük/normal kolesterol seviyeleri gözlenir. Plazma içindeki kolestanol miktarı, GC veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile belirlenebilir. Plazma kolestanol konsantrasyonları genellikle 30-400 μ M arasında olup (normal aralık = 2.6-16 μ M), yüksek plazma kolestanol/kolesterol oranı hastalığın kolestanolden daha iyi bir göstergesidir. Plazma 27-hidroksikolesterol normal aralığın altındadır. Safra asidi öncüleri olan 7 α -hidroksikolesterol, 7 α -hidroksikolest-4-en-3-one, 7 α ,12 α -dihidroksi-kolest-4-en-3-one plazmada artmış konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. 7-alfa-hidroksi-4-kolesten-3-on'un ölçümü, CTX için hızlı, uygun tanı testini kolaylaştırır ve tedaviye biyokimyasal yanıtın izlenmesinde faydalıdır. Ayrıca yenidoğan taramalarında da kullanılmaktadır. Safra asitleri plazma konsantrasyonları düşüktür; safra alkol glukuronidlerinin plazma konsantrasyonları yüksektir. Düşük yoğunluklu lipoprotein ve trigliserit seviyeleri de genellikle normaldir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri farklılık gösterir.

İdrar

Safra alkolü glukuronidlerinin paterninin tanınması için hızlı iyon bombardımanı-kütle spektroskopisi kullanılarak safra alkollerinin (tipik olarak pentoller) idrar testi, CTX'li hastalarda tipik olarak anormaldir. Propofolün eş zamanlı kullanımı idrarda safra asidi profili testinde yanlış pozitifliğe neden olabilir. Kolestiramin verildikten sonra idrarla atılan safra alkolü, CTX taşıyıcılarının testi olarak kullanılmıştır.

Safra analizi

CTX'ten etkilenen hemen hemen tüm bireylerin safrasında yüksek düzeyde kolestanol bulunur ve tedaviye yanıt olarak kolestanol konsantrasyonları azalır. Beklendiği gibi, enzimatik kusur göz önüne alındığında, yüksek konsantrasyonlarda safra alkoller (glukuronik asit ile konjuge) ile birlikte düşük bir KDKA konsantrasyonu gözlenir.

Mutasyon çalışmaları

CYP27A1 dizilimi ve kopya numarası analizi giderek CTX teşhisini gösteren ilk test haline gelmektedir. Bialelik mutasyonlar, CTX ile uyumlu klinik ve biyokimyasal özelliklere sahip hastaların büyük çoğunluğunda tespit edilebilir.

Elektrofizyoloji çalışmaları

Sinir iletim hızlarının azalmasının yanı sıra somatosensoriyel, motor, beyin sapı ve görsel uyarılmış potansiyellerin tümü periferik nöropati ile ilgilidir. Bu anormallikler tedaviyle düzelebilir.

Görüntüleme

CTX'li bireylerin beyinleri, MRI'da sıklıkla hem supratentoryal hem de infratentoryal anormallikler gözlemlenir. MRI ve BT taramasındaki bulgular arasında beyindeki kortikal ve serebellar atrofinin yanı sıra serebellum, bazal ganglionlar ve beyindeki fokal lezyonlar (demyelinizan lezyonlar ve nadiren ksantomlar dahil) yer alır. Subkortikal, periventriküler, serebellar beyaz cevher, beyin sapı ve dentat çekirdeklerin T2/FLAIR hiperintensitesi CTX'in karakteristik bulgularıdır. T2 anormallikleri aynı zamanda globus pallidus, substantia nigra da bulunur ve hastalığın ilerleyen zamanlarında çevredeki beyaz maddeye yayılır. Lökodistrofilerin ayırıcı tanısında CTX dikkate alınmalıdır. Serebellar vakuolasyonun varlığı, hastalığın ilerlemesini gösteren bir biyolojik belirteci veya tedaviye yetersiz yanıt olarak kabul edilebilir. Dentat çekirdek sinyal değişikliğinin olmaması ise daha iyi prognozun bir göstergesi olarak kabul edilmelidir. Manyetik rezonans spektroskopisi, periventriküler beyaz madde ve serebellar hemisferlerde büyük miktarlarda laktat ve azalmış N-asetilaspartat ile birlikte yaygın mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve aksonal hasarı göstermektedir.

Histolojik Bulgular

Ksantomlar ve granülomlar serebellum ve globus pallidus dahil olmak üzere beynin birçok bölgesinde bulunur. Daha ileri çalışmalar gri maddenin daha fazla tutulduğunu bildirmiş ve aynı zamanda iğ şeklindeki lipid kristal yarıklarının patognomonik lezyonlarını, fibrozisi ve dentat çekirdekte hemosiderin birikimini tanımlamıştır. Tanımlanan nöropatolojik bulgular arasında lipid kristal yarıkları, nöron kaybı, demiyelinizasyon, reaktif astrositoz ve perivasküler makrofajlar yer alır; bu da hastalığın sınırlı geri dönüşlülüğünü ve tedaviye erken başlanmazsa kötü prognozu düşündürür. Periferik sinir bulguları olarak

Demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve primer aksonal dejenerasyon rapor edilmiştir. Atrofi ve piknotik

çekirdekler histopatolojik kas bulguları bulgularıdır. Tipik karaciğer bulgular arasında pürüzsüz endoplazmik retikulum ile ilişkili amorf pigment ve kristaloid formları yer alır.

Fibroblast

C27 sterollerin 27-Hidroksilasyonu, kültüre edilmiş deri fibroblastlarında ölçülebilir ve enzim aktivitesi CTX hastalarından gelen fibroblastlarda neredeyse yoktur.

Tedavi

CTX'te tercih edilen tedavi, kolesterolün safra asidi sentez yoluna akışını engellemek ve toksik metabolitlerin oluşumunu azaltmak için kenodeoksikolik asit replasman tedavisidir. Kenodeoksikolik asit ile yapılan tedavinin sonuçları ilk kez 1984'te bildirilmiştir. Kolesterol ve kolestanol sentezini azaltır ve plazma kolestanol konsantrasyonları düşürür. KDKA ile tedavi, gastrointestinal ve nörolojik komplikasyonlar da dahil olmak üzere hastalığın semptomlarını durdurabilir ve tersine çevirebilir. Önemli bir hasta grubunda bunama belirtilerinin azalması, oryantasyonun artması, zeka katsayısında artış ve güçlenme ve bağımsızlık artışı nörolojik engellerin geri dönüşü olduğu bildirilmiştir. Ancak, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görünümüleri açık bir iyileşme göstermemektedir. Bununla birlikte, safra alkolü glukuronidlerinin idrarla atılması belirgin bir şekilde baskılamaktadır. Dozu günde 3 defaya bölünmüş 10-15 mg/kg/gündür. Yetişkinler genellikle günde 750 mg kenodeoksikolik asit dozu ile tedavi edilirler. Kenodeoksikolik asidin büyük olasılıkla kolesterol 7 α -hidroksilaz aktivitesini baskılayarak işe yaradığı düşünülmektedir; bu enzimi inhibe etmeyen ursodeoksikolik asit ise etkisizdir. CTX'de kullanılan diğer tedaviler arasında 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) ve düşük yoğunluklu lipoprotein aferez (LDL apheresis) bulunur. Bu tedavi yöntemlerinin etkinliği ve güvenliği açısından veriler yeterli değildir. İnfantil kolestatik karaciğer hastalığı kendiliğinden sınırlı olabilir, ancak bu durumda olan çocuklarda safra asidi tedavisi başarılı olmuştur; kolik asidin kenodeoksikolik aside tercih edilebileceği düşünülmektedir. Görme açısından anlamlı kataraktı olan hastalarda lensektomi ve göz içi lens yerleştirilmesi endike olabilir. Tendon ksantomlarının cerrahi olarak çıkarılması önerilmez. Bir hastaya bebeklik döneminde karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli yapıldığı bildirilmiştir. Kolestanol

içeren gıdalardan (örneğin yumurta sarısı, tereyağı, çedar peyniri) düşük bir diyet, plazma kolestanolünü önemli ölçüde azaltabilir.

Prognoz

Morbidite, tedavisi mümkün olmayan ishal ile başlar. Presenil katarakt görme anormalliklerine neden olur. Ksantomlar motor kısıtlamaya ve eklem deformitelerine neden olarak çeşitli ortopedik sekellere neden olabilir. Erken ateroskleroz (özellikle şah damarlarında ve koroner damarlarda) gibi damar anormallikleri felç ve miyokard enfarktüsüne yol açabilir. Hastalığın birincil nörolojik belirtileri, tedavi edilebilir nöbetlerden nörolojik yıkıma kadar değişen komplikasyonlarla ilişkilidir. Hastalığın şiddeti büyük ölçüde değişir.

CTX tedavi edilmezse yaşam beklentisi beşinci ve altıncı dekattadır; ancak doğrulanmış ölümlerin 4 ay kadar erken bir zamanda gerçekleştiği rapor edilmiştir. Tedavi edilmediği takdirde ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. Literatürde bildirilen ölüm nedenleri arasında miyokard enfarktüsü ve ilerleyici nörolojik bozulma yer almaktadır.

Kaynaklar:

1. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:421– 429.
2. Hong X, Daiker J, Sadilek M, DeBarber AE, Chiang J, Duan J, et al. Toward newborn screening of cerebrotendinous xanthomatosis: results of a biomarker research study using 32,000 newborn dried blood spots. *Genet Med*. 2020;22:1606–1612.
3. Zubarioglu T, Kiykim E, Yesil G, Demircioglu D, Cansever MS, Yalcinkaya C, et al. Early diagnosed cerebrotendinous xanthomatosis patients: clinical, neuroradiological characteristics and therapy results of a single center from Turkey. *Acta Neurol Belg*. 2019;119:343–50.
4. Verrips A, Dotti MT, Mignarri A, Stelten BML, Verma S, Federico A. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: two retrospective cohort studies. *J Neurol Sci*. 2020;41(4):943–949.
5. Gerald Salen, Robert DS. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inherit Metab Dis* 2017 DOI 10.1007/s10545-017-0093-8

6. Bianca MLS, Geert J. Lycklama `a Nijeholt, Evelien Hendriks, et al. Long-term MRI Findings in Patients With Cerebrotendinous Xanthomatosis Treated With Chenodeoxycholic Acid. *Neurology* 2022;99:559-566.
7. Frédéric M. Vaza , Youssra J, Rob B, et al. Newborn screening for Cerebrotendinous Xanthomatosis: A retrospective biomarker study using both flow-injection and UPLC-MS/MS analysis in 20,000 newborns. *Clin Chim Acta*. 2023 January 15; 539: 170– 174
8. Rodrigo MR, Sophia CV, Pedro Lucas Grangeiro de Sá Barreto Lima, et al. Pathophysiology and Treatment of Lipid Abnormalities in Cerebrotendinous Xanthomatosis: An Integrative Review. *Brain Sci*. 2023; 13, 979.
9. Teke Kısa P, Kilic Yildirim G, Ozturk Hismi B, et al. Patients with cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed with diverse multisystem involvement. *Metabolic Brain Disease* 2021;36:1201–1211

OLGU SUNUMU

Doç. Dr. Hatice GÜNEŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri

1. OLGU

32 yaş, Kadın

Şikayet: Ellerde titreme, yürüyüş bozukluğu

Hikaye: Hastanın 7 yaşında ilk ellerde tremoru başlamış, 9 yaşında yürüme bozukluğu da eklenmiş(parmak ucu yürüme, sağa sola yalpalama), 10 yaş ellerde

titreme, kasılma ve gevşeyememe, denge bozukluğu, düşmeleri olunca Ç. Nörolojiye gitmişler ve spinoserebellar ataksi düşünülerek beta bloker, baklofen başlanmış(kısmen fayda görmüş.17 yaşında nöroloji kontrolüne gidince

baklofen+okskarbazepine geçilmiş (17-31 yaş).Bulguları diurnal ritm göstermekte imiş. Hasta evleniyor ve preimplantasyon genetik için başvuru yapıyor,1 hafta sonra gebe olduğunu öğreniyor.Doğuma 1 hafta kala sonuç geliyor.Nörolojiye refere ediliyor ancak emzirme döneminde olduğu için tedavi verilmiyor ve metabolizmaya yönlendiriliyor

Özgeçmiş: Miadında NSVY ile doğmuş, Nöromotor gelişimi yaşına uygun, normalmiş

- Hastanede yatış yok
- Meslek: Sekreter
- Sigara-alkol kullanımı: Yok

Soygeçmiş: Anne baba uzaktan akraba,

- 1 kız kardeşi, halası ve halasının çocuklarında da benzer şikayetler mevcut(tanıli değıllermiş)

Pozitif Muayene Bulguları:

- solda bradikinezi
- solda istirahat ve postural tremor
- yürüyüş sol kolu sallamadan ve yalpalayarak
- her iki bacak distal proksimal güç 4/5
- DTR hiperaktif

Laboratuvar/görüntüleme:

Kranioservikal MR: Patolojik bulgu yok

EMG: Atipik bulgu yok

Phe: 76 nmol/ml (35-85) Tyr: 36 nmol/ml (34-112)

Prolaktin: 43,6 ng/ml (4,79 - 23,3) Pterin analizleri

Neopterin(k.kan): 0,10 nmol/g/Hb (0,19-2,93)

Biopterin (k.kan): 0,06 nmol/g/Hb (0,08-1,32)

% B : 37,5 (16-67,7)

DHPR (k.kan): 2,22 mU /mgHb(1,1-2,3)

Neopterin (idrar): 0,16 mmol/mol cre Biopterin (idrar): 0,24 mmol/mol cre

%B (idrar): 60

Genetik analiz:

GCH1 geninde Heterozigot Muhtemel Patogen c.728dupA p.(Phe244Valfs*6)

FRAMESHIFT varyant

Tedavi: Dopamin (L-Dopa 100 mg/25 mg benserazide) 1x1 tb Sapropterin 100 mg/gün

Ca folinat 15 mg/gün

5HT 10 mg/kg/gün, başlandı

2. OLGU

22 yaş, Erkek

Şikayet: Yürüyememe

Hikaye: Bir yaşından sonra yürüyeme şikayetleri ile ped. nöroloji başvurmuşlar 3-5 dk süren hipotonik atakları olmuş, başlanan antiepileptikten fayda görmemiş Hipotonisite uzun yıllar devam etmiş, ara ara kasılmaları da eklenmiş

9 yaşında başlanan Sinemed (levodopa+karbidopa) den sonra yürümeye başlamış Son 8 yıldır 3x1 (100 mg levodopa+25 mg benserazid) almakta

Özgeçmiş: Miadında ,NSVY YYBÜ de yatış; yok

Hastanede yatış ; yok Alkol-sigara kullanımı; yok İlaç: Madopar 3x1 tb

Soygeçmiş: Anne baba akrabalık: var (hala-dayı çocukları) Diğer kardeşleri; Sağ, sağlıklı

Teyzesinin çocuklarında da benzer şikayetler varmış, (tedavi almıyorlar)

Fizik muayene: Normal sistem bulguları

Laboratuvar/görüntüleme:

Kranial MR: Normal, ek olarak serebellar tonsiller ektopi Phe:99 nmol/ml (35-85)

Tyr: 64 nmol/ml (34-112)

Prolaktin: 4,2 ng/ml (2,1-17,7) Pterin analizleri

Neopterin(k.kan): 0,03 nmol/g/Hb (0,19-2,93)

Biopterin (k.kan): 0,0 nmol/g/Hb (0,08-1,32)

% B : 0 (16-67,7)

DHPR (k.kan): 1,39 mU /mgHb(1,1-2,3)

Neopterin (idrar): 0,03 mmol/mol cre Biopterin (idrar): 0,09 mmol/mol cre

%B (idrar): 75

Genetik: GCH1 geninde homozigot muhtemel patogen c.595C>G p.Pro199Ala missens varyant

Tedavi: Dopamin 3x1 (100 mg L-dopa+25 mg benserazid) Sapropterin 100 mg/gün

Ca folinat 15 mg/gün

5HT 10 mg/kg/gün, eklendi

3. OLGU

8 Yaş, Erkek

Şikayet: Hipotoni, distoni

Hikaye: İlk şikayeti 6 aylıkken boynunda eğilme ile başlamış sonrasında vücudunda gevşeklik olmuş. Ardından ellerinde ve ayaklarında kasılma şikayetleri başlamış.

Enfeksiyon dönemlerinde şikayetleri artıyormuş. Akşamları kasılmaları artıyormuş. Bir dönem L-dopa+karbidopa denenmiş ancak apati yaptığı için kesilmiş

Özgeçmiş: Miad, 3 kg, NSVY.

Yenidoğan döneminde sepsis nedeniyle yatış 5 yaşında desteksiz oturabilmiş.

5 yaşında konuşmaya başlamış. Yürümeye bu yıl başlamış.

Nöbet geçirmemiş

Hipotonik olması infantil dönemde nedeniyle araştırılmış;

Metabolik testleri; Normal gelmiş (plazma ve idrar aminoasit miktarları, idrar organik asit,

Tandem karnitin/açıl karnitin profili, lizozomal enzimler, amonyak, laktat, asit

fosfataz)

SMA gen: Normal Microarray: Normal Mitokondriyal NGS: Normal CES NGS: Normal

İlaç:

Baklofen 3x1

Ldopa+benserazid 1x1/4 tb (1,08 mg/kg/ gün dopamin)>>>başlandıktan sonra fayda görmeye başlamış

Soygeçmiş: Anne: 40 Yaş, S.S., Baba: 48 Yaş, S.S., Akrabalık yok, aynı köydenler G 1: 19 yaş E; sağlıklı

G 2: 11 yaş K ; mental retardasyon , küçükken nöbet geçirmiş.(tanı yok) G 3: hastamız G4: 4 yaş; S.S.

Ailede benzer hastalık yok

Pozitif fizik muayene bulguları;

Hasta kooperasyonda zorlanıyor

Yürümesi distonik hafif ataksik, destekle Ellerde tremor

Kollarda dişli çark rijiditesi Refleksler canlı

Serebellar testler beceriksiz

Laboratuvar/görüntüleme:

Kranial MR: Sisterna magna vasryasyonel olarak normalden geniştir (megasisterna Magna), diğer yapılar doğal

CBC/Biyokimya rutin: Normal

Phe: 136 nmol/ml (35-85) Tyr: 72 nmol/ml (34-112)

Prolaktin: 9,23 ng/ml (2,1-17,7) Pterin analizleri

Neopterin(k.kan): 0,07 nmol/g/Hb (0,19-2,93)

Biopterin (k.kan): 0,0 nmol/g/Hb (0,08-1,32)

% B : 0 (16-67,7)

DHPR (k.kan): 2,73 mU /mgHb(1,1-2,3)

Neopterin (idrar): 0,09 mmol/mol cre Biopterin (idrar): 0,12 mmol/mol cre

%B (idrar): 57,14

Genetik: GCH1 geninde homozigot patojen c.595C>G p.Pro199Ala missense varyant

Tedavi: Dopamin dozu 10 mg/kg/gün olarak revize edildi Sapropterin 100 mg/gün

Ca folinat 15 mg/gün

5HT 10 mg/kg/gün, eklendi



PKU OLGU SUNUMU (Tamamlayıcı beslenmeye geçiş süreci 1 yaşa kadar)

Mehmet Altıntaş

Fenilketonüri'de (PKU) tamamlayıcı beslenmeye sağlıklı çocuklara benzer şekilde 17-26. haftalarda

geçilmelidir. Tamamlayıcı beslenme döneminde doğal protein/fenilalanin alımının sıkı kontrolü, klinik, biyokimyasal ve nutrisyonel durum, yeni tatların ve dokuların kabul edilmesi, beslenmeyi çeşitlendirmek ve diyet kısıtlamaları üzerinde durulması gereken hususlardır.

Düşük proteinli (DP) parmak besinler, yumuşak sebze çubukları, muz, şeftali, DP peynir, ev yapımı DP ekmek çubukları 7.aydan itibaren verilebilir.

Et, tavuk, balık, yumurta, süt, hayvan sütünden yapılmış peynir, yağlı tohumlar, kinoa, buğday, yulaf, arpa, bakliyatlar, soya, jelatin, spirulina gibi yüksek proteinli besinler ve aspartam içeren ürünler tüketilmemesi gerekir.

Bireyin yaşına ve ağırlığına göre maksimum tolere edilen fenilalanin miktarı hesaplanmalı ve diyeti ona göre planlanmalıdır.

100 gram üründe 75 mg'dan daha az fenilalanin içeren sebze ve meyvelerin sayılmamasına yönelik programlar uygulanmış ve Avrupa PKU kılavuzları bu sistemi desteklemiştir.

Anne sütü beslenen bir olgu ve devam sütü ile beslenene bir olgu sunulacaktır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.



Alfa-Metilaçil-KoA Rasemaz Eksikliği

Dr. Nazmiye TÜZEL GÜNDÜZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

Alfa-metilaçil-KoA rasemaz (AMACR) enziminin eksikliği, merkezi ve periferik sinir sistemini etkileyen, çocukluktan geç yetişkin yaşa kadar her yaşta ortaya çıkabilen, kolestatik ve nörodejeneratif semptomlarla karakterize, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir peroksizomal hastalıktır. *AMACR* genindeki biallelik varyantlara bağlı olarak ortaya çıkar. *AMACR* enzimi pristanik asit ve safra asitlerinin ara ürünleri olan ve di/trihidroksikolestanoik asit içeren 2R-metil dallı zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda rol oynar. Bu fonksiyonun etkilenmesi sonucunda dokularda ve vücut sıvılarında toksik düzeylerde biriken pristanik asit, C-27 safra asidi ara ürünleri ve daha az oranda fitanik asit çoklu sistem tutulumuna neden olur. Hastalığın bulguları arasında, nöbetler, görme bozukluğu, spastisite, aralıklı ensefalopati, baş ağrısı ve erişkin başlangıçlı sensörimotor nöropati yer alır. Ayrıca, yenidoğan döneminde hafif kolestatik karaciğer hastalığı tanısı alan ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri bulguları olan olgular da bildirilmiştir. Tanıda, idrar ve plazma safra asitlerinin analizinde primer safra asit düzeylerinde düşüklük ile kolestanoik asit yüksekliği olduğu görülür. Serebral manyetik rezonans görüntülemeye beyaz cevherde hiperintens lezyonlar saptanabilir. Karaciğer biyopsisinde kolestatik ve dev hücreli hepatit tablosu bulunur. Özgün tanı için *AMACR* gen analizi yapılır. Tedavide, vitamin eksikliklerinin yerine konması ve kolik asit tedavisine ek olarak fitanik ve pristanik asitten kısıtlı diyet ile di/trihidroksikolestanoik asit seviyelerinin azaltılabilmesi hedeflenir. Biz de, burada çok nadir olarak görülen *AMACR* eksikliği tanısı almış bir olgumuzu tanı yolculuğundaki öykü, klinik, laboratuvar ve genetik sonuçlarıyla beraber paylaşmak istedik.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Fenilketonüride Beslenme Tedavisi

Dr. Dyt. Tuğçe Kartal

Çukurova Üniversitesi Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı

Fenilketonüri (FKÜ), fenilalanin hidroksilaz (FAH) enziminin eksikliğinden kaynaklı kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde fenilalaninin (FA) plazma ve diğer vücut dokularında birikimi ile nörobilişsel ve davranışsal problemler görülebilmektedir. FKÜ’de temel tedavi, katı bir şekilde uygulanan FA’dan kısıtlı beslenme tedavisidir. Beslenme tedavisinin yaşamın ilk haftası içinde başlanması, öğrenme güçlüğü önlemede veya azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Beslenme tedavisinde amaç, doğal protein/FA alımının sıkı kontrolü ile kanda ve beyinde aşırı FA birikimini önlemek, diyetten çıkarılan doğal proteini protein ikameleri ile sağlamak ve normal büyüme-gelişmeyi sağlamaktır. Kan FA düzeylerini referans aralıkta tutabilmek için diyetle doğal protein/FA alımı <%25 olacak şekilde sınırlandırılmaktadır. Bu durum tüm yüksek proteinli besinlerden kaçınılmasını/kısıtlanmasını gerektirmektedir (Şekil 1).

Şekil 1. Tüketilmemesi gereken besinler/katkı maddeleri

- Et, tavuk, balık, yumurta, süt, hayvan sütünden elde edilen peynir (inek, keçi, koyun)
- Fındık vb. yağlı tohumlar, kinoa, buğday, yulaf çavdar, arpa
- Soya, kurubaklagiller, mercimek
- Jelatin ve spirulina
- Aspartam (tatlandırıcı)

Doğal protein toleransı, kandaki FA konsantrasyonunu hedef terapötik aralıkta tutacak maksimum doğal protein alımı olarak tanımlanmaktadır. FA toleransı, her bireyin hastalık tipine, FA içermeyen aa karışımının dozu/sıklığına, BH4/LNAA/Pegvalias tedavilerinin varlığına ve büyüme, gebelik ve hastalık gibi katabolik süreçlerine göre değişkenlik göstermektedir.

Bireylerin tutarlı bir FA/protein alımını sürdürebilmeleri için, bireysel toleranslarına göre günlük alınması gereken FA miktarı hesaplanmalıdır. FA /protein alımını hesaplamının 5 farklı yolu bulunmaktadır ve yöntemlerin birbirinden daha iyi olduğunu gösteren kanıtlar sınırlıdır.

Beslenme tedavisinin izleminde beslenme öyküsü, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kütle indeksinin yanı sıra kan FA, tirozin ve prealbümin düzeyleri, esansiyel yağ asitleri, D

vitamini, B12, folat, demir, eser mineraller, kemik metabolizması ve nörobilişsel durum ve yaşam kalitesi de değerlendirilmelidir.

Özetle;

- Protein ikamesi dozunun gün içine yayılmış ve en az 3 eşit dozda, yeterli su ile alımı
- FA alımının gün içerisinde benzer dağılımının sağlanması
- $FA \leq 75$ mg/100 g içeren meyve ve sebzelerin kullanımı
- Enerji, tokluk ve çeşitliliği sağlamak için gün içerisinde özel düşük proteinli besinler eklenmesi
- Kan FA düzeylerinin düzenli, günün aynı saatinde ve tercihen açken izlemi
- Vitaminler, mineraller ve uzun zincirli yağ asitleri ihtiyacı protein ikamesiyle karşılanmıyorsa, desteklenmesi ve biyokimyasal parametreler ile değerlendirilmesi
- Egzersiz öncesi ve sonrası KH açısından zengin, düşük yağ/protein içeren besinler alınması; 1-2,5 saatlik egzersizde hedef KH alımının 30-60 g/saat olması, egzersiz sonrası bir doz aa karışımı (20-30 g protein eşdeğeri) alınması
- Yıllık diş hekimi kontrolü ile ağız ve diş sağlığının sürdürülmesi, florürlü diş macunlarından kaçınılması

Tablo 1. FKÜ'lü bireyler için Türkiye önerileri-protein, FA ve enerji miktarları

Yaş	Protein (g/kg)	FA (mg/kg)	FA (mg/gün)	Enerji	
				kcal/kg/gün	kcal/gün
0-6 ay	3-3,5	20-70	-	95-145	
7-12 ay	2,5-3	10-35	-	80-135	
1-3 yaş	2-3	-	200-400		900-1800
4-6 yaş	2	13-20	210-450		1300- 2300
7-10 yaş	2	13-20	220-500		1650- 3300
Erkek					
11-14 yaş	2	-	225-900		2000- 3750
15-18 yaş	2	-	295-1100		2100- 3900
≥18 yaş	-	4,6-13,6	290-1200		2000- 3300
Kadın					
11-14 yaş	2	-	250-750		1500- 3000
15-18 yaş	2	-	230-700		1200- 3000
≥18 yaş	-	4,6-13,6	220-700		1400- 2500



BH4 METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Doç. Dr. Yılmaz Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

Tetrahidrobiopterin (BH4) eksiklikleri; BH4'ün de novo sentez yolağındaki guanozin trifosfat (GTP) siklohidrolaz 1 (GCH1, otozomal dominant ve resesif), 6-piruvoyltetrahidropterin sentetaz (PTPS) ve sepiapterin redüktaz (SR) eksiklikleri ile geri dönüşüm yolağındaki pterin-4-alfa-karbinolamin

dehidrataz (PCD) ve dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliklerini kapsar. Otozomal dominant (OD)

GCH1 eksikliği dışındaki bozukluklar otozomal resesif (OR) kalıtlıdır. De novo sentez yolağı vücudun

tüm BH4 gereksinimi karşılamada yetersiz olduğundan normal BH4 düzeylerinin korunması için hem de novo sentez, hem geri dönüşüm yolaklarının işlevsel olması gerekir. Fenilalanin hidroksilaz (PAH), tirozin hidroksilaz (TH) ve triptofan hidroksilaz (TPH) enzimleri BH4 kofaktörüne ihtiyaç duyduğu için BH4 eksikliklerinde bu enzimlerin yetersizliğine bağlı biyokimyasal ve klinik bulgular ortaya çıkar. SR eksikliği ve OD-GCH1 eksikliği dışındaki BH4 eksikliklerinde değişken derecelerde fenilalanin yüksekliği görülür. Bu nedenle persistan fenilalanin yüksekliği olan tüm bireylerde BH4 eksiklikleri araştırılmalı, biyokimyasal ya da genetik incelemelerle dışlanmalıdır. Fenilalanin yüksekliği, fenilalaninden kısıtlı

diyet ya da sapropterin dihidroklorür ile tedavi edilmelidir. PCD eksikliği dışındaki BH4 metabolizması bozuklukları, TH ve TPH enzimlerinin yetersiz çalışmasına bağlı olarak dopamin ve serotonin eksikliklerine yol açar. Bunların yıkım ürünleri olan homovanillik asit (HVA) ve 5-hidroksiindolasetik asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düzeylerinin düşüklüğü dopamin ve serotonin

eksikliklerinin biyokimyasal göstergesidir. Aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliğinden farklı olarak 3-O-metildopa düzeyleri düşüktür. BH4 eksikliklerinde en sık görülen klinik belirti ve bulgular hipotoni, hipertoni, global gelişme geriliği, hareket bozuklukları (özellikle distoni), epilepsi ve parkinsonizmdir. Nörotransmitter bozukluklarının özellikle düşündürücü okülojirik kriz ve diurnal dalgalanma gibi belirtiler de izlenebilir. Hiperprolaktinemiye bağlı endokrin sorunlar eşlik edebilir.

Uyku ve davranış sorunları, psikiyatrik bozukluklar sık rastlanan komorbiditelerdir. DHPR eksikliğinde intrakraniyal kalsifikasyonlar ve arteriyel sulama alanlarında sinyal

değişiklikleri görülebilir; diğer BH4 eksikliklerinin özgül beyin görüntüleme bulguları yoktur. Tedavinin erken başlanması prognoz için son derece önemlidir. Tedavinin en önemli bileşeni, TH ve TPH enzimlerinin son ürünleri olan levodopa ve 5-hidroksitriptofan (5HT) ile nörotransmitter öncülü replasmanıdır. Bu öncüllerin metabolize olmadan merkezi sinir sistemine yeterli miktarda ulaşmasını sağlamak için periferik dekarboksilaz inhibitörü (ör. karbidopa, benserazid) ile birlikte kullanılması gerekir. Özellikle levodopa tedavisi motor belirtilerde günler içinde düzelme sağlar. DHPR eksikliğinde ve levodopa tedavisine bağlı BOS 5-metiltetrahidrofolat eksikliği gelişmişse tedaviye folinik asit eklenmelidir. OD-GCH1 eksikliği genellikle dopa-yanıtlı distoni tablosuna yol açar ve yalnızca düşük dozda levodopa + dekarboksilaz inhibitörü ile tedavi edilebilir. PCD eksikliğinde nörotransmitter eksikliği genellikle gelişmediğinden hiperfenilalanineminin sapropterin dihidroklorür ile tedavisi yeterlidir.



SÖZLÜ BİLDİRİLER

Biyotinidaz Eksikliği Taramasında Kordon Kanı Örneklemesinin Uygulanabilirliğinin Değerlendirilmesi

İnci G¹, Zübarioğlu T¹, İşat E^{1,2}, Cansever M.Ş^{2,3}, Dincer E⁴, Zubarıoğlu A.U⁵, Topçu B⁶, Karatekin G⁴, Kıyıkım E¹, Aktuğlu-Zeybek A.Ç^{1,2}

¹İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme BD, İstanbul.

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Araştırma Laboratuvarı

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul.

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji BD, İstanbul.

⁵Yeniüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Neonatoloji BD, İstanbul.

⁶Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik BD, Tekirdağ.

Giriş

Biyotinidaz eksikliği (BE), tedavi edilmediğinde dirençli nöbetler, hipotoni, letarji, ataksi ve gelişimsel gerilik gibi nörolojik bulgular, işitme kaybı, optik atrofi, cilt döküntüleri ve alopesi ile sonuçlanan otozomal resesif kalıtılan bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Ülkemizde bildirilen sıklığı 1:7116 olup, yenidoğan tarama programında taranan hastalıklardan biridir. Savaş, göç, deprem, pandemi gibi olağanüstü durumların gibi hem ülkemizde hem dünyada tarama programlarında aksamalara yol açtığı, bu durumun hastaneye başvuruda ve tanısal süreçlerde gecikmelerle sonuçlandığı bilinmektedir. Bu çalışmada, yukarıda belirtilen istisnai durumlarda yenidoğanlarda BE taraması açısından kuru kart örnekleri (DBS) ile kordon kanı örneklemesinin öngörücü gücü ve güvenilirliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu prospektif çok merkezli çalışmaya 97 yenidoğan dahil edildi. 37. gestasyon haftasının altında doğan, asfiksi/zor doğum öyküsü olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi. Doğumda alınan kordon kanı örneklerinde biyotinidaz aktivitesi ölçüldü ve ulusal yenidoğan taramasının bir parçası olarak yaşamın ilk 72 saatinde alınan DBS sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin yirmisinden, yaşamlarının altıncı ayında periferik kandan ikinci bir biyotinidaz aktivitesi ölçümü yapıldı. Biyotinidaz aktivitesi DBS’de 65 IU; kordon/venöz kan örneklerinde 3,5 IU/L altında olan örnekler BE lehine değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuç

Çalışmaya alınan 97 yenidoğanın tümünde DBS’de biyotinidaz düzeyi normal sınırlardaydı. Kordon kanı örneklerinde 20 yenidoğanda BE saptandı. Kordon kanı ölçümünün duyarlılığı %79,38 olarak hesaplandı. Örnek sayısının sınırlı olması nedeniyle özgüllüğü belirlenemedi. Testin yanlış pozitiflik oranı %20,6 idi. Bu sonuçlara göre, kordon kanı örneklemeinin biyotinidaz aktivitesinin ölçümünde hastaları ayırmada etkili olabileceği, ancak yanlış pozitiflik ve belirsiz özgüllük nedeniyle düzenli tarama için uygun olmadığı düşünülmüştür.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA PTERİDİN METABOLİTLERİNİN HASTALIĞIN AKTİVASYONU VE TEDAVİ YANITIYLA OLAN İLİŞKİSİ

Kağan Çalışgan¹, Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek², Ertuğrul Kıyıkım²

Tanyel Zübarioğlu², Mehmet Şerif Cansever², Esra İşat²

Kenan Barut², Özgür Kasapçopur²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Giriş: Pteridin metabolitleri guanozin trifosfatın (GTP) yıkımıyla oluşmaktadır. Bu sürecin bazı otoimmün hastalıklar, maligniteler, çeşitli viral enfeksiyonlarla tetiklendiği bilinmektedir. Bir pteridin metaboliti olan neopterin düzeyinin artması dihidropterin redüktaz (DHPR) enzim aktivitesini baskıladığı düşünülmekte ve çalışmalarda bu enzim aktivitesinin azalması çeşitli enflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Benzer şekilde hücresel bağışıklığın uyarılmasıyla indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzim aktivitesini gösteren kinureninin triptofana oranı artmaktadır. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) genetik geçişli bir otoenflamatuvar hastalık olup tekrarlayan ateş ve serozal enflamasyonla karakterizedir. Bu çalışmada AAA hastası çocuklarda pteridin metabolitleri, DHPR enzim aktivitesi ve kinurenin triptofan oranının ölçülmesi ve bu metabolitlerin hastalığın aktivitesi ve tedavi yanıtıyla ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Kesitsel ve prospektif çalışmamıza Kasım 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı tarafından izlenen 37'si atak döneminde, 32'si remisyon döneminde ve 12'si subklinik enflamasyon döneminde olan 81 hasta; kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 66 sağlıklı çocuk alındı. Tüm katılımcıların serum ve idrar örneklerinden neopterin, biopterin, monapterin, pterin, pterin-6-karboksilik asit, izoksantopterin, kan DHPR aktivitesi ve serum kinurenin ve triptofan düzeyleri ölçüldü.

Bulgular ve Sonuç: İdrarda pteridin metabolitlerinin tamamı ve serum neopterin/biopterin oranı AAA hastalarında sağlıklı çocuklardan yüksek saptanmış ve bu metabolitlerin hastalık için özgüllükleri düşük olsa da hastalığı saptamada duyarlı olduğu görülmüştür. Serum neopterin/biopterin oranı dışındaki serum pteridin metabolitleri sağlıklı kontrollerde daha yüksek saptanmış ancak AAA hastalığı için özgül veya hastalığı saptamada duyarlı olmadığı görülmüştür. AAA hastalarında hastalık alevlenmesi sırasında DHPR enzim aktivitesinin düştüğü ve kinurenin/triptofan oranının arttığı izlenmiş olsa da bu metabolitlerin hastalık



aktivasyonu için özgüllüğünün düşük ve aktivasyonu saptamada duyarlı olmadığı görüldüğünden aktivasyon belirteci olarak kullanımının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

ULUSAL YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMINDAN BİYOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ ŞÜPHESİ İLE YÖNLENDİRİLEN HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE TARAMA YÖNLENDİRME EŞİK DEĞERLERİNİN POZİTİF PREDİKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Billur Korkmaz¹, Emine Genç², Alican Sarısaltık³, Şenol Demir⁴

Emel Yılmaz Gümüş², Fatıma Efe², Sebile Kılavuz², Burcu Öztürk Hışmi²

¹Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Biyotinidaz Eksikliği (BE), nörolojik, dermatolojik bulguların yanı sıra tedavisiz kaldığında görme ve işitme sorunları, zihinsel kısıtlılık gibi kalıcı hasarlara yol açabilen kalıtsal bir metabolizma hastalığıdır. Serum biyotinidaz enzim aktivitesinin (BEA) <%10 olması ağır eksiklik, %10-30 olması kısmi eksiklik olarak tanımlanır. BE erken tanı ve tedavisiyle komplikasyonsuz seyredebileceğinden yenidoğan tarama programlarına dahil edilmiştir. Tanısı serum BEA ölçümüyle konabilse de ölçüm yöntemlerinin birçok çevresel faktörden etkilenebilmesi sebebiyle moleküler analiz tanının kesinleştirilmesinde önemlidir (1).

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 2020-2022 yılları arasında merkezimize ulusal yenidoğan tarama programından (YTP) BE şüphesiyle yönlendirilen tüm bebeklerin taramadaki BEA, kliniğimizde kontrol bakılan BEA ve moleküler analiz sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: 2020-2022 yılları arasında ulusal YTP'den BE şüphesiyle kliniğimize yönlendirilen 441 bebek bulunmaktaydı. 441 bebekten 364'ünde(%82,5) nihai olarak hastalık dışlanarak bebekler "Normal" olarak tanımlanmıştı. Tüm yönlendirmelerin %17,5'inde(77 bebek); tekrarlayan BEA ölçümleri ve genetik analiz sonuçlarıyla hastalık tanısı kesinleşmişti. 441 bebeğin 332'sinde(%75,3) moleküler analiz verisi mevcuttu ve p.Asp444His(c.1330G>C) varyantı ile homozigot mutasyonu 1.sıklıkta saptanmıştı. Bu bebeklerin tarama yönlendirme ortanca BEA 1.testte 47,56 MRU, 2.testte 58,86 MRU'ydü ve hiçbirini nihai olarak "Hasta" tanısı almamıştı. p.Asp444His homozigot mutasyonu bulunan bebeklerin tarama yönlendirme BEA ve kliniğimizde kontrol bakılan BEA, patojenik varyant homozigot mutasyonu bulunanlar ile birden fazla varyant birlikte saptanmış bebeklerinkinden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızda, 441 bebeğin tarama yönlendirme BEA değerleri ROC eğrileriyle incelendi ve Sağlık Bakanlığı YTP'den BE şüphesi ile yönlendirilen bebeklerde gerçekten hasta olanlar ile hasta çıkmayanları

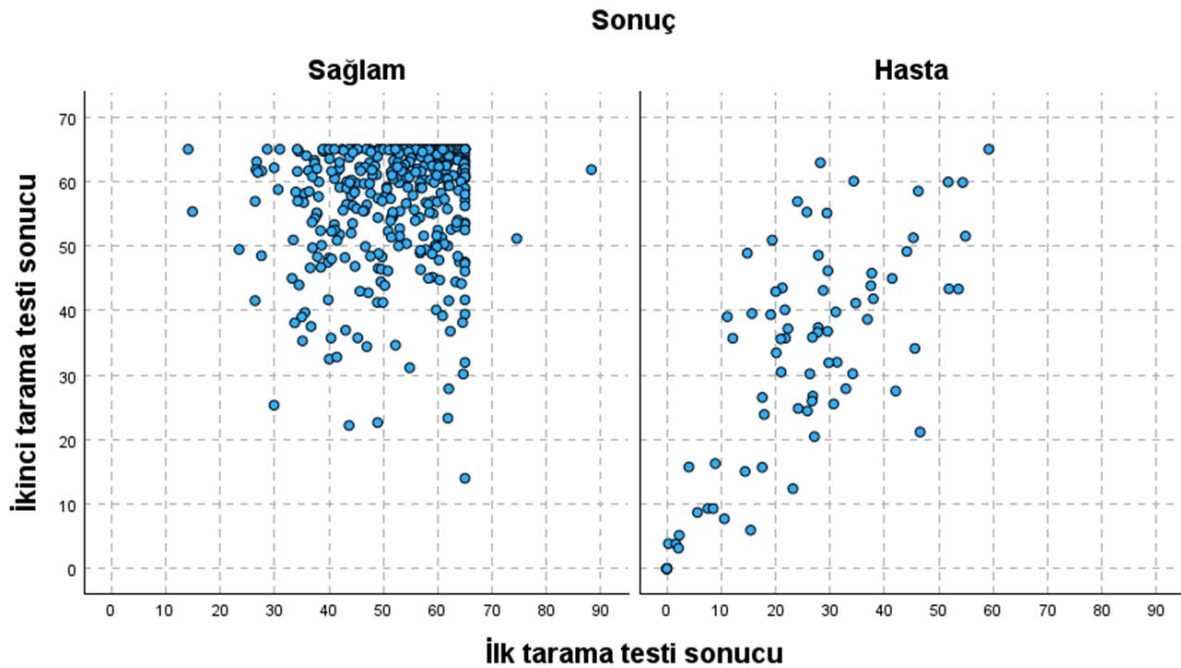
ayırmak için eşik değeri; 1.tarama testi için 42,25 MRU ve 2.tarama testi için 51,5 MRU olarak bulundu. Ağır ve kısmi BE olgularını taramada ayırmak için kullanılabilecek eşik değeri; kısmi eksiklik hastalarını ayırmada 59,08 MRU ve ağır eksiklik hastalarını ayırmada 44,59 MRU olarak bulundu.

Sonuç ve Öneriler: Çalışmamızda, ulusal YTP'den BE şüphesi ile yönlendirilen tüm bebekler arasında moleküler analiz verisi mevcut olanların %70'inde heterozigot taşıyıcılık ve kliniğimizce polimorfizm kabul edilerek tedavi verilmeyen p.Asp444His homozigot mutasyonu gibi hastalığı dışlamaya yetecek genotipler saptanmıştı. YTP'den bu yanlış pozitif yönlendirmelerin önlenmesiyle, bu olguların tanısının kesinleştirilmesi amaçlı genetik analiz yöntemlerine harcanacak maliyet yükünün azaltılması sağlanmış olacaktır. Bu açıdan yenidoğan taramasında kullanılan testin pozitif prediktivitesinin artırılması için, yönlendirme eşik değerinin duyarlılık ve özgüllüğü korunarak daha aşağı bir değere çekilmesi mümkün görünmektedir.

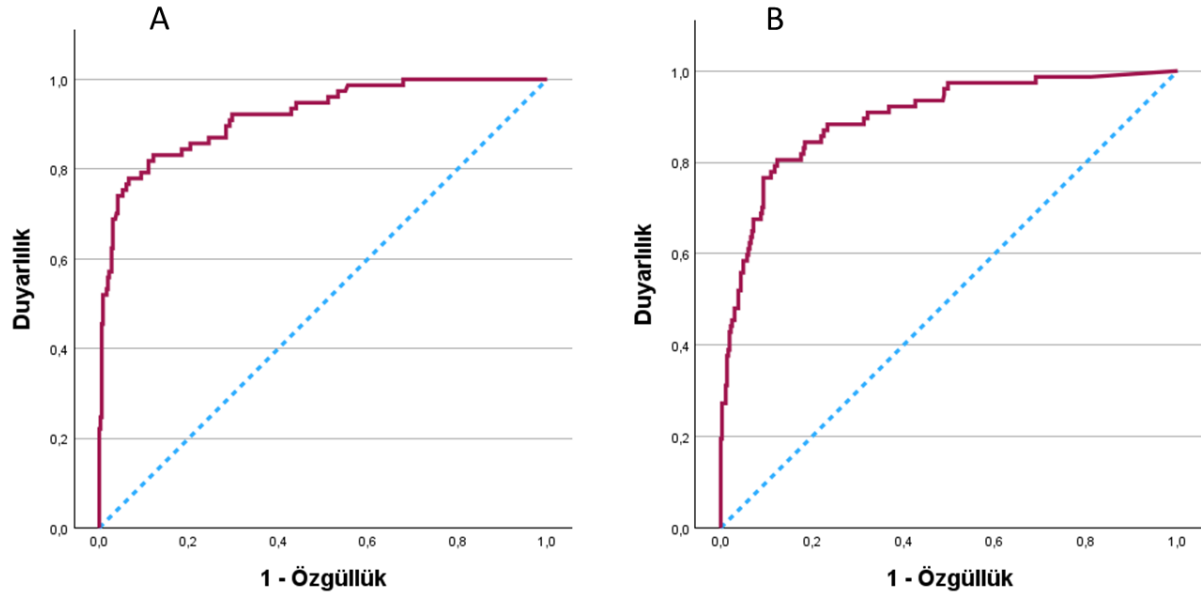
ANAHTAR KELİMELEER: kalıtsal metabolik hastalıklar, biyotinidaz eksikliği, yenidoğan taraması

KEYWORDS: inborn metabolic diseases, biotinidase deficiency, newborn screening

ŞEKİLLER VE TABLOLAR:



Şekil 1: Ulusal yenidoğan tarama programından yönlendirilen bebeklerin nihai sonuçlarına göre tarama yönlendirme değerlerinin dağılımı



ŞEKİL 2: Yenidoğan tarama programından biyotinidaz eksikliği şüphesiyle yönlendirilen bebeklerde 1.ve 2. Tarama testi sonuçları ile kesin hastalık tanısı

A) 1. tarama testi için eğri altındaki alan = 0,920, $p < 0,001$

B) 2. tarama testi için eğri altındaki alan = 0,898, $p < 0,001$

Tablo 1. Ulusal yenidoğan tarama programından biyotinidaz eksikliği şüphesiyle yönlendirilen bebeklerde 1. tarama testinin prediktif özellikleri

Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
65,00	-	-	17,5 (77 / 439)	100,0 (2 / 2)
60,00	100,0 (77 / 77)	28,8 (105 / 364)	22,9 (77 / 336)	100,0 (105 / 105)
55,00	98,7 (76 / 77)	44,5 (162 / 364)	27,3 (76 / 278)	99,4 (162 / 163)
50,00	92,2 (71 / 77)	61,5 (224 / 364)	33,6 (71 / 211)	97,4 (224 / 230)
45,00	87,0 (67 / 77)	72,8 (265 / 364)	40,4 (67 / 166)	96,4 (265 / 275)
42,25	85,7 (66 / 77)	79,7 (290 / 364)	47,1 (66 / 140)	96,3 (290 / 301)
PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer				

Tablo 2. Ulusal yenidoğan tarama programından biyotinidaz eksikliği şüphesiyle yönlendirilen bebeklerde 2. tarama testinin prediktif özellikleri

Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
65,0	-	-	17,5 (77 / 441)	-
60,0	96,1 (74 / 77)	50,5 (184 / 364)	29,0 (74 / 254)	98,4 (184 / 187)
55,0	88,3 (68 / 77)	69,0 (251 / 364)	37,6 (68 / 181)	96,5 (251 / 260)
51,5	88,3 (68 / 77)	76,6 (279 / 364)	44,4 (68 / 153)	96,9 (279 / 288)
50,0	84,4 (65 / 77)	79,9 (291 / 364)	46,8 (65 / 138)	96,0 (291 / 303)
45,0	77,9 (60 / 77)	88,7 (323 / 364)	47,1 (60 / 101)	95,0 (323 / 340)
PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer				

KAYNAKLAR:

1. Wolf B. Biotinidase Deficiency. 2000 Mar 24 [updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301497. In.

AKUT ATAĞ İLE BAŞVURAN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA AKUT HEPATİK PORFİRİ SIKLIĞI ARAŞTIRILMASI

**Gulustan Musayeva¹, Esra İsat² - Mehmet Şerif Cansever^{3,4}, Mehmet Yıldız⁵
Serdal Uğurlu⁶, Ertuğrul Kıyıkım², Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek^{2,3}
Özgür Kasapçopur⁵, Tanyel Zübarioğlu²**

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Araştırma Laboratuvarı, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul

⁵İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁶İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Akut hepatik porfiri (AHP), hayatı tehdit eden akut ataklar ile seyreden, tedavisiz kaldığında günlük fiziksel aktiviteyi kısıtlayan ve hayat kalitesini düşüren kronik seyirli nadir bir doğumsal metabolik hastalık grubudur. AHP çoğunlukla akut nörovisseral ataklar halinde seyreder ve en belirgin klinik bulgusu şiddetli karın ağrısı ataklarıdır. Erken tanı ve tedavi hastalığın progresyonu ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde önem arz etmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tekrarlayan karın ağrısı atakları ile seyreden ve ayırıcı tanısında AHP'nin de yer aldığı bir hastalıktır. Çalışmamızda, şiddetli karın ağrısının ortak semptomatolojiyi oluşturduğu FMF hastalarında AHP sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dallarından 14 yaş üstü, ataklarında şiddetli karın ağrısı olan, MEFV geni moleküler analizinde biallelik ekzon 10 dışı varyantlar saptanmış olan FMF tanılı hastalar dahil edildi. Hastalardan şiddetli karın ağrısı sırasında spot idrarda porfobilinojen (PBG), aminolevülinik asit (ALA), porfirinleri ve kreatinin analizi yapıldı. Klinik bulgular varlığında idrar PBG/kreatinin > 10 mg/g kreatinin ve $\geq 10 \mu\text{mol}/\text{mmol}$

kreatinin saptanan hastalara AHP tanısı konuldu. Çalışmamız “1002-A Hızlı Destek Modülü” kapsamında desteklendi (Proje no:223S035).

Bulgular

Çalışmaya 75 hasta dahil edildi (medyan yaş:18.3 yıl). Hastalardan 35’i erkek, 40’ı kadındı. Hastaların 23’ünün MEFV gen analizi normal olmasına karşın kolşisin tedavisi başlanarak takip ediliyordu. Hastaların 5’inde (%6,6) idrar PBG/kreatinin düzeyi AHP ile uyumlu bulundu.

Sonuç

Çalışmamız, FMF tanısı ile takip edilen pediatrik ve erişkin yaş grubu hastalarda Akut Hepatik Porfiri sıklığını inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Akut hepatik porfiriler nadir görülen hastalık olarak kabul edilerek dünya genelinde ~ 5/100,000 olarak tahmin edilen prevalanslara sahiptir. Düşük oranda görülmesine karşın çalışmamızda yüksek oranında tanı konulması, ortak semptomatolojiyi paylaşan kronik hastalıklar tarafından maskelendiğini ve toplumda hastalık farkındalığının arttırılması gerekliliğini göstermektedir. Sonuç olarak özellikle karın ağrısı ile tetkik edilmekte olan olgularda ayırıcı tanıda AHP de düşünölmeli ve hastalık yönünde klinik bulgular detaylı sorgulanmalıdır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

DÖRT OLGU İLE NÖRONAL SEROİD LİPOFUKSİNOZİS: ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ SONUÇLARI

Nazmiye TÜZEL GÜNDÜZ¹, Ezgi BURGAÇ¹, İrem KAPLAN¹, Deniz KOR¹, Fatma Derya BULUT¹, Kadir OKTAY², Gülen Gül MERT³, Hasan ÖNAL⁴, Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN¹

¹Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, ²Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, ³Çocuk Nörolojisi BD, Çukurova Üniversitesi, Adana, ⁴Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

Giriş: Nöronal seroid lipofuksinozis(NCL), ilerleyici PMR, görme kaybı ve epilepsiyle seyreden, [tripeptidil peptidaz-1](#) genindeki patojenik varyantların neden olduğu bir lizozomal depo hastalığıdır. Bilinen 14 tipinden NCL-2, iki haftada bir intraserebroventriküler yolla uygulanan serliponaz alfa enzim tedavisinin güncel olduğu tek tiptir. Hamburg skalası uygulanarak tedavi kararı verilir.

Olgu-1: Altı yaşındaki hasta 2,5 yaşında nöbet nedeniyle başvurmuştu. Gelişim basamakları yaşitlarıyla uyumluyken nöbet sonrası konuşması gerilemişti. İki kuzeninde NCL-2 olması nedeniyle bakılan *TPP1* geninde biallelik c.1204G>T (p.E402X) varyantı saptandı. Hastaya rezervuar implante edilerek serliponaz-alfa tedavisi başlandı. Tedavi öncesi Hamburg-CLN2 skalası 10 olan hastanın, 2 yıl düzensiz tedavi sonrası 8 bulundu. Tedaviye geç başlanması/düzensiz erişime rağmen hastalığın ilerlemesi yavaşladı.

Olgu-2: Beş yaşındaki hasta ablasının NCL-2 tanısı alması nedeniyle yapılan aile taramasıyla 1,5 yaşında tanı almıştı. Tanı sırasında asemptomatik olan hastaya, rezervuar implante edilerek serliponaz-alfa başlandı. Tedavisinde önüne geçilemeyen aksamalar olan hasta son kontrolde tek kelimelerle konuşuyor ve bağımsız yürüyor, nöbetleri için tekli antiepileptik alıyordu. Tedavi öncesi 12 olan CLN2 Hamburg- skalası, 1,5 yıl tedavi sonrası 10 bulundu.

Olgu-3: Dört yaşındaki hasta ağabeyine NCL-2 tanısı konması üzerine yapılan aile taramasıyla 3 aylıkken tanı almış, presemptomatik dönemde tedavi başlanmış, ancak mahkeme süreçleri nedeniyle tedavisi aksamıştı. Güncel değerlendirilmesinde nöromotor gelişimi yaşitlarına göre geri olmakla birlikte, olumluya doğru kazanımları olduğu saptandı. Nöbetleri için 4'lü antiepileptik tedavi alıyordu.

Olgu-4: Sekiz yaşındaki hasta ilk kez 3,5 yaşında nöbet sonrasında başvurmuştu. Dört yaşında NCL-2 tanısı almış, 5 yaşında tedaviye başlanmış, ancak yatağa bağımlı hale geldiği için 4 ay sonra tedavi kesilmişti.

Tartışma:NCL-2 kazanılmış becerilerin gerilemesiyle seyreden dejeneratif bir hastalıktır. Enzim tedavisi hastalığın progresyonunu yavaşlatan, ancak yerleşmiş nörolojik bulguları geri döndüremeyen güncel bir seçenektir. Asemptomatik dönemde hastaları saptamak güç olsada, konuşma gecikmesi gibi erken ipuçlarını değerlendirmek ve aile öyküsü-taraması önemlidir. Olgularımız, aile taramasının önemini, tedaviye erken başlanıldığı/sürdürülebildiğinde alınan iyi yanıtları ve tedavisi mümkün bir hastalıkta tedaviye erişimdeki sorunların ivedilikle çözülmesi gerektiğini vurgulamak amaçlarıyla sunuldu.

Anahtar sözcükler: Nöronal seroid Lipofusinozis, Enzim tedavisi, Nöbet, Nöroregresyon, Konuşma gecikmesi

Glutarik asidüri tip 1 hastalarında böbrek işlevlerinin incelenmesi**Emir Furkan Önen¹, Berna Oğuz², İncilay Lay³, Ali Düzova⁴, Yılmaz Yıldız¹**¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı**Giriş:**

Glutarik asidüri tip 1 (GA1) “serebral bir organik asidemi” olarak anılsa da yaşla birlikte kronik böbrek hastalığının gelişebildiği son yıllarda gösterilmiştir. Ancak böbreğin hangi bölgelerinin ve işlevlerinin nasıl etkilendiği, hangi parametrelerin izlenmesi gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmada GA1’de böbrek tutulumunun ayrıntılı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot:

Hastanemizde izlenen, aydınlatılmış onam veren GA1 hastaları bu kesitsel çalışmaya alınmıştır. Rutin incelemelerin yanı sıra kan basıncı, renal Doppler ultrasonografi, serum sistatin C, idrarda $\beta 2$ mikroglobulin (B2MG), KIM1, NGAL ve UMOD belirteçleri incelenmiştir. Kreatinin ve/veya sistatin C kullanılarak eGFR hesaplanmıştır. İdrar biyobelirteçleri için her hasta ile yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş ikişer sağlıklı kontrol alınmıştır.

Bulgular:

Çalışmaya 5 ay - 24 yaş arasında 16 hasta ve 32 kontrol katılmıştır. Tek başına kreatinin, sistatin C ve kreatinin birlikte ve tek başına sistatin C kullanarak hesaplanan ortalama eGFR sırasıyla $118,93 \pm 17,83$, $104,4 \pm 19,0$ ve $95,25 \pm 20,52$ ml/dk/1.73m² bulunmuştur. Spot idrar protein:kreatinin ve B2MG:kreatinin oranları kontrol grubuna göre daha yüksektir [0,16 (0,09-0,22) vs 0,07 (0,05-0,10), $p < 0,001$; 122,39 (67,40-200,05) vs 52,12 (31,03-103,43), $p = 0,001$]. İdrar albümin ve B2MG düzeylerine göre 4 hastada mikroalbüminüri, 3 hastada tübülöpati vardır.

Sistatin C temelli formülle değerlendirildiğinde, eGFR 8 hastada 90 ml/dk/1.73 m²’nin üzerinde iken 7 hastada altındadır. eGFR<90 olan hastalarda renal ven akım hızları [sağ: 20 (18-23) vs 27,5 (24,5-29,75) cm/sn, $p = 0,006$ ve sol: 20 (18,5-21,25) vs 26 (22,25-28,75) cm/sn, $p = 0,008$] anlamlı derecede daha düşükken serum alkalen fosfataz (ALP) [234 (139-

280) vs 85 (70,75-151,5) U/L, $p=0,011$]; ve fosfor [4,51 (3,74-4,98) vs 3,35 (3,06-4,23) mg/dL, $p=0,021$] düzeyleri daha yüksektir.

Spot idrarda UMOD:kreatinin oranı ile protein:kreatinin ($\rho=0,801$, $p<0,001$) ve B2MG:kreatinin ($\rho=0,874$, $p<0,001$) oranları arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur.

Sonuç:

GA1 hastalarında eGFR değerlendirmesinde kreatinin yanıltıcıdır; sistatin C kullanılmalıdır. Hem glomerüler, hem tübüler işlev bozukluğu izlenmiştir; tübülopati tanısında UMOD'un potansiyel rolü için daha fazla çalışma yapılmalıdır. ALP ve fosfor yüksekliği gelişen böbrek hasarının habercisi olabilir.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

**PROTEİNDEN KISITLI BESLENEN KALITSAL METABOLİK HASTALIK TANILI
HASTALAR İÇİN
3-BOYUTLU GIDA YAZICISI İLE ÜRETİLEN, KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ, PROTEİNSİZ
YUMURTA, PROTEİNSİZ ET VE AMİNOASİT TOZ İÇEREN OKUL
ATIŞTIRMALIKLARI**

**Merve KOÇ YEKEDÜZ¹, Hilal Sena YILDIRIM², İlayda İŞLEYEN², Furkan YOLCU¹,
Engin KÖSE^{1,3}, Başak ENER², Pınar KADIOĞLU ŞENTÜRK², Kezban CANDOĞAN²,
Fatma Tuba EMİNOĞLU^{1,3}**

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü

³ Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

GİRİŞ VE AMAÇ: Proteinden kısıtlı beslenen (PKB) kalıtsal metabolik hastalık (KMH) tanılı hastaların, normalde tüketemediği et, yumurta gibi ürünlerin diyetlerine uygun içerikte kişiselleştirilmiş üretilmesi ve tadı kötü olan aminoasit tozların okul atıştırmalığı formülasyonuna getirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: 3-boyutlu gıda yazıcısı (3-BGY) ile hastalar için kişiselleştirilmiş gıda formülleri* basılmış ve 15 hastaya memnuniyet ölçekleri ve 5’li yüz skalası duyuusal hedonik test uygulanmıştır.

SONUÇLAR: Hastaların %53,3’ü kız, %46,7’si erkek, median yaşları 9 [3-12] yıld. Hastaların %73,3’ü aminoasidopati, %20’si organik asidemi, %6,7’si de üre döngü bozukluğu tanılıydı. Hastalar ortalama 7,8 yıldır diyet tedavisi almaktaydı. Hastaların %53,3’ü diyetle uyumsuzluk tarif etti. Hastaların %40’ı normal yemeklere heves ettiğini, %33,3 kendi yemeklerini lezzetsiz bulunduğunu, %13,3’ü de kendi yemek ve mamalarından utandığını dile getirdi. Hiçbir hastamız akran zorbalığı dile getirmede. Hastaların %60’ının diyet tedavisi haricinde medikal tedavileri de vardı. Hastaların %13,3’ünde son bir yılda acil/yoğunbakım yatış öyküsü vardı. Memnuniyet ölçeğinde hastalar en yüksek puanı izolösün jelibonuna (91,67/100 puan), ikinci sırada valin jelibonuna (87,20/100 puan), üçüncü sırada proteinsiz yumurtaya (81,87/100 puan) verdiler. Proteinsiz et ürünü memnuniyet için 80,47/100 puan aldı. Hastaların tamamı proteinsiz yumurta ve etin diyet listelerine eklenmesi istediğini, %93,3’ü satılıyor olsaydı proteinsiz yumurtadan alacağını söyledi. Duyusal Hedonik Test’te en yüksek ortalama tat puanını (4,47/5) proteinsiz et aldı. En gerçeğine benzer koku proteinsiz et ürünü için elde edildi (4,13/5 puan). En yüksek yapı ortalama puanını ise jelibon ürünleri elde etti (Tablo 1). Açık uçlu sorularda “abisi yumurta yerken canı çekiyordu, kahvaltıda tabağında bu ürünün olması kızımı çok mutlu eder”, “proteinsiz ızgara et ürününe kısa sürede rutinde erişebilmek isteriz” gibi yanıtlar da alındı.

SONUÇ: PKB-KMH tanılı hastalar için kişiselleştirilmiş 3-BGY’yla üretilmiş gıdalar, diyet motivasyonunu artırabilir, metabolik kontrole fayda sağlayabilir. Akranlarının tükettiği normal

ürünlere benzer ürünlerin tabaklarında olması sosyal katılım açısından da iyileştirici rollere sahiptir. Araştırmamız proteinsiz et ve yumurta üretimi yapan ilk araştırma olup alanında öncü bir çalışmadır.

Anahtar kelimeler: 3-boyutlu gıda yazıcısı, aminoasit jelibon, kalıtsal metabolik hastalık, proteinden kısıtlı beslenme

*Ürünlerin formülü fikri mülkiyet patentleme sürecindedir.

**Teşekkür: Ankara Üniversitesi NADİRAN öğrenci topluluğuna çok teşekkür ederiz.

Tablo 1. KATILIMCILARIN ÜRÜNLER HAKKINDAKİ GENEL MEMNUNİYETLERİ VE DUYUSAL HEDONİK TEST SONUÇLARI					
	3 BOYUTLU PROTEİNSİZ YUMURTA	3 BOYUTLU PROTEİNSİZ ET	İZOLOSİN JELİBON	VALİN JELİBON	ARJİNİN TATLI
A. GENEL MEMNUNİYET					
1.Ürünün tadını beğenme oranı, n (%)	13 (86,7)	11 (73,3)	13 (86,7)	12 (80,0)	11 (73,3)
2.Ürünün görselini beğenme oranı, n (%)	13 (86,7)	14 (93,3)	14 (93,3)	13 (86,7)	14 (93,3)
3.Gerçek yumurta/et/jelibon/tatlı yiyormuş gibi bir duygu/keşif verdi, n (%)	11 (73,3)	8 (53,3)	13 (86,7)	12 (80,0)	9 (60,0)
4.Diyette kolaylık sağlaması hakkında olumlu yanıt, n(%)	13 (86,7)	11 (73,3)	13 (86,7)	14 (93,3)	13 (86,7)
5.Diyette motivasyon sağlaması hakkında olumlu yanıt, n(%)	13 (86,7)	10 (66,7)	12 (80,0)	15 (100,0)	13 (86,7)
6.Toplum içinde utanmadan bu ürünü tüketebilir, n(%)	6 (40,0)	12 (80,0)	14 (93,3)	14 (93,3)	10 (66,7)
7.Bu ürünü arkadaşlarına da ikram etmek ister, n (%)	8 (53,3)	9 (60,0)	12 (80,0)	13 (86,7)	12 (80,0)
8.Ebeveynler canı çeker diye yanında yiyemediği gerçek yumurta/et/jelibonu/tatlıyı, bu ürünler sayesinde daha rahat tüketebilir, n(%)	13 (86,7)	12 (80,0)	13 (86,7)	15 (100,0)	12 (80,0)
9.Diyet içeriğinde bu ürünlerin sürekli olmasını	15 (100,0)	15 (100,0)	13 (86,7)	13 (86,7)	10 (66,7)

ister misiniz? olumlu yanıt, n (%)					
10.Çocuğunuzun denediği ürün satılıyor olsa almak ister misiniz? olumlu yanıt, n(%)	14 (93,3)	13 (86,7)	13 (86,7)	14 (93,3)	10 (66,7)
11.Ürüne 100 üzerinden puan veriniz. Median [25-75 persentil] (Min-max) Mean (SD)	90,0 [70,0-100,0] (40-100) 81,87 (18,63)	85,0 [70,0-97,0] (40,0-100,0) 80,47 (19,9)	100,0 [90,0-100,0] (50-100) 91,67 (17,2)	98,0 [80,0-100,0] (40,0-100,0) 87,20 (18,9)	85,0 [70,0-100,0] (30,0-100,0) 79,80 (22,6)
B. DUYUSAL HEDONİK TEST					
1.GÖRÜNÜŞ Median [25-75 persentil] (Min-max) Mean (SD)	4,0 [4,0-5,0] (3,0-5,0) 4,27 (0,79)	5,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,47 (0,83)	5,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,26 (1,09)	5,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,40 (0,91)	5,0 [4,0-5,0] (1,0-5,0) 4,26 (1,22)
2.RENK Median [25-75 persentil] (Min-max) Mean (SD)	4,0 [3,0-5,0] (2,0-5,0) 4,00 (1,14)	5,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,33 (0,90)	5,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,40 (1,12)	4,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,20 (0,94)	5,0 [4,0-5,0] (1,0-5,0) 4,20 (1,42)
3.TAT Median [25-75 persentil] (Min-max) Mean (SD)	4,0 [2,0-4,0] (1,0-5,0) 3,36 (1,33)	5,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,57 (0,85)	5,0 [4,0-5,0] (1,0-5,0) 4,33 (1,23)	5,0 [4,0-5,0] (1,0-5,0) 4,33 (1,04)	4,0 [2,0-5,0] (1,0-5,0) 3,46 (1,55)
4.KOKU Median [25-75 persentil] (Min-max) Mean (SD)	4,0 [3,0-5,0] (1,0-5,0) 3,80 (1,20)	4,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,13 (0,91)	4,0 [3,0-5,0] (2,0-5,0) 4,00 (1,13)	4,0 [3,0-5,0] (1,0-5,0) 3,93 (1,22)	4,0 [3,0-5,0] (1,0-5,0) 3,93 (1,09)
5.YAPI (TEKSTÜR-GEVREKLİK-ÇİĞNENEİLİRLİK) Median [25-75 persentil]	4,5 [4,0-5,0] (3,0-5,0) 4,36 (0,74)	5,0 [4,0-5,0] (3,0-5,0) 4,43 (0,75)	5,0 [4,0-5,0] (3,0-5,0) 4,60 (0,73)	5,0 [4,0-5,0] (2,0-5,0) 4,60 (0,82)	4,0 [3,0-5,0] (1,0-5,0)



(Min-max) Mean (SD)					4,00 (1,25)
6.GENEL BEĞENİ					
Median	4,0	4,0	5,0	5,0	4,0
[25-75 persentil]	[3,0-5,0]	[4,0-5,0]	[4,0-5,0]	[4,0-5,0]	[3,0-5,0]
(Min-max)	(2,0-5,0)	(1,0-5,0)	(2,0-5,0)	(2,0-5,0)	(1,0-5,0)
Mean (SD)	3,71 (1,06)	4,13 (1,12)	4,26 (1,22)	4,46 (0,83)	3,93 (1,09)

*Duyusal hedonik testte 5li likert ölçek-yüz ifadesi skalası kullanılmıştır. Bu skalada 1:hiç beğenmedim, 2:az beğendim, 3:orta beğendim, 4:beğendim, 5: çok beğendim şeklinde kodlanmıştır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Lizozomal Depo Hastalıklarında Tiyol/Disülfid ve İskemi Modifiye Albümin Durumunun Değerlendirilmesi

**Asburce Olgac¹, Aşlı İnci², İlyas Okur², Gürsel Biberoğlu², Fatih Ezgü²
Çiğdem Seher Kasapkara³, Salim Neşelioğlu⁴, Özcan Erel⁴, Funda Eren⁴
Serçin Taşar⁵, Leyla Tümer⁶**

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara

⁶Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara

Giriş: Lizozomal depo hastalıkları (LDH), oksidatif stresin patogenetik mekanizmalarında rol oynadığı bilinen genetik metabolik hastalıklardır. Dinamik tiyol/disülfid homeostazı, metabolizmanın önemli bir antioksidan sistemidir. İMA, oksidatif stresi gösteren bir biyobelirgeç olarak kabul edilir. Çalışmamızın amacı, lizozomal depo hastalığı (LSD) hastalarında tiyol-disülfid durumu ve iskemi modifiye albümin (İMA) seviyelerini değerlendirmektir.

Materyal-metod: Otuz sekiz LSD hastası ve 37 sağlıklı birey değerlendirildi. Serum nativ tiyol (NT), total tiyol (TT), disülfid (D) düzeyleri ve İMA seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarının natif ve total tiyol seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, artmış oksidatif stresi gösteren disülfid düzeyleri ve ortalama disülfid/natif tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının LSD'li hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,05$). Hasta grubunda ortalama natif tiyol/total tiyol oranı ve İMA seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Dinamik tiyol/disülfid homeostazı ve İMA seviyeleri LSD'lerin seyri boyunca önemli ölçüde etkilenmektedir. LSD'li hastalarda serum oksidatif parametre seviyelerinin değerlendirilmesi, gelecekteki tedavi protokollerinin geliştirilmesinde faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Disülfid, tiyol, oksidatif stres belirteçleri, lizozomal depo hastalıkları



SS167

Alfa Mannosidoz Tanılı İki Kardeşin Tedavi Yolculuğu

Ezgi Burgaç¹, Nazmiye Tüzel Gündüz¹, İrem Kaplan¹, Derya Bulut¹, Deniz Kor¹, Neslihan Mungan¹

¹Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Çukurova Üniversitesi, Adana

Giriş: Glikojen depo hastalığı tip I (GSD I), otozomal resesif olarak kalıtılan nadir görülen doğuştan metabolik bozukluklardan biridir. Hem glikojenoliz hem de glukoneogenezde anahtar role sahiptir. Bebeklerde kandaki laktik asit, trigliserit, kolesterol ve ürik asit konsantrasyonlarında artışa eşlik eden hipoglisemik ataklar, büyüme ve gelişme geriliği, hepatomegali görülür. Ana tedavi kompleks karbonhidratlar içeren sık beslenmedir. Bu çalışmada GSD tip I hastalarında yeterli lif takviyesinin metabolik kontrollere etkilerini araştırmayı amaçladık.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Propiyonik ve Metil Malonik Asidemi Olgularında FGF21 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

**Esra Kara¹, İrem Kaplan², Ezgi Burgaç², Burcu Köşeci³, Fatma Derya Bulut²
Nazmiye Tüzel Gündüz², Gülçin Dağlıoğlu², Deniz Kor²,
Halise Neslihan Önenli Mungan²**

¹Gaziantep Şehir Hastanesi

²Çukurova Üniversitesi

³Adana Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç

Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21), lipid metabolizması ve açlık cevabında regülatör rolü olan bir büyüme faktörüdür (1). FGF21, açlık ve stresle çoğunlukla karaciğerden, az miktarda adipoz doku, pankreas ve timustan eksprese olur; parakrin ve endokrin kontrolde rolü vardır (2, 3). AMPK-SIRT1-PGC-1alfa yolağını aktive ederek enerji metabolizmasını regüle etmektedir (4). Bu çalışmada, propiyonik asidemi (PA) ve metil malonik asidemi (MMA) olgularında metabolik dekompanzasyon ve stabil dönemlerde FGF21 düzeylerinin ölçülerek, hastaların atak sıklığı ile FGF21 düzeylerinin ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takipli 20 (PA n=10, MMA n=10) olgu çalışmaya dahil edilerek, metabolik dekompanzasyon ve stabil dönemlerde FGF21 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular

Olguların atak anında ve stabil dönemde ölçülen FGF21 düzeyleri (referans 0-200 pg/ml) değerlendirildi. FGF21'in metabolik atak anında anlamlı yüksek olduğu (dekompanzasyon anında bakılan FGF21 düzeyi ortalama 303,5 pg/ml, stabil dönemde bakılan FGF21 düzeyi ortalama 207,6 pg/ml) görüldü. Atak sıklığı ile FGF21 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Karaciğer transplantasyonu yapılmış olan MMA hastasının FGF21 düzeyi normal (113 pg/ml) sınırlardaydı.

Tartışma ve Sonuç

Organik asidemilerde uzun dönem komplikasyonlar açısından FGF21'in bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği, FGF21 seviyesi ile metabolik dekompanzasyon ve uzun dönem komplikasyonlarının korele olduğunu göstermişlerdir (5). Çalışmamızda metabolik dekompanzasyon dönemlerinde bakılan FGF21 düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit ettik.

Kaynakça

1. Suomalainen, A., Elo, J. M., Pietiläinen, K. H., Hakonen, A. H., Sevastianova, K., Korpela, M., Isohanni, P., Marjavaara, S. K., Tyni, T., Kiuru-Enari, S., Pihko, H., Darin, N., Öunap, K., Kluijtmans, L. A., Paetau, A., Buzkova, J., Bindoff, L. A., Annunen-Rasila, J., Uusimaa, J., Rissanen, A., ... Tyynismaa, H. (2011). FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *The Lancet. Neurology*, 10(9), 806–818. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70155-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70155-7)
2. Lewis, J. E., Ebling, F., Samms, R. J., & Tsintzas, K. (2019). Going Back to the Biology of FGF21: New Insights. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 30(8), 491–504. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.007>
3. Umberger, T. S., Sloan, J. H., Chen, J., Cheng, C., Siegel, R. W., Qian, Y., Troutt, J. S., & Konrad, R. J. (2014). Novel sandwich immunoassays for the measurement of total and active FGF21. *Bioanalysis*, 6(24), 3283–3293. <https://doi.org/10.4155/bio.14.241>
4. Chau, M. D., Gao, J., Yang, Q., Wu, Z., & Gromada, J. (2010). Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(28), 12553–12558. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006962107>
5. Molema, F., Jacobs, E. H., Onkenhout, W., Schoonderwoerd, G. C., Langendonk, J. G., & Williams, M. (2018). Fibroblast growth factor 21 as a biomarker for long-term complications in organic acidemias. *Journal of inherited metabolic disease*, 41(6), 1179–1187. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0244-6>

Anahtar Kelimeler: FGF21; Propiyonik Asidemi; Metil Malonik Asidemi

Key Words: FGF21; Propionic Acidemia; Metil Malonic Acidemia

ASİT SFİNGOMYELİNAZ EKSİKLİĞİ TANILI OLGUDA OLİPUDAZ ALFA TEDAVİSİNİN ERKEN SONUÇLARI

Fehime Erdem Karapınar¹, Havva Yazıcı¹, Ayşe Yüksel Yanbolu¹, Sakina Mammadova¹, Ebru Canda¹, Sema Kalkan Uçar¹, Eser Sözmen Yıldırım², Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Giriş: Asit sfingomyelinaz eksikliği (ASMD) temel klinik prezentasyonu; infantil nörovisseral form (Niemann Pick (NP) Tip A) , kronik nörovisseral form (NP tipA/B ve kronik visseral form (NP Tip A)dur. Enzim replasman tedavisi (ERT) olipudaz alfa visseral bulgular, büyüme üzerine olumlu etkilere sahiptir. ASMD tanısı ile izlenen 33 aylık olgu klinik bulgular ve 18 aylık ERT sonuçları ile değerlendirildi.

Olgu

Otuzüç aylık kız olgu; 3 aylıkken transaminaz düzeylerinde yükseklik ve hepatosplenomegali saptanıyor. Anne baba arasında 1 derece kuzen evliliği mevcut. Altı aylık iken başvuran hastanın fizik bakışında kilosu -1,94 SDS, boy 0,98 SDS, baş çevresi -1,99 SDS, karaciğer 6 cm ve dalak 4 cm palpabl. Baş tutması ve destekli oturması var, diğer sistem bakıları olağandı. Yapılan incelemede ALT: 243 U/L, AST: 253 U/L, trigliserit: 312 mg/dl, tam kan sayımı normal sınırlarda saptandı. Lökosit içi asit sfingomyelinaz enzim düzeyi 0,08 nmol/mg/sa düşük ve Lyso SM: 250.7 nmol/L (<3.40), Lyso SM-509: 2965 nmol/L (1-33), yüksek bulundu. SMPD gen analizinde homozigot mutasyon tespit edildi. Batın ultasonografisi hepatosplenomegali saptandı. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle aralıklı hastaneye yatışları olan hastanın HCRT interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu buzlu cam görünümü tespit edildi. PAED düşük tidal volüm düşüktü. Olguya 15 aylıkken enzim replasman tedavisi başlandı,18 aydır enzim replasman tedavisi (titrasyon sonrası 3 mg/kg/doz 12 aydır) almaktadır. En son değerlendirmede vücut ağırlığı: -1 SDS, boy: -1,6 SDS, baş çevresi -1,7 SDS, karaciğer-dalak 2 cm palpabl, destekle yürümesi mevcut. Hasta yaklaşık 1 yıldır 3 mg/kg/doz olipudaz alfa tedavisi altında büyüme parametrelerinde düzelme, karaciğer ve dalak boyutlarında küçülme, transaminaz düzeylerinde ve total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde düşme saptandı. Akciğer bulgularında klinik olarak düzelme kaydedildi.

Sonuç:

Erken yaşta ERT tedavisi başlanan olguda enzim tedavisi ile ilişkili olabilecek yan etki saptanmadı. Literatur ile uyumlu şekilde visseral bulgular ve büyüme üzerine ilk 1 yıl



içerisinde düzelme olduğu kaydedildi. ASMD eksikliği spesifik tedavisi olan olipudaz alfanın NP tip B ve A/B olgularında erken başlanması hastalığın doğal seyrinde değişikliklere neden olacaktır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Pediyatrik Wilson Hastalarında Hematolojik Verilerin Prognoz Üzerindeki Etkisi**Sükrü Güngör¹, Fatma İlknur Varol¹, Yurday Öncül², Arzu Akyay²**¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji**Giriş-Amaç**

Çalışmanın amacı; Wilson hastalarında (WD) hematolojik parametrelerin prognostik değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

2010-2022 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Hepatoloji Kliniği'nde Wilson hastalığı tanısı alan 136 hastanın tanı anındaki laboratuvar verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular

WH hastalarının laboratuvar verilerinin retrospektif analizi anlamlı korelasyonlar ortaya koymuştur. RDW ve Mentzer indeksi ile mortalite arasında pozitif ilişki bulunurken, PLT ve PCT anlamlı negatif korelasyon gösterdi. Karaciğer transplantasyonu yapılan ve yapılmayan WH hastaları arasında hematolojik veriler ve mortalite skorları karşılaştırıldığında lenfosit, Hb, RBC, PLT ve PCT gibi değerlerde anlamlı farklılıklar görüldü. Karaciğer nakli grubunda daha yüksek MCV, RDW, APTT, INR, NLR, Mentzer indeksi, PELD, MELD ve AAR seviyeleri gözlenmiştir. Ayrıca, Mentzer indeksi ≥ 19.48 , PLT ≤ 122 , PCT ≤ 0.188 , RDW ≥ 15.35 ve Hb/RDW oranı ≤ 0.38 gibi spesifik eşikler karaciğer nakli için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Sonuç

Çalışmamız hematolojik parametrelerin WH prognozunu belirlemede klinisyenlere yardımcı olacak bilgiler içermektedir. Bu bulguların kullanılabilirliği için daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klasik Homosistinüri Hastalarında Kolin Durumu ve Kolin Takviyesinin Etkileri

Sevde Kahraman^{1,2*}, Asuman Gedikbaşı^{3,4}, Meryem Karaca³, Celal Caner Ercan⁵, Mehmet Cihan Balcı³, Gülden Gökçay^{1,3}

¹İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye.

²Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

⁴İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Giriş

Klasik homosistinüri, *sistatinyonin beta sentaz* (CBS) eksikliğinden kaynaklanan metionin amino asidi metabolizmasındaki bozukluğa bağlı gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1). Tedavinin temel amacı, plazmada toplam homosistein düzeyini hedeflenen aralıkta tutmak ve hastayı homosistinüri ile ilişkili komplikasyonlardan korumaktır (2).

Kolin; asetilkolin, fosfatidilkolin, sfingomiyelin ve betainin öncü maddesidir. Bu nedenle fetal merkezi sinir sistemi, bilişsel gelişim, büyüme, homeostazis, karaciğer ve kas fonksiyonlarının sürekliliği için önemli bir besin ögesidir. Ayrıca kolin, hücre ve organel membranlarının temel bileşenidir. Sinyal aktarımı, DNA ve histon metilasyonu, sinir hücresi miyelinizasyonu olmak üzere hayati öneme sahiptir ve folat ve diğer B grubu vitaminleri ile örtüşen işlevlerde rol oynamaktadır (3-5).

Bu çalışmanın amacı, standart tedaviye rağmen plazma homosistein düzeyi yüksek olan klasik homosistinüri hastalarında diyetle kolin alımı ile plazma kolin düzeyini saptamak ve kolin desteğinin biyokimyasal ve metabolik etkilerini belirlemektir.

Materyal ve Metot

Girişimsel nitelikteki bu çalışma, Ağustos 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde yapılmıştır. Çalışma grubu 15 piridoksin yanıtı olmayan veya kısmi yanıtı olan, standart tedaviye (betain, folik asit, kobalamin desteği, metioninden kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi) rağmen plazma homosistein düzeyi yüksek olan klasik homosistinüri tanıılı hastadan, kontrol grubu 20 normal plazma homosistein düzeyine sahip olan katılımcılardan oluşmaktadır. Tüm katılımcılardan gönüllü onam alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar 10 yaş üzerindedir ve mental

retardasyonu yoktur. Çalışma grubuna 8 hafta boyunca sabah ve akşam öğünlerimde kullanılmak üzere 500 mg kolin bitartrat desteği verilmiştir. Kontrol grubundaki katılımcılara girişim uygulanmamıştır. Çalışma grubunun çalışma başlangıcında ve sonunda; biyokimyasal testleri (plazma serbest kolin, toplam kolin, asetilkolin, homosistein, serum glukozu, kan üre azotu (BUN), üre, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), kan lipit seviyeleri (toplam kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol ve açlık insülin düzeyleri), karaciğer manyetik rezonans proton dansite yağ fraksiyonu görüntülemeleri ve üç günlük geriye dönük besin tüketim kayıtları değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun bu verileri, kolin durumunu değerlendirmek amacıyla çalışma başlangıcında kaydedilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) 22 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışma ve kontrol grubunun plazma kolin göstergeleri, plazma homosistein düzeyi, biyokimyasal analiz, günlük kolin ve besin ögesi alım parametrelerine Tablo 1’de yer verilmiştir. Çalışma grubunun başlangıç plazma serbest kolin düzeyi, 8 haftalık kolin bitartrat desteği sonrasında $5,4 \pm 1,7 \mu\text{mol/L}$ ’den $9,3 \pm 3,2 \mu\text{mol/L}$ ’ye ve plazma toplam kolin düzeyi $9,8 \pm 2,2 \mu\text{mol/L}$ ’den $14,3 \pm 3,9 \mu\text{mol/L}$ ’ye istatistiksel ileri anlamlı olarak yükselmiştir ($p < 0,01$). Plazma asetilkolin düzeyi de $4,4 \pm 1,6 \mu\text{mol/L}$ ’den $5,0 \pm 1,0 \mu\text{mol/L}$ ’ye yükselmiştir, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p > 0,05$). Çalışma başlangıcında kontrol grubunun plazma serbest kolin düzeyi çalışma grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0,049$). Çalışma sonunda çalışma grubunun plazma serbest kolin, toplam kolin ve asetilkolin düzeyi kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla $p < 0,01$, $p < 0,01$ ve $p < 0,05$) (Tablo 1).

Çalışma grubunun plazma homosistein düzeyi çalışma başlangıcında $123,1 \pm 52,2 \mu\text{mol/L}$ (dağılım: $58,4-220,0 \mu\text{mol/L}$) iken 8 haftalık kolin desteği sonrası $61,1 \pm 42,9 \mu\text{mol/L}$ (dağılım: $9,3-156,5 \mu\text{mol/L}$)’ye düşmüştür, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$) (Tablo 1) (Şekil 1). Çalışma başlangıcında çalışma grubundaki tüm katılımcıların plazma homosistein düzeyi hedeflenen tedavi düzeyinin en üst sınırı olan $50 \mu\text{mol/L}$ ’den daha yüksek bulunmuştur (6). Çalışma sonunda kolin desteğini önerilen şekilde kullanan on hastanın plazma homosistein düzeyi $50 \mu\text{mol/L}$ ’nin altına düşmüştür. Çalışma başlangıcında plazma homosistein düzeyi $100 \mu\text{mol/L}$ ’nin üzerinde olan homosistinüri hastalarının ortalama plazma homosistein düzeyindeki azalma %64,5 ve düzeyi $150 \mu\text{mol/L}$ ’nin üzerinde

olan hastaların ortalama plazma homosistein düzeyindeki azalma %78,2'dir. İki hasta kolin desteğini önerilen şekilde kullanmamıştır ve 8. haftanın sonunda önerilen kolin desteğinin %45'ini kullandıkları belirlenmiştir. Bu hastaların plazma homosistein düzeyinde sırasıyla %38,5 ve %74,4 artış saptanmıştır. Kontrol grubunun plazma homosistein düzeyi $10,3 \pm 3,1$ $\mu\text{mol/L}$ (aralık: 5,6-17,3 $\mu\text{mol/L}$)'dir (Şekil 1). Çalışma grubunun çalışma başlangıcında ve sonundaki plazma homosistein düzeyi kontrol grubundan istatistiksel ileri anlamlı şekilde daha yüksektir ($p < 0,001$) (Tablo 1).

Çalışma sonunda çalışma grubunun toplam kolesterol, LDL-kolesterol düzeyi ve toplam kolesterol/HDL-kolesterol oranı çalışma başlangıcına göre daha yüksektir ($p < 0,05$). Çalışma grubunun çalışma başlangıcı ve sonundaki plazma ürik asit düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktür ($p < 0,05$) (Tablo 1).

Çalışma grubunun beslenme kaynaklı kolin alım miktarı çalışma sonunda daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $117,5 \pm 38,0$ mg/gün ve $144,1 \pm 59,7$ mg/gün) ($p < 0,05$). Kontrol grubunun beslenme kaynaklı kolin alım miktarı $289,0 \pm 80,2$ mg/gün'dür. Çalışma grubunun çalışma başlangıcındaki ve sonundaki beslenme kaynaklı kolin alım miktarı kontrol grubundan daha düşüktür ($p < 0,001$) (Tablo 1).

Kolin desteği kullanan bir hastanın hepatik steatoz derecelendirmesinin çalışma başlangıcında grade 2 olan seviyesinin çalışma sonunda grade 0'a gerilediği belirlenmiştir. Kolin desteği kullanan iki hastanın hepatik steatoz derecelendirmesinin çalışma başlangıcında grade 1 olan seviyesinin çalışma sonunda grade 0'a gerilediği saptanmıştır (Tablo 2).

Tartışma

Klasik homosistinüri hastalarının plazma homosistein düzeyleri uygulanan standart tedaviye rağmen yüksek seyredabilmektedir. Hastaların sağlığını birçok yönüyle olumsuz etkileyen bu biyokimyasal anormalliğin giderilmesi için yeni yöntemler denenmektedir. Bu çalışmada literatürde daha önce değerlendirilmeyen, hastaların beslenme kaynaklı kolin alımları ve plazma kolin düzeyleri belirlenerek standart medikal tedaviye ek olarak verilen kolin desteğinin etkileri değerlendirilmiştir.

Klasik homosistinüri hastalarında kolin bitartrat desteği ile plazma serbest ve toplam kolin seviyesini istatistiksel ileri anlamlı olarak artmıştır. Hastaların plazma asetilkolin seviyesi de artmıştır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışma başlangıcında, kontrol grubunun plazma serbest kolin düzeyi çalışma grubuna göre daha yüksektir. Bunun nedeni kontrol grubundaki katılımcıların serbest diyetle, homosistinüri hastalarının ise metioninden

kısıtlı diyetle beslenmesi olabilir. Diyetle alınan kolin miktarı kontrol grubunda çalışma grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bir hayvan çalışmasında, B grubu vitaminleri açısından zengin bir diyetin plazma kolin seviyesini artırdığı ve plazma homosistein seviyesini düşürdüğü bulunmuştur (7). Kolin desteği ile prematüre bebeklerde, fetal alkol sendromlu çocuklarda, kistik fibrozis hastalarında ve postmenopozal kadınlarda plazma kolin düzeyleri artmıştır (8-11).

Çalışma grubunun plazma homosistein düzeyi çalışma başlangıcında $123,1 \pm 52,2$ $\mu\text{mol/L}$ iken kolin desteği kullanımı sonrası $61,1 \pm 42,9$ $\mu\text{mol/L}$ 'ye istatistiksel ileri anlamlı bir şekilde düşmüştür ($p < 0,01$). Çalışma grubunun çalışma başlangıcında ve sonundaki plazma homosistein düzeyi kontrol grubundan istatistiksel ileri anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,01$) (Şekil 1). Yaptığımız çalışma sonucunda klasik homosistinüri hastalarının uzun yıllardır standart tedaviye rağmen yüksek seyreden plazma homosistein düzeyinin kolin desteği ile önemli ölçüde azalması bu hastaların tedavisinde umut vadetmektedir. Ayrıca, plazma homosistein düzeyi daha yüksek seyreden vakaların plazma homosistein düzeyindeki azalmanın daha çarpıcı olduğu gözlenmiştir. Betainin öncü maddesi olan kolinin hücre içi etkinliği ve emilimi daha iyi olabileceğinden dolayı bu etki sağlanmış olabilir. Benzer şekilde fenilketonüri hastalarının tedavisinde sapropterinin öncü maddesi olan sepiapterinin kan fenilalanin düzeylerini düşürme etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (12). Aynı zamanda, CBS eksikliği olan homosistinüri hastalarında betain desteğinin yükselen homosistein ve trombotik olaylar üzerindeki etkisinin zamanla önemli ölçüde azalmaktadır (13). Muhtemelen hastaların uzun yıllar betain kullanmasından dolayı betainin hücre içi etkinliği azalmış olabilir. Tedaviye rağmen istenilen düzeyde homosistein düzeyi sağlanamayan homosistinüri hastalarında betain desteği olmaksızın kolin desteğinin etkileri yapılabilecek yeni araştırmalar ile belirlenebilir.

Çalışma grubunun kolin desteği kullanımı ile serum glikoz, BUN, üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, GGT, trigliserit, HDL-kolesterol ve açlık insülin düzeyleri istatistiksel anlamlı bir şekilde değişmemiştir. Toplam kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri ve toplam kolesterol/HDL-kolesterol oranı istatistiksel anlamlı düzeyde yükselmiştir. Bu değerler yükselmiş olsa dahi normal aralıkta seyretmiştir. Yapılan bir çalışmada, diyabetik bireylere verilen kolin desteği ile trigliserit, toplam kolesterol, LDL kolesterol düzeyi düşmüş, HDL kolesterol düzeyi yükselmiş olsa da bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (14). Gebelere verilen kolin desteğinin HDL-kolesterol, trigliserit, AST, ALT ve glikoz düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş iken LDL kolesterol düzeyinin kolin desteği verilen grupta daha fazla yükselme eğiliminde olduğu belirlenmiştir (15). Çalışmamızda

kolin desteği kullanımı ile klasik homosistinüri hastalarında toplam kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyindeki yükselme hastaların günlük kolesterol alımlarındaki istatistiksel anlamlı düzeydeki artış ile ilişkili olabilir (sırasıyla $55,1 \pm 42,9$ mg/gün ve $136,5 \pm 118,5$ mg/gün) ($p < 0,05$). Kolin desteğinin kan yağları üzerine etkisinin belirlenmesi için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Yapılan bu çalışmada tüm katılımcıların günlük kolin alımlarının yetersiz olduğu belirlenmiştir (16). Klasik homosistinüri hastalarının kolin alımının, metionin alımını sınırlandırmak amacıyla uygulanan beslenme tedavisinde kolinin en iyi besinsel kaynaklarının kısıtlanmasından dolayı önerilen düzeyin ve kontrol grubundaki katılımcıların kolin alım miktarının altındadır.

Çalışma grubunda hepatik steatozu olan dört hastanın üçünün karaciğer yağlanma derecesi gerilemiştir. Fosfatidilkolin, lipitlerin karaciğerden taşınması için gereklidir (17). Bu nedenle, kolin eksikliğinde yağ karaciğerde birikmektedir (18). Literatürde kolinin hepatik steatozda faydalı olduğu (18, 19) belirlenmiştir. Yaptığımız çalışmayla kolin desteğinin klasik homosistinüri hastalarının karaciğer yağlanmasının kontrolünde olumlu etkileri olabileceği tespit edilmiştir.

Sonuç

Bu çalışma ile literatürde ilk olarak medikal tedavide betain desteği kullanan klasik homosistinüri hastalarında betainin öncülü olan kolin desteğinin plazma homosistein düzeyinde önemli derecede azalma ve hepatik steatozda iyileşme sağladığı saptanmıştır. Ayrıca, kolin bitartrat desteği ile CBS eksikliği olan homosistinüri hastalarının plazma serbest ve toplam kolin seviyesi istatistiksel ileri anlamlı olarak artmıştır. Sonuç olarak; standart tedaviye rağmen yüksek plazma homosistein düzeyine sahip klasik homosistinüri hastalarının kolin alımı ve plazma kolin düzeyi değerlendirilerek medikal tedavilerinde kolin desteğine yer verilebilir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2022-38889

Çalışma grubu (n=15)		Kontrol grubu (n=20)		p
Çalışma başlangıcı	8. hafta	Çalışma başlangıcı	Çalışma grubu başlangıç-8. hafta	
Ort. $\pm$ SS [Min.-Max.]	Ort. $\pm$ SS [Min.-Max.]	Ort. $\pm$ SS [Min.-Max.]		
Plazma kolin göstergeleri				

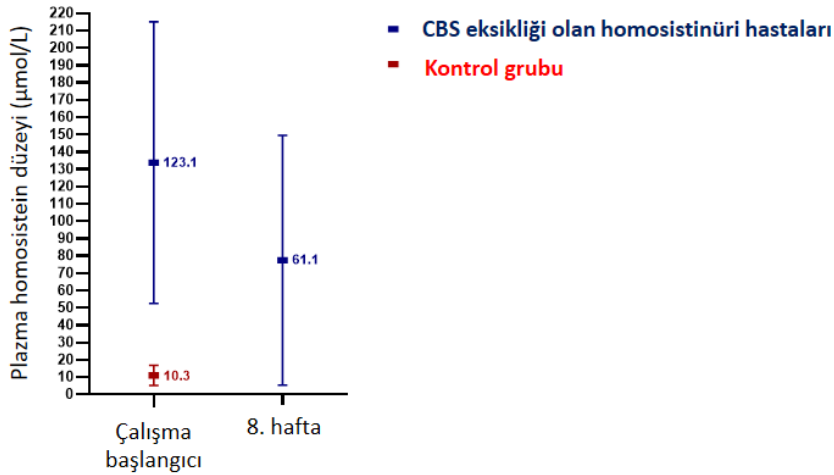
Serbest kolin (μmol/L)	5,4 ± 1,7 [1,1-7,3]	9,3 ± 3,2 [4,1-16,7]	6,6 ± 1,7 [2,2-10,0]	<0,001 ^t
Toplam kolin (μmol/L)	9,8 ± 2,2 [5,6-14,4]	14,3 ± 3,9 [7,9-21,8]	10,9 ± 2,0 [5,3-15,1]	<0,001 ^t
Asetilkolin (μmol/L)	4,4 ± 1,6 [0,7-7,4]	5,0 ± 1,0 [2,7-6,8]	4,4 ± 0,8 [2,0-5,3]	0,140 ^t
Plazma homosistein düzeyi (μmol/L)	123,1 ± 52,2 [58,4-220,0]	61,1 ± 42,9 [9,3-156,5]	10,3 ± 3,1 [5,6-17,3]	0,005^t
Biyokimyasal parametreler				
Serum glikoz (mg/dL)	85,4 ± 7,9 [76,0-105,0]	86,3 ± 6,5 [78,0-98,0]	93,3 ± 27,7 [72,0-187,0]	0,596 ^t
BUN (mg/dL)	8,1 ± 3,5 [3,1-15,5]	9,1 ± 2,9 [3,4-16,1]	10,0 ± 3,0 [4,6-16,7]	0,112 ^t
Üre (mg/dL)	17,2 ± 7,4 [6,6-33,2]	19,5 ± 6,3 [7,3-34,5]	21,4 ± 6,21 [9,8-35,7]	0,112 ^t
Kreatinin (mg/dL)	0,6 ± 0,2 [0,3-1,0]	0,6 ± 0,2 [0,4-0,9]	0,7 ± 0,2 [0,4-1,1]	0,418 ^t
Ürik asit (mg/dL)	3,4 ± 1,2 [2,0-6,0]	3,4 ± 1,1 [1,9-6,1]	4,4 ± 1,2 [2,8-6,8]	0,578 ^t
AST (U/L)	23,5 ± 10,2 [10,4-52,9]	20,4 ± 4,3 [11,9-25,8]	21,0 ± 8,8 [11,5-51,0]	0,159 ^t
ALT (U/L)	23,9 ± 18,2 [6,4-75,8]	19,5 ± 7,7 [6,9-32,5]	20,7 ± 14,5 [9,3-60,5]	0,238 ^t
GGT (U/L)	12,1 ± 5,2 [5,0-23,0]	15,3 ± 8,1 [8,0-37,0]	20,5 ± 41,2 [8,0-195,0]	0,066 ^t
Toplam kolesterol (mg/dL)	138,9 ± 31,0 [90,5-193,0]	152,7 ± 29,9 [87,3-186,3]	160,0 ± 34,9 [91,3-240,0]	0,02^t
Trigliserit (mg/dL)	73,2 ± 40,3 [41,3-201,1]	102,0 ± 64,5 [40,2-285,9]	87,1 ± 78,1 [37,7-362,0]	0,051 ^t
HDL-kolesterol (mg/dL)	52,9 ± 12,7 [35,6-81,4]	54,3 ± 14,9 [34,6-90,8]	54,5 ± 15,6 [28,3-82,8]	0,558 ^t
LDL-kolesterol (mg/dL)	78,5 ± 27,2 [44,0-137,0]	88,5 ± 24,5 [36,0-129,0]	92,1 ± 23,7 [57,0-154,0]	0,049^t
Toplam kolesterol/HDL kolesterol	2,7 ± 0,9 [1,8-5,4]	3,0 ± 0,9 [2,0-5,4]	3,1 ± 1,1 [1,8-6,9]	0,036^t
Açlık insülin (mcU/mL)	10,8 ± 7,2 [5,5-29,6]	8,7 ± 5,0 [3,2-20,4]	15,5 ± 26,3 [2,6-125,0]	0,113 ^t
Günlük kolin alım miktarı (mg/gün)	117,5 ± 38,0 [50,2-207,8]	144,1 ± 59,7 [50,0-247,9]	289,0 ± 80,2 [58,3-450,0]	0,047^t
Beslenme durumu				
Enerji (kkal/gün)	1553,4 ± 351,9 [1141,1-2015,7]	1507,8 ± 514,3 [1034,3-2486,4]	1460,7 ± 676,7 [531,0-2762,0]	0,840 ^t
Doğal protein (g/gün)	26,5 ± 10,7 [12,2-42,2]	29,5 ± 12,9 [12,2-51,7]	55,1 ± 31,1 [18,5-126,0]	0,241 ^t
EAA (g/gün)	9,6 ± 7,7 [0,0-27,0]	7,8 ± 8,0 [0,0-27,0]	0 [0,0-27,0]	0,108 ^t
Toplam protein (g/gün)	35,7 ± 9,8 [24,2-57,0]	36,5 ± 12,4 [20,4-57,3]	55,1 ± 31,1 [18,5-126,0]	0,646 ^t
Posa (g/gün)	21,3 ± 5,9 [9,3-32,0]	18,4 ± 12,1 [6,8-38,7]	15,4 ± 12,1 [2,5-42,6]	0,629 ^t
Metionin (mg/gün)	482,1 ± 162,5 [171,2-763,2]	586,8 ± 269,4 [286,2-1072,5]	1057,8 ± 669,3 [426,6-2619,9]	0,301 ^t
Folat (mcg/gün)	222,3 ± 31,7 [104,4-291,6]	198,3 ± 74,8 [78,6-290,8]	203,2 ± 115,6 [70,0-42,3]	0,428 ^t
B ₆ vitamini (mg/gün)	1,1 ± 0,5 [0,6-2,1]	0,9 ± 0,5 [0,4-1,6]	1,5 ± 1,2 [0,3-4,5]	0,551 ^t
B ₁₂ vitamini (mcg/gün)	5,1 ± 10,8 [0,4-29,4]	1,6 ± 1,8 [0,4-4,0]	7,1 ± 11,7 [0,3-39,9]	0,371 ^t
Kolesterol (mg/gün)	55,1 ± 42,9 [0,0-129,9]	136,5 ± 118,5 [0,0-329,8]	321,1 ± 130,8 [120,6-574,5]	0,034^t

t: paired sample t testi

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BUN: Kan üre azotu; EAA: Özel tıbbi besinden sağlanan esansiyel amino asitler; GGT: Gama glutamil transpeptidaz; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; Max.: Maksimum; Min.: Minimum; Ort: ortalama; SS: Standart sapma. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunun hepatik steatoz derecelerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n=15)		Kontrol grubu (n=20)
	Çalışma başlangıcı	8. hafta	Çalışma başlangıcı
	n (%)	n (%)	n (%)
Grade 0	11 (73,4)	14 (93,3)	18 (90)
Grade 1	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)
Grade 2	2 (13,3)	1 (6,7)	2 (10)



Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubunun ortalama plazma homosistein düzeyleri

Kaynaklar

- Knerr I. Amino Acid-Related Diseases. In *The Molecular Nutrition of Amino Acids and Proteins*. Academic Press; 2016. pp. 305-14.
- Ekvall S, Ekvall SW, Ekvall VK. (Eds.). *Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders: prevention, assessment, and treatment*. Oxford University Press; 2005.
- Derbyshire E, Obeid R. Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days. *Nutrients* 2020; 12(6), 1731.
- Kansakar U, Trimarco V, Mone P, Varzideh F, Lombardi A, Santulli G. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol* 2023; 14, 1148166.
- Wiedeman AM, Barr SI, Green TJ, Xu Z, Innis SM, Kitts DD. Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle. *Nutrients* 2018; 10(10), 1513.

- Kožich V, Morris AAM, Blom HJ. Disorders of Sulfur Amino Acid Metabolism. In: Saudubray J, Baumgartner MB, Garcia-Cazorla Á, Walter JH. (eds) *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2020.
- van Wijk N, Watkins CJ, Böhlke M, Maher TJ, et al. (2012) Plasma choline concentration varies with different dietary levels of vitamins B6, B12 and folic acid in rats maintained on choline-adequate diets. *Br J Nutr* 2012; 107(10), 1408-1412.
- Bernhard W, Böckmann K, Maas C, et al. Combined choline and DHA supplementation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2020; 59(2), 729-739.
- Wozniak JR, Fuglestad AJ, Eckerle JK. Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(5), 1113-1125.
- Bernhard W, Lange R, Graepler-Mainka U, et al. Choline supplementation in cystic fibrosis-the metabolic and clinical impact. *Nutrients* 2019; 11(3), 656.
- Wallace JM, McCormack JM, McNulty H, et al. Choline supplementation and measures of choline and betaine status: a randomised, controlled trial in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2012; 108(7), 1264-1271.
- Bratkovic D, Margvelashvili L, Tchan MC, Nisbet J, Smith N. PTC923 (sepiapterin) lowers elevated blood phenylalanine in subjects with phenylketonuria: a phase 2 randomized, multi-center, three-period crossover, open-label, active controlled, all-comers study. *Metabolism: clinical and experimental* 2022; 128, 155116.
- Macleane KN, Jiang H, Greiner LS, Allen RH, Stabler SP. Long-term betaine therapy in a murine model of cystathionine beta-synthase deficient homocystinuria: decreased efficacy over time reveals a significant threshold effect between elevated homocysteine and thrombotic risk. *Molecular genetics and metabolism* 2012; 105(3), 395-403.
- Rashvand S, Mobasseri M, Tarighat-Esfanjani A. Effects of Choline and Magnesium Concurrent Supplementation on Coagulation and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Pilot Clinical Trial. *Biol Trace Elem Res* 2020; 194(2), 328-35.
- Klatt KC, McDougall MQ, Malysheva OV, Taesuwana S, Loinard-González AAP, Nevins JEH, et al. Prenatal choline supplementation improves biomarkers of maternal docosahexaenoic acid (DHA) status among pregnant participants consuming supplemental DHA: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022; 116(3), 820-32.
- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
- Zeisel SH, Corbin KD. Choline. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012. pp. 405-18.
- Fischer LM, daCosta KA, Kwok L, Stewart PW, Lu TS, Stabler SP, et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5), 1275-85.
- Brown AL, Conrad K, Allende DS, Gromovsky AD, Zhang R, Neumann CK, et al. Dietary Choline Supplementation Attenuates High-Fat-Diet-Induced Hepatocellular Carcinoma in Mice. *J Nutr* 2020; 150(4), 775-83.

Metilmalonik Asidemi Hastalarında Diyet Protein İçeriğinin İştah ve İştah İlişkili Hormonların Üzerine Etkisi

Engin Köse^{1,2}, Neslihan Doğulu¹, Furkan Yolcu¹, Naci Polat³, Fatma Tuba Eminoğlu^{1,2}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

³Ankara Üniversitesi Fizyopatoloji Bilim Dalı

Giriş:

Metilmalonik asidemi (MMA) valin, izolösin, metiyonin, treonin, tek zincirli yağ asitleri ve kolesterol metabolizmasında meydana gelen enzim / kofaktör eksikliklerine bağlı ortaya çıkan bir metabolik hastalıktır. Tedavinin temelini hastalığa özgü proteinden kısıtlı diyet düzenlenmesi oluşturmaktadır. MMA hastalarında diyet protein içeriğinin hastaların iştahı ve iştahı etkileyen hormonlar üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada farklı diyet protein içeriklerinin MMA hastalarının iştahının ve iştahı ilişkili hormonlarının üzerine etkisini incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Bu prospektif çalışmaya MMA tanılı 10 hasta dahil edilmiştir. Hastalar çalışma öncesi en az 2 ay süresince yüksek protein içerikli (%50 doğal; %50 tıbbi formüle) diyet (1.basamak) ile izlenmiştir. Ardından en az 2 ay boyunca düşük protein içerikli (%50 doğal; %50 tıbbi formüle) diyet tedavisi (2.basamak) ile izlem sonrası diyet içeriği %80 doğal, %20 tıbbi formüle olacak şekilde (3.basamak) revize edilmiştir. Hasta ebeveynlerinden her diyet değişikliği öncesi hastaların diyeti tüketme isteklerine ve iştahlarına 1-10 arasında bir puan vermesi istenildi. Her diyet değişikliğinde hastalardan açlık kan amino asitler ve iştahı ilişkili hormonlarının [İnsülin, Agouti ilişkili peptide (AgRP), Ghrelin, Glukagon benzeri Peptit 1 (GLP1), İnsülin büyüme faktörü 1 (IGF1), Leptin, Nöropeptid Y] analizi için uygun örnekler alınmıştır.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen hastaların %60,0'sı kız, %40'ı erkekti. Ortalama yaş $5,6 \pm 3,7$ (1,5-13,5) yılıdır.

Birinci basamak [$128,3 \pm 44,4$ mmol/L (73,7-197,8)] diyet tedavisinde bakılan plazma lösin değerinin, 2. basamak [$80,6 \pm 30,6$ mmol/L (35,2-146,9)] diyet tedavisinde bakılan plazma

lösün değeri arasında istatistiksel fark yokken, 3. basamak [64.4 ± 22.1 mmol/L (22.2-88.4)] diyet tedavisinde bakılan plazma lösün düzeylerinden yüksek olduğu görüldü ($p=0.032$).

1. basamak, 2. basamak ve 3. basamak diyet tedavileri altında plazma izolösün ve valin düzeyleri arasında bir fark saptanmadı ($p=0.156$, $p=0.325$).

Agouti ilişkili peptide ($p=0.417$), GLP1 ($p=0.449$), IGF1 ($p=0.325$), insülin ($p=0.206$) ve leptin ($p=0.115$) düzeylerinin diyet tedavisindeki değişikliklerden etkilenmediği görülürken, 3. basamak diyet tedavisinde Ghrelin düzeylerinin 1. ve 2. basamak diyet tedavilerine göre istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.034$). 1. basamak diyet tedavisinde nöropeptid Y düzeylerinin 2. ve 3. basamak diyet tedavilerine göre istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.021$).

İştah değerlendirilmesinde, düşük protein içerikli 3. basamak diyet tedavisinin [8.9 ± 1.1 (7-10)], yüksek protein içeriği olan 1. basamak diyet tedavisine [6.1 ± 1.2 (4-8)] göre daha yüksek puan aldığı görüldü ($p=0.001$).

Tartışma ve Sonuç:

Bu çalışma, MMA hastalarında düşük proteinli ve yüksek doğal protein içerikli diyetin plazma lösün seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Diyetteki doğal protein oranının artışı ve toplam protein miktarının düşürülmesinin iştah üzerine olumlu etkileri olduğu, bunun artan ghrelin ve nöropeptid Y düzeyi ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Metilmalonik asidemi; leptin, ghrelin; nöropeptid Y, iştah.

Mitokondriyal hastalık tanısı ile izlenen hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik, patolojik, elektrofizyolojik ve genetik özellikleri: Tek merkez deneyimi**Harun Yıldız¹, Selen Has Özhan¹, Abdullah Sezer², Mustafa Kılıç³**¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği²Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği**Giriş**

Primer mitokondriyal hastalıklar, genetik defektlerin neden olduğu enerji metabolizması bozukluklarıdır. Sıklığı 1:5000 olarak bildirilmiştir. Yaş aralıkları ve semptom spektrumu geniş olup değişkendir. Mitokondri, kırmızı kan hücreleri hariç tüm hücrelerde bulunur ve oksidatif fosforilasyon, yağ asidi oksidasyonu, krebs döngüsü, üre döngüsü, glukoneogenez ve ketogenez gibi birden çok metabolik yolda hayati roller oynarlar (1-2).

Materyal ve Metod

Kliniğimizde son 10 yıl içerisinde klinik, biyokimyasal, radyolojik, elektrofizyolojik, patolojik ve moleküler genetik analiz ile mitokondriyal hastalık tanısı alan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya 24 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, klinik bulguları, biyokimyasal ve patolojik sonuçları, radyolojik görüntüleri, elektrofizyolojik çalışmaları, moleküler genetik analiz sonuçları ile hastaların klinik izlemleri ve prognozları detaylı incelendi. Süreç içinde eşlik eden bulguları, büyüme ve gelişme parametreleri de eklendi. Literatürle çalışmamızın sonuçları tartışıldı.

Bulgular

Hastanemizde mitokondriyal hastalık tanısı ile izlenen 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 20'si nükleer genom kaynaklı, 4'ü mitokondriyal genom kaynaklı idi. Hastaların 14'ü kız, 10'u erkekti. 13 hastanın ebeveynleri 1. veya 2. derece kuzendi, 2 hastada uzaktan akrabalık mevcuttu. 22 hasta Türk, 1 hasta Suriye'li, 1 hasta ise Pakistanlı idi. Hastaların semptomlarının başvuru yaşları yenidoğan döneminden 6 yaşına kadar değişmekle birlikte en sık başvuru yaşı 0-1 yaş aralığında değişmektedir. Tanı yaşları 3 ay-10 yaş arasında idi. En sık başvuru semptomları hipotoni, gelişme geriliği, nöbet ve ensefalopati idi. Bunun dışında epilepsi, kardiyomiyopati, mikrosefali, işitme kaybı semptomlarıyla başvuran hastalar da mevcuttu. Hastalarımızın 14'ünde kanda laktat yüksekliği, 10 hastada plazma alanin yüksekliği mevcuttu. Hastalarımız tablo 1'de görüldüğü gibi genetik çeşitlilik göstermektedir. Hastalık ilişkili *NDUFV1*, *NDUFAF4*, *NDUFS7*, *ND3*, *ECHS1*, *SERAC1*, *HSD17B10*, *ELN*, *MT-TL1*, *EIF2B*, *HIBCH*, *RIT1*, *UQCRB*, *COG*, *SURF-1*, *COX10*,

RMND1, *TSFM* genlerinde patojenik varyantlar tespit edildi. Üç hastada mitokondriyal genom kaynaklı mutasyon mevcuttu. Dört hasta kas biyopsisinde sitokrom C oksidaz eksikliği ile patolojik olarak tanı aldı. Radyolojik bulgularında Tablo 2’de görüldüğü gibi serebral, serebellar atrofi yanında özellikle beyinde bazal ganglionlar, pons ve mezensefalonda bilateral simetrik tutulumların olması dikkat çekmektedir.

Tablo 1 : Mitokondriyal hastalık tanısı ile izlenen hastaların genetik analiz sonuçları

Hasta No	Genetik analiz
1	<i>SURF-1</i> geninde c518_538del (p.V173GfsX) homozigot mutasyon
2	450 metabolik hastalık gen paneli normal, kas biyopsisi ile tanı aldı
3	450 metabolik hastalık gen paneli normal, kas biyopsisi ile tanı aldı
4	450 metabolik hastalık gen paneli normal, kas biyopsisi ile tanı aldı
5	450 metabolik hastalık gen paneli normal, kas biyopsisi ile tanı aldı
6	<i>UQCRB</i> gen c.*24G>T (p.E72*) homozigot / <i>UQCRB</i> gen ekzon 4 te c.310G>T (p.Glu104Ter) homozigot patojenik (NM_006294.4) (anne baba heterozigot taşıyıcı)
7	<i>COG9</i> gen (NM_020312.3) c.384delG (p.G129Vfs*17)(Gly129Valfs*17) homozigot
8	<i>NDUFS7</i> gen (önceden tanımlanmamış) c.431C>T (p.Pro144Leu) homozigot mutasyon
9	mt4640C>A mutasyonu LHON/insülin direnci ile ilişkili
10	<i>ND3</i> gen mt.10158T>C (%83) daha önce tanımlanmış ve leigh sendromu ile ilişkisi bildirilmiş heteroplazmik bir değişikliktir. mt3316G>A (ND1) (%100) ve mt.4596G>A (ND2) (%100) polimorfizmleri tespit edilmiştir.
11	<i>NDUFV1</i> gen (NM_007103.4) c.103 C>G (p.Leu35Val) homozigot
12	<i>COX10</i> gen (NM_001303) c.674C>T (p.Pro225Leu) (rs104894556) homozigot, olası patojenik
13	<i>ECHS1</i> gen (NM_004092.3) c.327G>C (p.Gln109His) homozigot, mitokondriyal kısa zincir enoil CoA hidrataz 1 eksikliği
14	<i>RMND1</i> gen (NM_017909.3) (c.713A>G) homozigot patojenik mutasyon, COXPD11 ile uyumlu

15	<i>TSMF</i> (NM_005726.5) c.934C>T (p.Arg312Trp) (rs121909485) homozigot, olası patojenik mutasyon
16	<i>SERAC1</i> gen (NM_032861.4) c.1822_1828+10delinsACCAACAGG homozigot intragenik insersiyon-delesyon
17	<i>HSD17B10</i> gen c.152C>G (p.Ala51Gly) heterozigot X dominant olası patojen
18	<i>ELN</i> gen c.1956_1970del:p.(Gly653_Val657del) heterozigot VUS
19	m.14530del (p.Gly49ValfsTer5) MT-ND6 %6,5 olası patojenik mutasyon
20	<i>MT-TL1</i> gen m.3243A>G muhtemel patojenik ve MT-ND2 gen m.4917A>G VUS varyant
21	<i>NDUFAF4</i> c.23G>A (p.Gly8Asp) homozigot mitokondriyal kompleks 1 eksikliği, nukleer tip 15 OR, <i>VCL</i> geninde c.239+6 T>G heterozigot OD
22	<i>EIF2B</i> (NM_003907) homozigot c.584G>A (p.Arg195His) patojenik varyant, lökoensefalopati ‘Vanishing White Matter hastalığı’ ile uyumlu
23	<i>HIBCH</i> gen (NM-014362.4) c.556C>G (p.Arg186Gly) homozigot VUS/OR (3-Hidroksibütiril Koa hidrolaz eksikliği)
24	<i>RIT1</i> gen (NM_017646.6) c.968 G>A (p.Arg323Gln) homozigot mutasyon

Tablo 2. Mitokondriyal hastalık tanısı ile izlenen hastaların beyin MR/MRS görüntüleme bulguları

Hasta No	Beyin MRG/MRS/Difüzyon MRG	MRS
1	T2A serilerde bilateral serebellar pediküllerde, inferior kolikulus düzeyinde difüzyon kısıtlılığı gösteren simetrik hiperintens lezyonlar	Yok
2	Serebellar, serebral ve beyin sapı atrofiksi, derin gri çekirdekler ve beyin sapında simetrik gliotik sinyal değişikliği	Yok
3	Serebellar beyaz cevherde, pons posteriorunda, mezensefelonda, T1A da hipointens T2 de hiperintens sinyal değişikliği gösteren nodüler lezyonlar, lezyonların difüzyon kısıtlaması gösterdiği dikkat çekmektedir.	Belirli piki
4	Serebellar dorsal beyin sapı, yaygın beyaz cevher ve bazal gangliyon tutulumu	Yok

5	Bulbus sağ lateralde T1A serilerde hipointens T2A serilerde hiperintens kitle etkisi göstermeyen sekel ile uyumlu olarak değerlendirilen 7*2*3 mm siyal intensite değişikliği izlenmiştir.	Belirgin laktat piki izlenmiştir
6	Bilateral posterior periventriküler beyaz cevherde terminal miyelinizasyon ile uyumlu hafif derecede sinyal artışı	Yok
7	Serebellar vermis hipoplazik, korpus kallozum ince, kortikal sulkus ve fissürlerde hafif atrofi	Yok
8	Bilateral kaudat nukleus ve putamende T2 sekansında hiperintens tutulum	Kolin değeri kreatine göre artmış, N-asetil aspartat azalmıştır.
9	Her iki lateral ventrikül posterior horn komşuluğunda T2A serilerde hiperintens görünüm, frontotemporal bölgede ekstraaksiyel bos mesafesinde belirginleşme, bilateral optik atrofi	Normal
10	Bilateral serebral pedinkülde bilateral talamusta bazal gangliyonlarda sentrum semiovalede perirölandik alanda ve verteks düzeyinde parasagittal alanda T2 flair hiperintens sinyal değişiklikleri ile difüzyon kısıtlanması izlenmiştir. Bulgular Leigh sendromu ile uyumludur.	Ters laktat piki gözlenmiştir.
11	Kranium mikrosefali, bilateral hemisferik kortikal sulkuslar temporal lobda belirgin olmak üzere poligrik görünümündedir. T2 ağırlıklı serilerde subkortikal beyaz cevherde belirgin T2 hiperintens sinyal değişiklikleri gözlenmiştir. Miyelinize olmamış alanlar ile uyumlu olabilir.	Periventriküler beyaz cevherde laktat piki izlenmektedir.
12	Bilateral lateral ventrikül gövde oksipital horn çevresinde periventriküler beyaz cevherde sinyal artışları mevcuttur. Diffüzyon ağırlıklı serilerde difüzyon kısıtlaması mevcuttur.	Yok
13	Bilateral kaudat çekirdek ve globus pallidusta simetrik etkilenme, periventriküler beyaz cevherde optik radyata trasesini takip eden simetrik T2 hiperintensitesi	Bilateral bazal gangliyonlarda laktat pikleri
14	Normal Beyin MRG bulguları	Yok
15	Yok	Yok
16	Serebellar atrofi, bazal gangliyonlarda simetrik anormal T2 hiperintensitesi, azalmış difüzyon kısıtlılığı	Yok
17	Pineal bez lojunda 4 mm pineal kist izlenmiştir	Normal

18	Normal Beyin MRG bulguları	Yok
19	Yok	Yok
20	Her iki hemisferde ve sağ serebellar alanda parietooksupitalerde belirgin olmak üzere kortikal subkortikal difüzyon kısıtlaması görünümeleri, sağ frontal küçük parankima kanamaya bağlı hemosiderin odağı. Lokalizasyonu tipik vasküler sulama alanına uymaktadır. Bilateral globus palliduslarda difüzyon kısıtlaması mevcuttur. Ensefalit öncelikle düşünülmektedir ancak mitokondriyal hastalıklar başta olmak üzere metabolik hastalıklar düşünülmektedir.	Yok
21	Yok	Yok
22	Bilateral kortikospinal traktta süperior bazal gangliyonlar düzeyinden başlayarak, mezensefalon ve pons ve distale kadar uzanım izlenen akut difüzyon kısıtlanması gösteren patoloji mevcuttur. Ayrıca bilateral perirolandik alanda da difüzyon kısıtlanması seçilmiştir.	Normal
23	Bilateral mezensefalonda simetrik supratentoryal kompartmanda bilateral lentiform çekirdekler ile devamlılık gösteren şiş görünümde T1A kesitlerde hipointens görünüm. T2A kesitlerde hafif heterojen ve hiperintens, içerisinde korunmuş alanlara ya da küçük nekroz alanlarına ait fokal artmış difüzyon gösteren, T2 hiperintens alanların bulunduğu sitotoksik ödem. Bilateral kaudat çekirdekler de etkilenmiştir. Mitokondriyal hastalığın aktif dönemi olarak yorumlanmıştır.	Yüksek amplitütlü laktat piki
24	Normal	Yok

Tartışma

Mitokondriyal hastalıklar çocuklarda %70-85 nükleer genom, % 15-30 mitokondriyal genom kaynaklıdır. Bu nedenle akraba evliliklerinin yüksek olduğu ülkelerde sık görülmektedir (3). Kesin tanı genellikle genetik analiz ile konulmaktadır. Sitokrom C oksidaz eksikliği hem genetik hem de kas biyopsisi ile tanı alması mümkün bir hastalıktır. Bizim hastalarımızda olduğu gibi en sık semptom literatürde de ensefalopati olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda hipotoni, büyüme ve gelişme geriliği de sık gözlenmektedir (4). İleri yaşlarda da tanı alan mitokondriyal hastaların olacağı unutulmamalıdır. Tanıda kan laktat yüksekliği, kan aminoasitlerinden alanin yüksekliği hastalarımızda da görüldüğü gibi bir ipucu olabilir ancak normal olması tanıdan uzaklaştırmamaktadır. Günümüzde beyin MR görüntüleme bulguları, göz, işitme ve kardiyoloji bulguları da çalışmamızda görüldüğü gibi mitokondriyal hastalık

için ipucu olabilir. Ayrıca mitokondriyal hastalık tanısı alan hastalar ilgili braşlarla beraber multidisipliner izlenmelidir. Hastalarımızın bir kısmı exitus olup, çoğu hastamız da serebral palsy ya da ağır gelişim geriliği ile izlenmektedir. Mitokondriyal hastalıklarda günümüzde halen etkin bir tedavi yoktur. Vitamin takviyelerinden oluşan mitokondriyal kokteyl tedavide kullanılmaktadır. Ancak etkinlikleri tartışmalıdır. Daha etkin küratif tedavilere ihtiyaç vardır. Mitokondriyal hastalıkların heterojenliği teşhis için zorlayıcı bir durumdur. Klinik çeşitlilik nedeniyle, bir mitokondriyal hastalık şüphesi klinik olarak sıklıkla gecikmekte veya hastalık teşhis edilememektedir. Genetik analizler özellikle de yeni nesil dizileme yöntemleri mitokondriyal hastalık tanılarının önünü açmıştır. Doğru teşhis ve uygun tedavi, hastanın prognozunu iyileştirebilir. Genetik danışmanlığa erişim ve prenatal tanı olanakları büyük önem taşımaktadır.

Referanslar

1. Hughes, D. A., Jastroch, M., Stoneking, M. & Klingenspor, M. Molecular evolution of UCP1 and the evolutionary history of mammalian non-shivering thermogenesis. *BMC Evol. Biol.* 2009;9, 4.
2. Dolezal, P., Likic, V., Tachezy, J. & Lithgow, T. Evolution of the molecular machines for protein import into mitochondria. *Science* 2006;313, 314–318.
3. Holt, I. J., Harding, A. E., & Morgan-Hughes, J. A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *nature*, 1988;331(6158), 717-719.
4. Magner, M., Kolarova, H., Honzik, T., Svandova, I., & Zeman, J. Clinical manifestation of mitochondrial diseases. *Dev Period Med*, 2015;19(4), 441-449.

Mitokondriyal Hastalıklarda İnme Benzeri Ataklar ve Sonuçları

Özlem Ünal Uzunⁱ, Gülhan Karakaya Mollaⁱⁱ, Khanim Baba Zadaⁱⁱⁱ, Emine Genç^{iv}, Zümrüt Arslan Gülten^v, Tarık Yıldırım^{vi}, Aydan Ersoy^{vii}, Belkıs Ak^{viii}, Aliye Gülbahçe^{ix}, Sevil Dorum^x, Nafiye Emel Çakar^{xi}, Meryem Karaca⁸, Tanyel Zübarioğlu³, Burcu Öztürk Hişmi⁴, Şahin Erdöl⁷, Hasan Önal⁶, Bülent Kara

ⁱ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

ⁱⁱ Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

ⁱⁱⁱ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

^{iv} Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

^v Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

^{vi} İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

^{vii} Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

^{viii} İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

^{ix} Kocaeli Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

^x Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma

^{xi} İstanbul Prof. Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Giriş: Dünya Sağlık Örgütü İnmeyi “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması” olarak tanımlar (1). İnme çocukluk çağında az görülmesine rağmen ağır nörolojik sekillere ve mortaliteye yol açan önemli bir sağlık sorunudur (2). Çocukluk çağındaki inmede en sık bildirilen risk faktörleri içinde serebral arteriopati, vasküler anormallikler, konjenital kalp hastalıkları, enfeksiyon, trombofili, hemolitik anemi, kollagen vasküler hastalıklar ve kalıtsal metabolik hastalıklar yer almaktadır (3). Mitokondriyal hastalıklar, kalıtsal metabolik hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturan, mitokondriyal solunum zinciri fonksiyon bozukluğu sonucu oksidatif fosforilasyon ve ATP üretiminde aksama ile seyreden, klinik ve genetik heterojenitesi nedeniyle tanı konması oldukça zor bir hastalık grubudur (4).

Amaç: Ülkemizde retrospektif, çok merkezli, gözlemsel kohort çalışmasında inme ya da inme benzeri hastalıkla ilişkili mitokondriyal gen mutasyonlarına sahip hastaların klinik, radyolojik, EEG ve genetik özelliklerini, inme ve inme benzeri atakların sıklığı ve tedavilerini belirlemeye çalıştık.

Yöntem: Dokuz çocuk metabolizma merkezinden tümü moleküler analiz ile tanı almış inme benzeri ataklarla seyreden mitokondriyal hastalık tanılı 32 hasta değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı ve tanı yaşı, ilk inme benzeri atak, tekrarlayan inme benzeri

atakları, klinik sonuçları dahil olmak üzere klinik bilgiler toplandı. Klinik belirtiler, laboratuvar verileri, nörogörüntüleme bulguları, EEG çalışmaları ve genetik test sonuçları da derlendi.

Bulgular: Hastaların son vizitteki yaş aralığı 21 ay – 50 yaş arasında (ortanca: 11,8 yaş) ve %50’si erkek idi. Hastaların ilk bulgularının görüldüğü yaş ortanca 7,3 yıl tanı yaşları ortanca 8,6 yıl olarak bulundu. Ortalama izlem süresi 33 aydı (6-216 ay). Hastaların %46,8’i (n=15) MELAS, %18,75’i (n=6) koenzim Q8 eksikliği, %9,3 (n=3) leigh sendromu (*SURF1*, *MT-ND5*, *LINS* varyantlı), %6,25 (n=2) koenzim Q4 eksikliği, %6,25 (n=2) FBXL4 mutasyonu, 1 hasta ACAT1 mutasyonu, 1 hasta triple H sendromu olan hastalardı. Hastaların son vizitte %41,4’ünün vücut ağırlığı ve boy persentili 10p altı olup hepsi MELAS tanılı hastalardı. Hastaların 8’inde işitme kaybı vardı. Katarakt hiçbir hastamızda yoktu, 2 hastada hemianopsi, 3 hastada kortikal körlük, 1 hastada oftalmopleji vardı, hepsi de MELAS tanılı hastalardı. Kusma atakları 8 hastada (5’i MELAS), myopati 13 hastada (7’si MELAS), kas kitlesinde azalma 13 hastada (10’u MELAS) tespit edildi. Hastaların 22’sinde migren tipi baş ağrısı, 15’inde serebellar ataksi, 12’sinde nöbet olduğu görüldü. On hastada inme benzeri ataklar (6’sı MELAS) görüldü. Bir hastada 5 kez inme atağı, 1 hastada 4 kez, 4 hastada 2 kez inme atağı vardı ve tekrarlayan inme ataklarının hepsi MELAS tanılı hastalardı. Hastaların 24’ünde bilişsel gerilik, 6 hastada psikiyatrik hastalık tanısı vardı. Dokuz hastanın EEG’sinde fokal epileptiform aktivite, 4 hastanın EEG’sinde jeneralize epileptiform aktivite tespit edildi. Onaltı hastanın MR’ında lezyonlar olup 11 hastada lezyonlar her iki hemisferdeydi. Yedi hastada lezyonların devam ettiği, 1 hastada kaybolduğu görüldü. Onbir hastanın MR spektroskopisi olup 5 hastada laktat piki tespit edildi. On hasta intravenöz arginin tedavisi aldı ve hepside MELAS tanılı hastalardı. Arginin tedavisini en az 1 gün en fazla 34 ay kullanan hasta vardı ve 5 kez inme atağı geçiren MELAS tanılı hasta en uzun süre arginin tedavisi alan hasta idi.

Sonuç: Mitokondriyal hastalıklarda inme benzeri ataklar literatürde tanımlandığı gibi en sık MELAS tanılı hastalarda görülmüştür. Literatürden farklı olarak ikinci sıklıkta koenzim Q8 eksikliği ve üçüncü sıklıkta leigh sendromu görülmüştür. Migren veya migren benzeri baş ağrıları en sık klinik bulgu olup serebellar ataksi ve nöbetler de eşlik etmektedir. Literatüre benzer şekilde inmenin en sık görüldüğü MELAS hastalarında arginin tedavisi uygulanmıştır.

Anahtar kelime: İnme benzeri ataklar, mitokondriyal hastalıklar

Keywords: Stroke-like episodes, mitochondrial diseases

Kaynaklar:

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: Results of a who collaborative study. Bull World Health Organ 1980; 58: 113-130.
2. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. Curr Neurol Neurosci Rep 2004; 4: 129-138.
3. Cheng YC, Cole JW, Kittner SJ, Mitchell BD. Genetics of ischemic stroke in young adults. Circ Cardiovasc Genet 2014; 7: 383-392.
4. Boggan RM, Lim A, Taylor RW, McFarland R, et al. Resolving complexity in mitochondrial disease: Towards precision medicine. Molec Genet Metab. 2019;128(1-2):19- 29.

Mitokondriyal Hastalık Tanısı Alan Olgularda Sinir İleti Çalışmaları ve Elektromiyografi Bulguları

Hüseyin Bahadır Şenol¹, Pelin Teke Kısa², Merve Bilen², Ayşe Semra Hız¹, Nur Arslan², Uluç Yiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Mitokondriyal hastalıklar (MH), oksidatif fosforilasyonda defektin yol açtığı periferik sinirler ve iskelet kası dahil çoklu organ sistemi tutulumu ile gidebilen genetik hastalıklardır. Heterojen kliniğe sahip olması nedeniyle tanısı oldukça zor bir hastalık grubudur. Tanısı klinik bulgular, biyokimyasal tetkikler, nükleer DNA (nDNA) veya mitokondriyal DNA (mtDNA)'daki mutasyonların gösterilmesi ve/veya doku biyopsisi ile konmaktadır. Bu çalışmada MH tanısı alan olguların başvuru sırasında sinir ileti çalışmaları (NCS) ve iğne elektromiyografi (EMG) sonuçlarını inceleyerek, tanısal süreçteki rolünü saptamayı amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2014-2022 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi ve Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilen 15 olgunun demografik verileri, fenotipik özellikleri, görüntüleme yöntemleri ve ilk başvurudaki elektrofizyolojik tetkikleri geriye dönük tarandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 15 hastanın medyan yaşı sekiz idi (1-17 yaş) ve 10'u (%66) erkekti. Çalışma grubundaki olguların 12'sinde(%80) ilk başvuruda nörogelişimsel gerilik ve 9'unda (%60) motor gelişim geriliği vardı. Derin tendon refleksleri 10 hastada (%66) normoaktif olarak alındı. Kas güçsüzlüğü ise 9 hastada (%60) vardı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye 8 hastada serebral atrofi (%53), 4 hastada (%26) T2 sekansında hiperintens alanlar mevcuttu. On bir olguda (%73) nDNA mutasyonu, 4 olguda (%26) ise mtDNA mutasyonu ile tanıya ulaşıldı. Beş olgu (%33) Leigh hastalığı, 3 olgu (%20) KoenzimQ10 eksikliği, 1 olgu Leber Herediter Optik Nöropatisi tanısı aldı. Üç olguda kesin hastalık tiplendirilmesi yapılamadı. Başvuruda serum kreatinin kinaz (CK) bir olguda yüksekken, serum laktik asit 10 olguda (%66) başlangıçta yüksek bulundu. Olguların hepsine NCS, 5 olguda (%33) ek olarak EMG de uygulandı. Dört olguda (%26) miyopatik değişiklikler ön plandaydı. Dört olguda (%26) ise nöropatik değişiklikler saptandı. İki olguda demiyelinizan, diğer iki olguda ise aksonal ağırlıklı olmak üzere demiyelinizan nöropati bulguları mevcuttu. Fizik muayenede güçsüzlüğü olanlar ve olmayan gruplarda nöropati ($p>0,05$) ve miyopati ($p>0,05$) bulgularının saptanma oranları benzer görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada semptomlar ve fizik muayene bulguları ile saptanamayan nöropati ve CK yüksekliğinin eşlik etmediği miyopati tanısına ulaşmada elektrofizyolojik tetkikler yol gösterici olmuştur. MH tanısında nörolojik bulguların tanınması önemlidir. Semptomlar ve fizik muayeneye ek olarak elektrofizyolojik tetkikler, hastaların hem tanı yolculuğunda hem de tedavi yönetiminde esas rol oynar.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik, miyopatik, mitokondriyal, sinir iletim çalışmaları, elektromiyografi

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Kreatin Kinaz Yüksekliği Saptanan Hastalarda Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Araştırılması

Ali Kütük¹, Mustafa Kılıç²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Ankara

²T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Giriş

Kreatin kinaz insan vücudunda enerji üretiminin devamlılığında sorumlu, ağırlıklı olarak iskelet kası, kalp kası ve beyinde bulunan bir enzimdir. Enzimin kandaki yüksekliği fizyolojik sebeplere bağlı olabileceği gibi, enfektif, enflamatuvar süreçler, metabolik hastalıklar ve ilaç kullanımına bağlı da görülmektedir. Rabdomiyoliz, kaslarda hasarlanma sonucu hücresel bütünlüğün bozularak sistemik dolaşıma CK ve elektrolitlerin çıkması ve kanda düzeylerinin artmasıyla saptanan klinik bir antitedir. Metabolik miyopatiler başlıca glikojen depo hastalıklarının bazı alt tipleri, yağ asidi oksidasyon defektleri ve mitokondriyal miyopatilerdir. Bu hastalıklarda tekrarlayan CK yükseklikleri ve rabdomiyoliz atakları görülebilmektedir. Çalışmamızda CK yüksekliği ile başvuran hastalarda kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan hastalar incelendi.

Materyal ve metot

Çalışmamızda; son 10 yıl içerisinde GDH II, IIIa, V, IXd, CPT II eksikliği, VLCAD eksikliği, GA II ve mitokondriyal hastalıklar ile kliniğimizde takipli 26 hastanın; demografik verileri, klinik özellikleri, kan CK düzeyleri, diğer biyokimyasal ve metabolik tetkikleri, moleküler genetik analizleri, görüntüleme tetkikleri ve prognozları geriye dönük olarak incelendi. Anne-baba arasında akrabalık durumu, ailede benzer hastalık öyküsü araştırıldı. İlk başvuru anında, ara dönemde ve son vizitteki CK düzeylerine bakılarak enzimin yüksekliği ile tanılar arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular

Hastaların çoğunluğunu (%53,8) YAO bozukluklarının oluşturduğu, bunu sırasıyla GDH (%38,5) ve mitokondriyal hastalıkların (%7,7) izlediği görüldü. Hastaların %30,8'inin rabdomiyoliz atağı geçirdiği, atak geçiren hastaların çoğunluğunun atak döneminde koyu renkli idrar çıkardığı öğrenildi. Hastalıklar içerisinde rabdomiyoliz atağı geçiren grubun ağırlıklı olarak (%62,5) YAO bozuklukları ve bunların içinde de en sık CPT II (%80) eksikliği olduğu saptandı. Hastaların CK düzeyleri incelendiğinde, YAO bozukluklarında son vizitte normal referans aralığına gerilerken; GDH V'te ataklar arasında düşme olmasına

rağmen tam olarak normal düzeylere düşmediği ve GDH V dâhil tüm GDH'larda yüksekliklerin devam ettiği görüldü. Hastalarımızın moleküler genetik analizleri incelendiğinde CPT II eksikliği tanılı hastaların bulunduğu 4 ailenin tamamında (%100) homozigot c.338C>T;p.Ser113Leu varyantı saptandığı görülürken, GDH V tanılı hastalarda ailelerin %50'sinde Türkiye'de sık rastlanan c.1A>G;p.Met1Val varyantı tespit edildi.

Sonuç

Çocukluk çağında tekrarlayan CK yüksekliği, rabdomiyoliz atakları, koyu renkli idrar çıkarma şikâyeti ve eşlik eden akrabalık öyküsü hekimleri altta yatan metabolik miyopatiler yönünden kuşkulandırılmalıdır. Çalışmamızda tekrarlayan kalıtsal miyoglobülinürilerin en sık 3 sebebinin literatürle benzer şekilde CPT II eksikliği, Mc Ardle hastalığı ve VLCAD eksikliği olduğu görülmüştür. Hastalarımızın çoğunluğunu YAO bozuklukları grubunun oluşturması, bu hastalık grubunun Mc Ardle'a kıyasla ağırlıklı olarak pediatrik yaş gurubunda prezente olması ve genetik test aşamasına geçmeden önce açilkarnitin profillerinde bulgu yakalanması ile açıklanabilir.

DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA KARDİYAK PROBLEMLERİN BELİRLENMESİ: DOKUZ YILLIK MERKEZ DENEYİMİ

Gamzegül Gözen Bayramoğlu¹, Engin Köse^{2,3}, Fatma Tuba Eminoğlu^{2,3}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Giriş: Doğumsal metabolik hastalıklar (DMH); vücudun biyokimyasal işlevlerindeki bozukluklar sonucu gelişen, farklı kalıtsal özellikleri olmakla birlikte büyük çoğunluğunda otozomal resesif geçişin görüldüğü hastalıklardır. Şu ana kadar 1450’den fazla DMH mevcut olup tanı yöntemlerinin geliştirilmesine paralel olarak bu sayı her geçen gün artmaktadır. Doğumsal metabolik hastalıkların çoğu multisistemik tutulum sergilediği için kardiyovasküler sistem dahil tüm sistemler tutulabildiği bilinmekle beraber, farklı kaynaklarda bu tutulum oranının %15-60 gibi geniş bir aralıkta olduğu bildirilmektedir. Kardiyovasküler sistem yüksek metabolik aktivite göstermesi nedeniyle DMH’lerden olumsuz etkilenmektedir. Bu hastalarda saptanan kardiyovasküler sistem tutulumu mortalite ve morbiditeden sorumlu önemli bir durumdur

Gereç ve Yöntem: Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü’nde Haziran 2012-Mayıs 2021 tarihleri arasında DMH ön tanısı alan ve DMH tanıları ile takip edilmekte olan 1215 hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri geriye dönük incelendi. Kardiyovasküler sistem tutulumu olan DMH tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Doğumsal metabolik hastalık tanısı ile kalp tutulumları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 700’ü DMH tanısı almış olup, bunların içinde kardiyovasküler tutulum saptanan 92 (%13,1) hasta [ortalama yaşı 84,5 ± 116,1 ay (0,30-742), kız/erkek: 42/50] çalışmaya dahil edildi. Kırk üç (%46,7) hasta enerji metabolizma bozuklukları, 33 (%35,9) hasta kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluk (lizozomal depo hastalıkları ve Zellweger), 9 (%9,8) hasta lipoprotein metabolizma bozuklukları, 6 (%6,5) hasta organik asidemi ve 1 (%1,1) hasta Vici sendromu tanıları ile takipliydi. Hastaların %63’ünde (n=58) kardiyomiopati (KMP), %62’sinde kapak defekti (KD) (n=57), %6,5’inde (n=6) ritim bozukluğu (RB) mevcuttu. KMP (%76,7) ve RB (%9,3) en sık enerji metabolizma bozukluklarında; KD en sık kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarında (lizozomal depo hastalıkları ve Zellweger) saptandı. Hastaların %15,2’sinde kardiyak

nedenle hastaneye yatış ihtiyacı olduğu görüldü. Kardiyak nedenlerle hastaneye yatış gereksiniminin en sık (%23,2) enerji metabolizma bozukluğu tanılı hastalarda olduğu belirlendi. Klinik izlemde olguların %18,5'inin hayatını kaybettiği belirlendi. KMP tanılı hastaların %19'unun, KD tanımlanmış hastaların %15,8'inin, RB saptanan hastalarına ise %66,7'sinin hayatını kaybettiği görüldü.

Sonuç: DMH tanılı olguların %13,1'inde kardiyovasküler sistem tutulumu saptanmış olup, tutulumların her yaşta ortaya çıkabileceği görüldü. Kardiyovasküler sistem tutulumunun DMH tanılı çocuk hastalarda prognozu kötü yönde etkilediği, özellikle RB'nin yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Doğumsal metabolik hastalık, kardiyovasküler sistem, kardiyomiyopati, kapak disfonksiyonu, pediatrik, ritim bozukluğu.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARINDA ORAL MOTOR FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hacer Basan¹, Dilek Özgedik², Çiğdem Seher Kasapkara¹, Aynur Küçükcongar Yavaş¹, Berrak Bilginer Gürbüz¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

²Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü

Giriş

Lizozomal Depo Hastalıkları (LDH), lizozomal hidrolazların eksikliği sonucu lizozomlarda depolanma ile karakterize otozomal resesif kalıtmımlı hastalık grubudur. LDH'de çeşitli faktörlere (dil büyüklüğü, nörolojik hasar gibi) bağlı olarak motor fonksiyon bozukluğu sonrasında konuşma organları ve yutmada görevli kas ve sinirlerin motor fonksiyonlarında azalma görülebilmektedir. LDH tanısı almış hastalarda, oro-motor disfonksiyonlara büyüme-gelişme geriliği, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu gibi komplikasyonlar eşlik edebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, LDH tanısı ile izlenen hastaları oro-motor disfonksiyon açısından değerlendirerek erken tanı ve tedavi başlanmasıdır.

Materyal ve Metod

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği'nde LDH tanısı ile izlenen, 3 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çocuklarda beslenmeyi etkileyen çiğneme, yutma, dil refleksi gibi oral motor yeme ve içme becerileri için Nordik Orofasiyal Test-Tarama (NOT-S), Karaduman Çiğneme Performans Skalası (KÇPS) ve disfaji semptomunun derecelendirilmesi için Yeme Değerlendirme Aracı 10 (EAT-10) anketleri uygulanmıştır.

Bulgular

LDH tanısı ile takipli 25 hastaya (11 kız, 14 erkek) anket uygulandı. Hastaların ortalama yaşı 15,8 yıldır (3 yaş-42 yaş). 2 hasta Fabry, 2 hasta Gaucher Tip 1, 3 hasta Gaucher Tip 3, 4 hasta MPS tip 6, 2 hasta MPS tip 2, 1 hasta MPS tip 4, 4 hasta Niemann Pick Tip B, 2 hasta Niemann Pick Tip C, 5 hasta Pompe ve 1 hasta Sandhoff hastalığı tanısı almıştı. PEDI-EAT-10 skoru 15,42±11,41 (0-3) olup, KÇPS'ye göre seviye 1 'de malnütrisyon bulunmaz iken, Seviye 5 olanlarda malnütrisyon oranların daha yüksek olduğu saptandı. (p<0.05). Tüm oral motor ve yutma disfonksiyon değerlendirmeleri ile malnütrisyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05).

Sonuç



LDH tanılı hastaların oro-motor disfonksiyonunun, komplikasyonlar gelişmeden önce saptanması ve yutma rehabilitasyonunu da içeren tedavilerin erken dönemde başlanması hastaların yaşam kalitesini arttırmak açısından oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Lizozomal Depo Hastalıkları, Oral-Motor disfonksiyon, Karaduman çiğneme testi

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

HİPERKOLESTEROLEMİ TİP IIA TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, BİYOKİMYASAL, MOLEKÜLER GENETİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aziz Temel¹, Selen Has Özhan², Harun Yıldız², Abdullah Sezer³, Mustafa Kılıç²

¹T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI, ANKARA

²T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA

³T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, TIBBİ GENETİK KLİNİĞİ, ANKARA

Giriş: Ailevi hiperkolesterolemi total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde artma ile giden LDL metabolizmasında görev alan reseptör veya birtakım proteinlerin genetik bozuklukları sonucu oluşan ve kardiyovasküler hastalık açısından önemli risk teşkil eden bir hastalıktır. Çalışmamız bu hastaların demografik, klinik özelliklerini, genetik dağılımlarını, LDL kolesterol düzeylerini, tedavilerin etkinliklerini anlamayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada ailevi hiperkolesterolemi tanısı almış ve genetik olarak mutasyonu tespit edilmiş, aralarında akrabalık olmadığı düşünülen 37 aileden 41 hasta geriye dönük incelenerek klinik, demografik bilgileri, genetik analizleri, tanıda lipid düzeyleri, hastaların tedavilere verdikleri yanıtlar incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı $96,5 \pm 45,8$ ay olarak belirlendi. Çalışmamıza katılan birbirinden bağımsız olduğu düşünülen 37 aileden (41 hasta) (*LDLR* gen mutasyonuna sahip dört ailede ikişer kardeş) 34'ünde (38 hasta) (%91,9) heterozigot (OD) *LDLR* mutasyonu, içlerinden biri delesyon, olarak saptandı. İki ailede (2 hasta) (%5,4) heterozigot (OD) *APOB* ve 1 ailede (1 hasta) (%2,7) ise heterozigot (OD) *PCSK9* mutasyonu saptandı. Hastaların LDL reseptör mutasyonları detaylı incelendiğinde 4 ailede (5 hasta) p.Trp577Arg, 3 ailede (3 hasta) p.Cys63Gly ve 2 ailede (3 hasta) p.Ile560Phe mutasyonları saptanmıştır. Diğer hastaların mutasyonları her hastada bireysel bulunmuştur.

Hastaların tanı anında total kolesterol değeri ortalaması $325,8 \pm 55,7$ mg/dl, LDL değeri ortalaması $253,4 \pm 50,9$ mg/dl olarak saptandı. Hastaların tedavileri incelendiğinde izlemde diyet ve egzersiz tedavisi alan hastaların LDL değerlerinin ortalama $\%13,6 \pm 14,3$; diyet, egzersiz ve kolestiramin tedavisi alan hastaların LDL değerlerinin ortalama $\%9,4 \pm 4,9$; diyet, egzersiz ve 5 mg statin tedavisi alan hastaların LDL değerlerinin ortalama $\%23,4 \pm 13,9$ ve diyet, egzersiz ve 10 mg statin tedavisi alan hastaların LDL değerlerinin ortalama $\%36,0 \pm 11,4$ düştüğü görüldü.

Sonuç: Hastaların ortalama tanı yaşı literatürde en uygun tarama zamanı olarak belirtilen 9-11 yaş değerine yakın bir değer olarak bulundu. Çalışmamıza ait genetik sonuçlar oransal olarak literatür ile benzerlik taşımaktadır. Hastaların LDL kolesterol düzeyleri ve tedaviye yanıtları sadece genetik yüke bağlı değildir. Hastaların yaşam tarzları, diyetleri ve aldıkları tedaviler bu düzeyleri etkilemektedir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri, Moleküler Genetik Analizleri, Tanıda Lipid Düzeylerinin ve Tedavilerin Değerlendirilmesi (Takiplerine Düzenli Devam Eden).

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı [ay]	Moleküler genetik analizi	Tedavi öncesi total kolesterol düzeyleri (mg/dl)	Tedavi öncesi LDL kolesterol düzeyleri (mg/dl)	Tedavi	Tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri (mg/dl)/% azalma değeri	Tedavi sonrası LDL kolesterol düzeyleri (mg/dl)/% azalma değeri
1	K	16	LDLR, heterozigot*	452	356	kolestiramin	317 (%30)	252 (%29)
2	K	72	LDLR, heterozigot, c.504C>A (p.Asp168Glu)	379	312	10 mg statin	182 (%52)	150 (%52)
3	E	56	LDLR, heterozigot, c.138C>G (p.Cys46Trp)	385	298	diyet, egzersiz	274 (%29)	212 (%29)
4	K	54	LDLR, birleşik	341	273	diyet, egzersiz	246 (%28)	197 (%28)

			heterozigot* *, c.245G>A (p.Cys82Tyr)/ c.343C>T (p.Arg115C ys)					
5	E	12 5	<i>LDLR</i> , heterozigot*	297	210	diyet, egzersiz	197 (%34)	139 (%34)
6	E	21	<i>APOB</i> , birleşik heterozigot* *, c.293C>T (p.Thr98Ile) / c.1853C>T (p.Ala618V al)/ c.13013G> A (p.Ser4338A sn)	248	200	diyet, egzersiz	190 (%23)	153 (%23,5)
7 ^a	E	13 5	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1678A>T (p.Ile560Phe)	376	299	10 mg statin	172 (%54)	136 (%54,5)
8 ^a	K	11 5	<i>LDLR</i> , heterozigot c.1678A>T (p.Ile560Phe)	389	309	10 mg statin	183 (%53)	146 (%53)
9 ^b	K	14 1	<i>LDLR</i> , heterozigot*	342	272	5 mg statin	263 (%23)	209 (%23)

10 ^b	K	150	<i>LDLR</i> , heterozigot*	312	238	10 mg statin	214 (%31)	163 (%31,5)
11	E	121	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1324T>C (p.Tyr442His)	314	257	10 mg statin	173 (%45)	141 (%45)
12	K	73	<i>APOB</i> , heterozigot, c.9883T>C (p.Tyr3295His)	320	257	diyet, egzersiz	220 (%31)	177 (%31)
13	K	134	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1618G>A (p.Ala540Thr)	321	252	5 mg statin	224 (%30)	171 (%32)
14	K	77	<i>LDLR</i> , heterozigot*	283	205	diyet, egzersiz	242 (%14,5)	176 (%14)
15	K	51	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.695-1G>A	356	252	kolestiramin	257 (%28)	180 (%28,5)
16	E	74	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1729T>C (p.Trp577Arg)	319	242	diyet, egzersiz	210 (%34)	160 (%34)
17	E	65	<i>LDLR</i> , birleşik heterozigot*, c.187T>G (p.Cys63Gly) / c.353A>C	268	206	5 mg statin	259 (%4)	193 (%6)

			(p.Asp118A la)					
18	K	88	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.187T>G (p.Cys63Gly)	340	273	5 mg statin	168 (%50,5)	133 (%51)
19 ^c	K	11 3	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1729T>C (p.Trp577Ar g)	289	218	10 mg statin	189 (%35)	102 (%53)
20 ^c	E	11 2	<i>LDLR</i> , heterozigot c.1729T>C (p.Trp577Ar g)	299	230	10 mg statin	178 (%40)	137 (%40)
21	K	96	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.761A>C (p.Gln254Pr o)	306	232	5 mg statin	200 (%35)	110 (%53)
22	K	56	<i>PCSK9</i> , heterozigot, c.1432G>A (p.Ala478Th r)	382	263	diyet, egzersiz	366 (%4)	245 (%7)
23	E	99	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1646G>A (p.Gly549A sp)	360	285	5 mg statin	220 (%39)	167 (%41)
24	E	10 3	<i>LDLR</i> , heterozigot,	337	262	10 mg statin	194 (%42)	135 (%48)

			c.1277T>G (p.Leu426Arg)					
25	K	98	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1729T>C (p.Trp577Arg)	275	221	10 mg statin	162 (%41)	108 (%51)

*: Bu hastaların heterozigot LDL reseptör mutasyonu olduğu öğrenilmiştir. Ancak aileler açık mutasyon bilgisini paylaşmamıştır.

LDLR geni için NM_000527.5; *APOB* geni için NM_000384 ve *PCSK9* geni için NM_174936.4 transkriptleri kullanılmıştır.

İlaç tedavileri diyet ve egzersiz tedavisine ilave olarak verilmiştir.

a, b, c: Aynı harf ile belirtilen numaralar kardeşler.

**: Birden fazla mutasyon tespit edilen hastalarda (4, 6, 17 nolu hastalar) mutasyonların köken aldığı ebeveynlerin belirlenmesi için aile segregasyonu devam etmektedir.

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri, Moleküler Genetik Analizleri ve Tanıda Lipid Düzeylerinin Değerlendirilmesi (Takiplerine Düzenli Devam Etmeyen).

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı [ay]	Moleküler genetik analizi	Tanıda total kolesterol düzeyleri (mg/dl)	Tanıda LDL kolesterol düzeyleri (mg/dl)
26	K	139	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1678A>T (p.Ile560Phe)	287	195
27	E	47	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1476_1477delCT (p.Ser493CysfsTer42)	374	296
28	E	126	<i>LDLR</i> , heterozigot, ex13-18 del	339	267
29	K	61	<i>LDLR</i> , heterozigot*	263	209
30	E	123	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.2312-3C>A	290	226

31	K	159	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.313+1G>A	296	219
32 ^d	E	121	<i>LDLR</i> , heterozigot*	238	180
33 ^d	E	88	<i>LDLR</i> , heterozigot*	294	236
34	E	117	<i>LDLR</i> , heterozigot, p.254_255delQCinsHG	312	244
35	K	148	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1601C>A (p.Thr534Asn)	254	188
36	K	63	<i>LDLR</i> , heterozigot*	346	261
37	E	78	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1291G>A (p.Ala431Thr)	267	207
38	K	192	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.97C>T (p.Gln33Ter)	367	291
39	E	65	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.1729T>C (p.Trp577Arg)	499	438
40	E	118	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.187T>G (p.Cys63Gly)	244	184
41	E	65	<i>LDLR</i> , heterozigot, c.2230C>T (p.Arg744Ter)	399	327

*: Bu hastaların heterozigot LDL reseptör mutasyonu olduğu öğrenilmiştir. Ancak aileler açık mutasyon bilgisini paylaşmamıştır.

LDLR geni için NM_000527.5 transkripti kullanılmıştır.

^d: Aynı harf ile belirtilen numaralar kardeşlerdir.

PRİMER HİPEROKZALÜRİ TANILI OLGULARDA LUMASİİRAN DENEYİMİ

Fehime Erdem Karapınar¹, Havva Yazıcı¹, Ayşe Yüksel Yanbolu¹, Sakina Mammadova¹, Ebru Canda¹, Sema Kalkan Uçar¹, Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

Giriş: Primer Hiperokzalüri Tip 1 (PH1); peroksizomal alanin-gliokzalat aminotransferaz enzim eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. PH1’de enzim eksikliğine bağlı olarak okzalat ve gliokzalat birikimi ve idrarla artmış atılımı görülür . Renal taş, nefrokalsinozis ve ilerleyici böbrek hasarı ile karakterizedir. RNA interferans tedavisi olan lumasiran tedavisi hepatik okzalat oluşumunu azaltmaktadır.

Materyal ve Method: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD’da takipli PH1 tanısı ile izlenen iki olgunun lumasiran tedavisi ve izlem verileri paylaşıldı.

Bulgular:

Olgu1-Dokuz yaşında kız hasta 1,5 yaşında iken yapılan batın ultrasonografik incelemede medüller nefrokalsinozis saptanıyor. İdrarda okzalat atılımının yüksek bulunması [24 saatlik idrar okzalat atılımı 377 mg/L (N<126)] ve AGTX gen analizi ile PH1 tanısı almıştır. Fizik bakı; büyüme normal (vücut ağırlığı: 25-50p, boy: 10-25p) ve patolojik bulgu yok.

Lumasiran tedavisi başlanması öncesi üre: 29 mg/dL, kre:0.83 mg/dL, GFR (sistatin C’li) 58 mL/dk, idrarda okzalat 66 mg/gün (<45), serum okzalat 4.1 µmol/L (0-33) olarak saptanmıştır. 3 doz yükleme tedavisi sonrası üre: 25mg/dL, kre:0.67 mg/dL, GFR (sistatin C’li) 60 mL/dk, idrarda okzalat 87mg/gün (<45), serum okzalat 11.40 µmol/L (0-33) olarak bulundu.

Olgu2- Kırk yaş kadın hasta; 35 yaşındayken nefrolithiasis nedeni ile operasyon sonrası akut gelişen bilateral hidronefroz, sepsis sonrası akut böbrek yetmezliği ve renal nakil uygulanmış. Nakilli böbrekte fonksiyon bozukluğu, renal taş ve nefrokalsinozis gelişmesi nedeni ile yönlendirilen hastanın fizik bakısı renal nakil skarı dışında normal. Yapılan incelemelerinde idrar okzalat düzeyinin 120 mg/gün (<45mg) ve AGXT gen analizi ile PH1 tanısı aldı. Lumasiran tedavisi öncesi; üre 133 mg/dL, kre: 4.41 mg/dL, GFR(sistatin C’li) 8 mL/dk, idrarda okzalat 106.9 mg/gün (<45mg) , serum okzalat 16.1 µmol/L (0-33), 3 doz yükleme ve 1 doz idame tedavisi sonrası 107 mg/dL, kre:5.92 mg/dL, GFR (sistatin C’li) 8 mL/dk, idrar okzalat atılımı 49 mg (<45mg), serum okzalat 17.1 µmol/L olarak saptanmıştır Her iki hastada tedavi sırasında yan etki gözlenmedi.

Sonuç :



Biri renal nakilli olmak üzere bir erişkin bir çocuk iki PH1 tanılı olguda lumasiran tedavisi uygulanmaktadır. Yapılan uzun dönem çalışmalar ile lumasiran tedavisinin okzalat ve gliokzalat oluşumunu azalttığı, renal etkilenimi durdurduğu gösterilmiştir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için uzun dönem sonuçları önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: hiperokzalüri, okzalozis, lumasiran

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Çocukluk Çağında Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi: Klinik ve Moleküler Bulgular ile Ege Tıp Deneyimi

Havva Yazıcı¹, Ebru Canda¹, Fehime Erdem¹, Ayşe Yüksel Yanbolu¹, Sakina Mammadova¹, Yasemin Atik Altınok¹, Ayça Aykut², Haluk Akın², Deniz Yılmaz Karapınar³, Sema Kalkan Uçar¹, Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Homozigot ailesel hiperkolesterolemi (HoFH), yüksek plazma düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyeleri ve son derece yüksek erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski ile karakterize nadir bir hastalıktır. HoFH'ye, LDL reseptörü (LDLR), apolipoprotein B (APOB), proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) ve LDL protein reseptör adaptörü 1 (LDLRAP1) dahil olmak üzere çeşitli genlerdeki mutasyonlar neden olur. Ülkemizde pediatrik HoFH ile ilgili çok az sayıda çalışma olup, toplumumuzdaki sıklığı, bu hastalara yaklaşım, tedavinin etkinliği, sağkalım düzeyi bilinmemektedir. Bu çalışmada Türkiye’ den tek merkez pediatrik HoFH hastalarının klinik ve moleküler özellikleri değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod: Ocak 2006 – Ocak 2024 tarihleri arasında izlenmiş olan 30 HoFH tanılı hasta ile retrospektif çalışma gerçekleştirildi. Veriler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı arşivinde mevcut poliklinik dosyalarından elde edildi. Çalışmaya HoFH’ den sorumlu genlerde biallelik mutasyonu bulunan olgular dahil edildi. Klinik veriler başlangıçtaki fizik muayene, lipit düzeylerini ve çocukluk çağında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olaylarını kapsadı.

Bulgular: Tanı anında ortalama yaş 7 yıldır (en küçük:0,08-en büyük:16). Lipit profili bakılmasındaki en sık neden ve fizik muayenede en sık saptanan bulgu ksantom idi. Tedavi öncesi ortalama total kolesterol ve LDL değerleri, 649 mg/gl ve 541 mg/dl idi. Lipid düşürücü farmakolojik ajanlara ek olarak, 13 olguda LDL aferez işlemi uygulandı ve 1 olguya karaciğer transplantasyonu yapıldı. Moleküler çalışmalarda 25 olguda LDLR geninde, 5 olguda LDLRAP1 geninde mutasyon saptandı. 3 olguda çocukluk çağında kapak tutulumu ve bunlardan bir olguda çocukluk çağında myokard infarktüsü gözlemlendi.

Sonuç: . Hastaların bilinen aile öyküsü ve erken yaşta ortaya çıkan ksantomlarına rağmen tanı yaşının geciktiği görüldü. Ayrıca ailelerin hastalığı kabullenme ve tedaviye uyum sürecinde hekimin işini zorlaştırdığı görüldü. Fizik bakı, aile öyküsü ve lipit düzeylerinin



değerlendirmesi ile tanısı rahatlıkla her basamakta konabilen ve tedavi edilebilen bu kalıtsal hastalıkta erken tanı için hekimlerin farkındalığının artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: hiperkolesterolemi, kolesterol, kardiovasküler olay, genetik

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

CONDSİAS SENDROMLU ÜÇ HASTADA NAD⁺ DENEYİMİ**Merve Aslantaş¹, Bilge Noyan¹, Nihal Coşkun¹, Aslı Cabiri¹, Hasan Önal¹**¹Sağlık bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

GİRİŞ VE AMAÇ: CONDSİAS sendromu (Stress-induced childhood-onset neurodegeneration with variable ataxia and seizures) normal erken gelişimin ardından yaşamın ilk yıllarında başlayan otozomal resesif nörodejeneratif bir hastalıktır¹. DNA onarımında rol oynayan bir enzimi kodlayan çeşitli genlerdeki bialelik patojenik varyantlardan kaynaklanır ve fiziksel veya duygusal stres ve ateşli hastalıkla ilişkili alevlenmelerle karakterize edilir². Bu çalışmada CONDSİAS sendromlu üç hastada NAD⁺ tedavisinin etkinliği değerlendirilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Genetik olarak tanısı konulmuş CONDSİAS sendromu tanılı, 5 ve 18 yaşında iki kız ve 18 yaşında bir erkek hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara almakta oldukları semptomatik destek tedavisinin yanında 900mg NAD⁺ tedavisi de başlandı. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası nörolojik gelişimleri baz alınarak NAD⁺ tedavisinin etkinliği açısından değerlendirildi.

OLGU SUNUMU:

Olgu1: Hasta kliniğimize geldiğinde sadece ağırlı uyarana yanıtı mevcuttu. Trakeostomizeydi ve PEG ile besleniyordu. NAD⁺ tedavisinin 24.ay muayenesine geldiğinde çevreyle ilgisi, gülümsemeleri artmış, kas gücü 0/5'ten 2/5'e ilerlemişti. Hasta günde 2-3 saat homeventten ayrı kalabiliyordu. Öncesinde defalarca kez yoğun bakım yatışı ve 12 kez kardiyak arrest öyküsü varken tedavi sonrasında hiç yoğun bakım yatışı olmadı.

Olgu2: 10 yaşa kadar nöromotor gelişim basamakları zamanında olup sonrasında ataksik yürüyüş, distonik hareketler başlamış olup tarafımıza başvurusundan 3 ay önce solunum sıkıntısı ile yoğun bakıma yatmış, trakeostomi açılmış ve PEG takılmıştı. İlk muayenesinde tetraplejik, kas gücü dört ekstremitede 0/5'ti, baş tutması yoktu. NAD⁺ tedavisinin 9. ayındaki kontrolünde baş tutması gelişmiş, üst ekstremiteler kas gücü 3/5 olarak artmıştı. 9-10 saat kadar homeventten ayrılabilir.

Olgu3: 1,5 yaştan beri distoni ile takipli olan hasta İlk başvurusuna tekerlekli sandalyede gelmişti. Yardımsız yürüyemiyor, kas gücü alt ekstremitelerde 2/5, üst ekstremitelerinde 3/5'ti. Skolyozu mevcuttu. 12. ay kontrolüne geldiğinde desteksiz yürüyordu. Kas gücü hem alt hem de üst ekstremiteler için 4/5'e yükselmişti.

TARTIŞMA VE SONUÇ: CONDSIAS sendromu geniş bir yelpazede klinik bulgularla kendisini gösterebilir. Günümüzde kesinleşmiş bir tedavisi olmaması sebebiyle semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmaktadır. NAD⁺ bir tedavi seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Lu A, Dong C, Chen B, Xie L, Hu H. Case Report: Stress-Induced Childhood-Onset Neurodegeneration With Ataxia-Seizures Syndrome Caused by a Novel Compound Heterozygous Mutation in ADPRHL2. Front Neurol. 2022;13:807291. Published 2022 Feb 11. doi:10.3389/fneur.2022.807291
- 2- Aryan H, Razmara E, Farhud D, et al. Novel imaging and clinical phenotypes of CONDSIAS disorder caused by a homozygous frameshift variant of ADPRHL2: a case report. BMC Neurol. 2020;20(1):291. Published 2020 Aug 3. doi:10.1186/s12883-020-01873-3

Primer Hipertrigliseridemi Ön Tanısı İle İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal Ve Moleküler Genetik Özelliklerinin İncelenmesi

Mervegül Aydın¹, Suzan İcil², Esra Sayar², Abdullah Sezer³, Mustafa Kılıç²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

²T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi

³T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş: Ailevi şilomikronemi sendromu *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* ve *GP1HBP1* genlerindeki patojenik genetik değişikliklerden kaynaklanan bir lipid metabolizması bozukluğudur. Hastalar beklemiş serumda sütsü görünüm, tekrarlayan pankreatit, erüptif ksantom veya lipemia retinalis bulguları ile gelebilir . 500 mg/dL üzeri trigliserid düzeyi görülmesi genetik nedenli hipertrigliseridemiye akla getirmelidir.

Materyal ve metot: Çalışmamızda son 10 yıl içerisinde primer hipertrigliseridemi ön tanısı ile izlenen 27 aileden 30 hasta gözden geçirilmiş olup; bu hastalardan genetik mutasyon saptanmış olan 10 aileden 13 hastanın demografik özellikleri, biyokimyasal verileri, moleküler genetik analizleri ve tedavileri incelenmiştir. Sekonder nedenlere sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışmamızdaki 30 hastanın 8'i genetik tetkik edilememişken; 5 hastada sadece *LPL* ve/veya *APOC2* bakılıp mutasyon saptanmamıştır. Kalan hastaların; 4'ünde *APOC2*, 3'ünde *LPL*, 3'ünde *APOA5*, 2'sinde *LMF1* ve 1'inde *GPIHBP1* mutasyonu saptanmıştır. Dört hastada bu genler bakılmış olup, mutasyon saptanmamıştır. Hastaların ilk semptom ya da bulguları; %23,1 hastada yenidoğan, %38,5 hastada infant, %7,7 hastada okul öncesi, %30,8 hastada okul dönemlerinde çıkmıştır. Semptom ya da bulgu olması nedeniyle başvuru %46,2 iken; %46,2'si insidental ve %7,7'si aile öyküsü sebebiyle başvurmuştur. Kusma, beslenme güçlüğü, karın ağrısı başvuru şikayetleridir. Başvuru trigliserid ortalaması 3366,7 ± 5569,3 mg/dL'dir. 10 hasta yağdan kısıtlı, orta zincirli trigliserid içeren diyet almışken, 3 hastada yanına omega-3 yağ asidi, 1 hastada gemfibrozil eklenmiştir. Kalan 3 hasta da yağdan kısıtlı diyet ile beslenirken, ek olarak omega-3 yağ asidi kullanmıştır. Tedavi sonrası trigliserid ortalaması 722 ± 538,4 mg/dL olup; %70 oranında azalmıştır. Hastaların %53,8'inde anne ve baba arasında akrabalık vardır. Üç hastamızda tekrarlayan pankreatit görülmüş olup bu hastaların başvuru trigliserid düzeyi ortalaması 2184 mg/dL'dir.

Sonuç: Yenidoğan ve infant dönemindeki sıklık dikkat çekmiştir. Anne baba arası akrabalık oranı yüksek olması genetik kalıtımın göstergesidir. İnsidental saptanan hasta oranı yüksektir. Yağdan kısıtlı diyetin tedavideki yeri önemlidir. Tekrarlayan pankreatit dikkat

edilmesi gereken bir komplikasyondur. İnfant dönemdeki hastaların spesifik olmayan semptomlarına bu hastalık açısından dikkat edilmelidir. Bu çalışmamızda nadir görülen ve otozomal resesif ve/veya dominant geçiş gösteren primer hipertrigliseridemi hastalarının verileri incelenmiş olup asemptomatik başvuru oranı yüksek olan bu hastalığın farkındalığının hastalar ve hekimler arasında artmasının önemi anlaşılmıştır.

Hasta	Cinsiyet	İlk semptom/ bulgu yaşı (ay)	Bize başvuru yaşı (ay)	Tanı yaşı (ay)	Genetik analiz	Tedavi öncesi trigliserid düzeyi (mg/dl)	Tedavi sonrası trigliserid düzeyi (mg/dl)
1	Erkek	1	99	99	<i>APOC2</i> HOMOZİGOT IVS2+1G>C (c.55 +1G>C) p.(?)	2830	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet + Omega-3 1729 (%38)
2 ^a	Erkek	1	1	1	<i>APOC2</i> HOMOZİGOT IVS2+1G>C (c.55+1G>C) p. (?)	1091	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet + Omega-3 267 (%75)
3 ^a	Kız	1	1	1	<i>APOC2</i> HOMOZİGOT IVS2+1G>C (c.55+1G>C) p.(?)	1090	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet 707 (%35)
4 ^a	Erkek	36	37	37	<i>APOC2</i> HOMOZİGOT IVS2+1G>C (c.55+1G>C) p.(?)	1597	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet 923 (%42)

5 ^b	Kız	0,7	60	0,7	LPL HOMOZİGOT c.662T>C p.(Ile221Thr)	21460	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	345 (%98)
6 ^b	Kız	0,1	3	1	LPL HOMOZİGOT c.662T>C p.(Ile221Thr)	1612	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	448 (%72)
7	Erkek	12	13	13	LPL HETEROZİGOT c.162C>A p.(Cys54*)	1428	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	142 (%90)
8	Kız	14	14	14	LMF1 HOMOZİGOT c.874G>A p.(Gly292Arg)	2396	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	331 (%86)
9	Kız	128	128	128	APOA5 HETEROZİGOT c.586G>T; p.(Glu196*)	571	Yağdan kısıtlı, MCT içermeyen diyet + Omega-3 + egzersiz	231 (%59)
10	Erkek	0,8	0,8	0,8	GPIHBP1 HOMOZİGOT c.410A>G p.(Asn137Ser)	5150	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet + Omega-3	1359 (%73)
11	Kız	134	136	136	APOA5 HOMOZİGOT c.16_39del p.(Ala6_Alal3del)	2632	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet + Gemfibrozil	1630 (%38)
12	Erkek	126	126	126	LMF1 BİRLEŞİK HETEROZİGOT c.248G>A p.(Gly83Glu) /c.1621G>A p.(Gly541Arg)	1201	Yağdan kısıtlı, MCT içermeyen diyet + Omega-3	750 (%37)

13	Kız	115	116	116	APOA5 HETEROZİGOT c.427del p.(Arg143Alafs*57)	710	Yağdan kısıtlı, MCT içermeyen diyet + Omega-3 + egzersiz	524 (%26)
14	Kız	69	69	69		732	Yağdan kısıtlı, MCT içermeyen diyet + egzersiz	122 (%83)
15	Erkek	154	154	154		695	Yağdan kısıtlı, MCT içermeyen diyet + Fenofibrat	88 (%87)
16	Erkek	170	197	170		707	Yağdan kısıtlı, MCT içermeyen diyet + Omega-3	542 (%23)
17	Kız	0,8	0,8	0,8		18528	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	931 (%94)
18	Erkek	2	2	2		1451	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	146 (%89)
19	Erkek	0,4	0,8	0,8		4890	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	990 (%79)

20	Erkek	7	9	7		839	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	206 (%75)
21	Erkek	3	3	3		691	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	77 (%88)
22	Erkek	103	103	103		1085	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	912 (%15)
23	Erkek	6	6	6		1515	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	147 (%90)
24	Erkek	173	173	173		620	Yağdan kısıtlı, MCT içermeyen diyet + Omega-3	479 (%22)
25	Erkek	117	117	117		4090	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet + Omega-3	1845 (%54)
26	Kız	0,5	90	90		1828	Yağdan kısıtlı, MCT içermeyen diyet + Omega-3 + egzersiz	843 (%53)
27	Kız	12	13	13		1270	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	227 (%82)

28	Erkek	2	38	2		1629	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet	1218 (%25)
29	Erkek	0,2	0,6	0,6		6650	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet + Omega-3	895 (%86)
30	Kız	0,6	3	3		4821	Yağdan kısıtlı, MCT içeren diyet + Omega-3	138 (%97)

Tablo: Çalışmaya Alınan Tüm Hastaların Cinsiyet, Yaş, Genetik Mutasyon, Lipid Parametreleri ve Tedavi Özellikleri

^{a, b}: Aynı harf ile belirtilen hastalar aynı ailedendir.

Varyant yazımında kullanılan RefSeq transkript numaraları: *APOA5* geni için NM_001371904.1, *APOC2* geni için NM_000483.5, *GPIHBP1* geni için NM_178172.6, *LMF1* geni için NM_022773.4, *LPL* geni için NM_000237.3.

Aicardi-Goutieres Sendromlu İki Kardeşte Jak İnhibitörü Deneyimi**Merve Aslantaş¹, Nihal Coşkun¹, Bilge Noyan¹, Elif Çoban¹, Hasan Önal¹**¹Sağlık bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

GİRİŞ ve AMAÇ: Aicardi-Goutieres sendromu (AGS), distoni, spastisite, epileptik nöbetler, ilerleyici mikrosefali ve ciddi gelişimsel gecikme gibi nörolojik belirtileri içeren, değişken fenotipe sahip, erken başlangıçlı bir ensefalopatidir¹. Hastalığın patogeneğinde kontrolsüz IFN üretimiyle ilişkili artmış inflamatuvar yanıt olduğu bilinmektedir. Şu an için hastalığın kanıtlanmış etkili bir tedavi yaklaşımı olmayıp spesifik semptomlara yönelik müdahaleler ve çoklu komorbiditelerin yönetimi ile sınırlıdır. Bu çalışmada Aicardi-Goutieres sendromlu iki kardeşte ruxolitinib tedavisinin etkinliği değerlendirilecektir².

GEREÇ ve YÖNTEM: Genetik olarak tanısı konulmuş Aicardi -Goutieres sendromu tanılı, 25 yaş kız hasta ve 21 yaş erkek hasta çalışmaya alınmıştır. Her iki hastaya da 0,2mg/kg/gün dozunda ruxolitinib tedavisine başlandı ardından klinik izlem ve yan etki takibi yapılarak kademeli doz artışıyla 0,5mg/kg/gün olarak devam edildi. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası nöromotor gelişimleri baz alınarak ruxolitinib tedavisi etkinliği açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Her iki olgu da, Aicardi-Goutieres tanısıyla takipli olup; her ikisinin de genetik analizi IFIH1 geninde heterozigot c.1152G>A(p.Trp384Ter) tespit edilmişti. İlk hasta tarafımıza başvurduğunda spastik tetraplejik, trakeostomize ev tipi ventilatöre bağlı ve gastrostomi ile beslenmekteydi. Eritemli ve dekuamasyonlu cilt lezyonları mevcuttu. Ruxolitinib tedavisinin 1. ayında hastanın ekstremiteler hareketleri başladı, 3. ayki muayenesinde destekli oturuyordu, 6. ayında baş tutması gelişmişti ve homiventinden tamamen ayrılmıştı. Komutlara tepki veriyor, göz teması kuruyordu. İkinci hastamız 18 yaşından beri tekerlekli sandalyede, her iki ayak ve diz altı bölgede eritemli ve dekuamasyonlu cilt lezyonları mevcuttu, konuşması yok anlamsız sesler çıkarıyordu. Tedavinin 3. ayındaki kontrolünde hasta destekle ayağa kalkıyordu, 6. ay kontrolünde 3-5 kelime konuşmaya başlamıştı. Her iki hastanın da cilt lezyonları tamamen geriledi.

SONUÇ: Aicardi-Goutieres sendromu patogeneğinde yer alan genlerdeki mutasyonlar, Tip I interferonun (IFN) anormal aşırı üretimi ile karakterize olan ortak bir yolda birleşir. Bu nedenle yeni terapötik anti-interferon stratejileri önerilmiştir. Tip I interferonopatilerde semptomları iyileştirmeye yönelik en umut verici tedavi, IFN ile uyarılan genlerin transkripsiyonunu indükleyen JAK moleküllerini bloke eden Janus kinaz (JAK) inhibitörleri olarak düşünülmektedir³.

KAYNAKLAR

- 1- Dell'Isola GB, Dini G, Culpepper KL, et al. Clinical spectrum and currently available treatment of type I interferonopathy Aicardi-Goutières syndrome. *World J Pediatr.* 2023;19(7):635-643. doi:10.1007/s12519-022-00679-2
- 2- Vanderver A, Adang L, Gavazzi F, et al. Janus Kinase Inhibition in the Aicardi-Goutières Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;383(10):986-989. doi:10.1056/NEJMc2001362
- 3- Galli J, Cattalini M, Loi E, et al. Treatment response to Janus kinase inhibitor in a child affected by Aicardi-Goutières syndrome. *Clin Case Rep.* 2023;11(8):e7724. Published 2023 Jul 31. doi:10.1002/ccr3.7724

Lipit Aferezi Ailesel Hiperkolesterolemide Mortalite Üzerine Gerçekten Etkin mi?**Hatice GÜNES¹, Aliye GÜLBAHÇE¹, Funda İPEKTEN^{2,3}, Muzaffer KEKLİK⁴, Fatih KARDAŞ¹**¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kayseri³Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Medikal İnfomatik Bölümü, Adıyaman⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakli Merkezi Bölümü, Kayseri

Giriş: Ailesel hiperkolesterolemi (AH), doğumdan itibaren toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu kolesterolün (LDL) artmasına yol açan kalıtsal metabolik bozukluktur. Aterosklerotik yük, yüksek LDL maruziyetinin derecesine ve süresine bağlıdır. Ağır vakalarda erken teşhis kritik öneme sahiptir ve koroner kalp hastalığı riskini azaltmak için agresif lipit düşürücü tedavilere erken çocukluk döneminde başlanmalıdır. Çocukluk çağındaki ilaçlar yaş sınırlaması dikkate alınarak ezetemib, statinler, reçineler ve PCSK-9 inhibitörlerinden oluşur. Yalnızca az sayıda hasta, sadece ilaç tedavisiyle tedavi hedefine ulaşabilmektedir. Terapötik lipit aferezi (TLA), lipoproteinleri plazmadan seçici olarak uzaklaştıran diğer bir tedavi alternatifidir. TLA'nın erişkinlerde uzun bir geçmişi olmasına karşın pediatri de güvenle uygulanmaktadır. Çalışmayı yapmaktaki amacımız kliniğimizde TLA yapılan hastaların genel özelliklerini, tedavi yanıtları ve klinik son durumlarıyla birlikte değerlendirmektir.

Materyal Metod: Retrospektif ve kesitsel olan çalışmamız için kliniğimizde 2009-2024 yılları arasında TLA alan AH'li hastaların genel demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavileri, son durumları ve tedavi yanıtları hastane bilgi sistemi ve hasta dosyalarından elde edilip analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 13(7K/6E) hastanın median yaşları 20.0(11.5-23.0), tanı yaşları 3(3-7.5)yıl, takip süreleri 14(6-19.5)yıl, TLA başlama yaşları 9(8-11.5)yıl, TLA süreleri 10(3-13)yıl, aferez sıklığı 10(7-10) gün, TLA seans sayıları 360.0(135.0-531.0) idi. Olguların TLA öncesi ve sonrası LDL, total kolesterol seviyeleri anlamlı olarak düşmüştü ($p<0.001$). Koroner iskemik hadise geçiren 6(%46.15) vaka vardı. Olguların 4 (%30.8)'ü kardiyak iskemik nedenlerden ex oldu. Ex olanların yaş ortalamaları 16,5 yıldır. Ex yaşı ile tanı LDL ve aferez süresi arasında anlamlı korelasyon vardı ($r=-1$, $p<0.01$, $r=0.955$, $p=0.045$, sırasıyla). Ex olanlarda aferez süresi 7(3-12,5) yıl, aferez sıklığı 10(7,8-13)gündü, yaşayanlara kıyasla istatistiksel bir fark yoktu.

Sonuç: On beş yıllık takiplerimiz sonucunda AH’li vakalarda medikal tedavi ve aferezin hastaların yaşları gereği bir müddet geç başlanması durumu ve her ne kadar LDL değerlerinde düşüş sağlanabilse de yine de erken yaşta ölümlerin olduğunu gördük. Daha erken yaşlarda henüz ateroskleroz gelişmeden önce başlanacak alternatif tedavilerin gerekli ve hayat kurtarıcı olduğunu düşünmekteyiz.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Gaucher Hastalığı'nda İşitme ve Vestibüler Sistem Etkilenir mi?

Derya Bulut¹, Elvan Onan², Çağlar Eker², Deniz Kor¹, Ezgi Burgaç¹, İrem Kaplan¹, Nazmiye Tüzel Gündüz¹, Neslihan Önenli Mungan¹

¹Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Adana

²Çukurova Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ABD, Adana

Giriş ve Amaç: Gaucher hastalığı, β -glukoserebrosidaz eksikliğine bağlı görülen, nörolojik bulguların varlığına göre 3 formu olan bir lizozomal depo hastalığıdır. Kronik nöronopatik formda (GH-III), okülomotor apraksi başta olmak üzere epilepsi, demans, ataksi, spastisite gibi nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar görülebilir. Yanı sıra GH-III olgularında özellikle görme ve işitme ile ilgili duyuşal bozukluklar da tanımlanmıştır. Non-nöronopatik formda da (GH-I) izlemde nörolojik tutulum gelişen olgular bildirilmektedir. Bu çalışmada, diğer nörolojik tutulumların yanı sıra, GH-I ve GH-III olgularında literatürde çok az bilginin olduğu olası odyovestibüler bozukluklarının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda takip edilen Gaucher hastalığı tanılı 35 hastanın hastalık alt tipi, sosyodemografik özellikleri, nörolojik tutulum bulguları, genotipleri ve odyovestibüler test sonuçları incelendi.

Bulgular: On dokuz hasta kızdı. Hastaların ortalama güncel yaşı $24,1 \pm 14,2$ (min-maks:6-58,1) yıldı. On sekiz hasta GH-I, 17 hasta GH-III tanısı almıştı. Hastaların 27'sinde hem odyometri hem vestibüler testler normaldi. Odyometrik testlerinde işitsel etkilenme olan 8 hastanın birinde hem alçak hem de yüksek frekanslarda, 7'sinde ise sadece 4000-8000 Hz gibi yüksek frekanslarda işitme kaybı olduğu saptandı. İşitme kaybı olan hastaların 4'ünde vestibüler etkilenme de vardı. Bu olguların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma: Literatürde, Gaucher hastalığında nöropsikiyatrik bulguların yanı sıra elektrofizyolojik çalışmalarla işitsel etkilenmenin de olduğu GH-II ve GH-III tanılı olgularda nadir olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ilk kez sadece nöronopatik formda değil, non-nöronopatik formda da odyovestibüler etkilenme olduğu gösterildi. Konuyla ilgili yeterli veri olmadığı için, GH-I tanılı hastalarımızda subklinik nörolojik tutulumlarla ilişki konusunda değerlendirme sürmektedir. Dört olgumuzda vestibüler etkilenme olmadan sadece işitme kaybı saptanması, vestibülokohlear sinir patolojilerinden çok kohlear etkilenmeye işaret etmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar, alt tipten bağımsız olarak Gaucher hastalarında odyovestibüler testlerin hasta izlemindeki önemine dikkat çekmektedir. İlk verilerini sunduğumuz odyovestibüler değerlendirmenin artan hasta sayımızla Gaucher hastalığına yeni bir bakış açısı getireceğini düşünüyoruz.

Tablo-1. İşitme kaybı saptanan olguların klinik, odyometrik ve moleküler bulguları

Olgu	İşitme Kaybı (yüksek/düşük frekans)	Vestibüler etkilenme	Yaş (yıl)	Gaucher Alt Tipi	Patojenik Varyan
12	+/-	+	58,1	1	homozigot p.N409 homozigot p.V499
24	+/+	-	57,4	1	homozigot p.N409 homozigot p.V499
34	+/-	+	26,8	1	birleşik heteroz p.L483P ve p.N409
3	+/-	+	16,6	3	homozigot p.L335
19	+/-	-	44,1	3	homozigot p.L335
20	+/-	-	22	3	homozigot p.S405
28	+/-	-	35,2	3	homozigot p.D448
33	+/-	+	46,1	3	homozigot p.L335

Anahtar kelimeler: Gaucher hastalığı, odyometrik testler, vestibüler testler

Ailesel Şilomikronemi Sendromu: Cerrahpaşa Deneyimi

A.Çiğdem A. Zeybek¹, Sueda Öztürk², Ecenur Derelioğlu², Esmâ Uygur¹, Tanyel Zübarioğlu¹, Ertuğrul Kıyıkım¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Beslenme ve Metabolizma BD, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Giriş: Ailesel şilomikrokronemi sendromu (AŞS), ender görülen, kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Hastalık kanda trigliserid düzeylerinin artmasına ve buna bağlı erüptif ksantomlar, karın ağrısı ve akut pankreatit gelişmesine yol açar. Günümüzde uygulanan ana tedavi yöntemi düşük yağ içeren tıbbi beslenme tedavisi olup, tedavide başarı diyet uyumuna bağlıdır.

Materyal Metod: Kliniğimizde 2003-2024 yılları arasında AŞS tanısı konulan toplam 36 hastanın verileri geriye yönelik incelendi.

Bulgular: 36 hastadan 61,1'i erkek, %38,9'u kadındır. Tanı konulma yaşı ortalama $7,38 \pm 4,85$ (1,33 – 17,33 Yaş) olup %16,66'sına (%) yenidoğan döneminde, %47,22'sine (%) süt çocukluğu döneminde tanı konulmuştu. Aile öyküsünün olması nedeniyle hastanın tetkik edilmesi ve pankreatit yakınmasıyla hastane başvuruları hastaların tanı almasını sağlayan en sık nedenlerdir. 18 hastaya ortalama %21,5 Yağ içeren boşaltma diyeti başlandığı ve bu hastalarda ortalama boşaltma diyeti süresi 7,06 gün olarak belirlendi. Tanı sonrası düzenli izlemi sürdüren 16 hastanın izlem süresi $7,06 \pm 6,63$ (2-30)** idi. İzlem süresince yaşamın ilk 6 ayında ortalama trigliserid düzeyleri 664.0 (105-5540) mg/dL idi. 6 Ay - 1 Yaş Arasında 634(80-5116) mg/dL, 1 - 3 yaş arasında 1027 (98 - 9991) mg/dL olarak belirlendi. Boşaltma diyetleri dışında hastaların ortalama tüketebildikleri toplam yağ %20,64 ve bu yağın MCT oranı %76.32 olarak belirlendi. Trigliserid düzeyi yüksekliğinin en sık nedeni diyet uyumsuzluk olarak belirlendi

Sonuç: Ailesel şilomikronemi düşük yağ içerikli diyet tedavisine hızla yanıt veren bir yağ metabolizması bozukluğu olmakla birlikte uzun dönemde bu diyet uyumda ciddi sorunlar yaşanmakta, bu da başta pankreatit olmak üzere yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açmaktadır.

Akut Flask Paralizi İle Başvuran Tirozinemi Tip I Hastaları**Şebnem Kılıç¹, Meryem Karaca¹, Mehmet Cihan Balcı¹, Gülden Fatma Gökçay¹******Yoğun bakım****¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

GİRİŞ: Tirozinemi tip 1 (omim # 276700), tirozin metabolizmasında otozomal resesif kalıtılan metabolik bir bozukluktur. Fumaril asetoasetat hidrolaz enzim eksikliğinden kaynaklanan ön planda karaciğer, böbrek ve sinir sistemini etkileyen en sık görülen tipidir. Süksinilaseton metaboliti birikimine bağlı porfiriye benzer nöropati atakları görülebilir. Hastalar karın ağrısı, bacak ağrıları ile başlayan akut polinöropati atakları, hipertonsite, kas güçsüzlüğü ve paralizi gibi şikayetlerle başvurabilir. Bu çalışmada akut flask paralizi ile başvuran tirozinemi tip 1 tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulgularının tartışması planlandı.

MATERYAL VE METOT: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde 1990-2023 yılları arasında tirozinemi tip 1 nedeni ile takip edilip akut flask paralizi geçiren hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 4 olgu (3 erkek, 1 kız) dahil edildi. Şikayetlerin gelişme yaşı ortalama 5 yaş idi. Üç hasta ilaca ara verildiği dönemde, bir tanesi ise tanısı konulmadan önce akut flask paralizi ile başvurmuştu. Hastaların başvuru şikayetleri bacak ağrısı, yürümede güçlük, karın ağrısı, beslenememe ve solunum sıkıntısı idi. Ortak fizik muayene bulgularında alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin alınamamış, kas gücü 2-3/5 olarak değerlendirilmişti. İlk sodyum değerleri 124-126 mEq/l olarak tespit edilmişti. Bir hasta ilk başvuru sırasında hiponatremik konvulsiyon geçirmişti. İlk izlemleri yoğun bakımda yapılmıştı. Solunum desteği olarak hastaların ikisi entübe edilmiş, 1 hasta rezervuarlı maske ile oksijen, 1 hasta noninvaziv ventilasyon desteği almıştı. Nitisinon başlanması sonrası bulgular haftalar içerisinde düzeldi. Tanısı postmortem konan bir hastaya bu tedavi uygulanamamış ve hasta yoğun bakımda kaybedilmişti.



SONUÇ: Akut flask paralizi ve hiponatremi etyolojinde tirozinemi tip 1' in rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır. Böyle olgularda ayırıcı tanı hızlıca yapılmalı, tirozinemi tip 1 tanısı alan olgulara nitisinon tedavisi acilen başlanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: tirozinemi tip 1, akut flask paralizi, hiponatremi, süksinilaseton

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Karaciğer Yetersizliği Kliniği İle Prezente Olan Glikojen Depo Tip IXa Da Yüksek Yağlı Diyet Deneyimi

Hanim Şeyma Topuz¹ Elif Çoban¹ Merve Aslantaş¹ Bilge Noyan¹ Hasan Önal¹

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Glikojen Depo tip IX (GSD IX) fosforilaz kinaz enzim eksikliği nedeniyle oluşan en sık görülen glikojen depo hastalığıdır(GSD). Tüm GSD lerin %25 ini oluşturur.

Diğer GSD'ler ile karşılaştırıldığında tip IXa semptomları genellikle hafiftir, bir çok hasta semptomsuzdur. Hipoglisemi belirgin değildir. Çünkü glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonu sağlamdır ve normal kan glukoz konsantrasyonları genellikle korunur. Hipoglisemi mevcut olduğunda, ketozis açlık koşullarıyla ilişkilendirilir.

Acil servise 52 günlükken başvuran erkek hastanın laktat düzeyi 18,2 $\mu\text{mol/L}$ ve dirençli hipoglisemi ile yoğun bakım ünitesine yatırılmış, 6,5 mg/kg/dk glukoz hızında mayı başlanmıştır. karaciğer yetersizliği tespit edilen hasta, formula mama ile beslenmiş, laktatları 9-13 arasında seyretmiştir. Hasta kliniğimize mitokondriopati ön tanısı ile gönderilmiştir.

Beyin MR ında korpus kallozum agenezisi, bilateral kortikospinal traktus boyunca T2A hiperintensite ve difüzyon kısıtlaması olan hastanın; plazma aminoasitlerinde alanin:727 $\mu\text{mol/L}$, metiyonin 549 $\mu\text{mol/L}$, tirozin 296,9 $\mu\text{mol/L}$, koagülasyon PT/sn:22,7 PT/INR:2,4 APTT: 61,4 sn, total bilirubin: 8,47 mg/dL, direk bilirubin 59 mg/dL, ALT:374U/L, AST:320 U/L saptandı. Oral alımının zayıf olması ve hipoglisemilerinin devam etmesi üzerine nazogastrik sonda ile yarı elementel mama başlandı ve hipoglisemileri görülmesi üzerine ketojenik ve laktozsuz mama kullanılarak %60 yağ içeriğine sahip mama karışımı sürekli infüzyon ile verildi. Laktatları 4-6 $\mu\text{mol/L}$ seyreti ve hipoglisemi gözlenmedi. Yüksek yağlı beslenme ile 16 haftada laboratuvar parametrelerinde belirgin düzelme kaydedildi.

Genetik analizinde PHKA2 geninde hemizigot varyant saptandıktan sonra diyetle ketojenik mama yerine %60 yağ (%31 MCT) ve 110 kkal/kg enerji içeren diyet verildi. İshal, kusma ve hipoglisemileri görülmeyen hasta 3 saatte 1 serbest akış beslenme ile taburcu edildi.

GSD IXa da Karaciğer disfonksiyonu ve siroz erken çocukluk döneminde nadiren görülebilir. Literatürde erken başlangıçlı mitokondriopatiyi taklit eden karaciğer yetersizliği tablosunda başvuran olgu bildirilmemiştir. Ayrıca klasik GSD tedavisinde uygulanan diyet modelleri yerine yüksek yağlı, laktozsuz formula ve MCT içeren bir diyet tedavisi normogliseminin sağlamak ve trigliseritleri normal aralıkta tutmak için alternatif bir tedavi seçeneği olarak klinik fayda sağlamıştır.

Tablo 1. Yüksek yağlı beslenme ile laboratuvar parametrelerindeki iyileşme

tarih	alanin <u>μmol/L</u>	metiyonin <u>μmol/L</u>	tirozin <u>μmol/L</u>	total bilirubin mg/dL	direk bilirubin mg/dL	INR mg/dL	AST U/L	ALT U/L	trigliserit mg/dL
1. hafta	727	549	296	10,7	5,59	2,4	320	374	183
3. hafta	786	834	159	9,49	7,86	1,4	554	446	
4. hafta	581	561	170	5,45	4,54	1,3	309	265	
6. hafta	427	296	118	2,24	1,71	1,5	152	140	
8. hafta	767	249	113	0,6	1,59	1,2	137	138	
13. hafta	765	135	87	0,54	0,35	1,3	161	120	
16. hafta	440	64	73	0,9	0,35	1,4	139	108	91

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Mps Hastalarında Kas-İskelet Bulgularının Ve Fonksiyonelliğin Değerlendirilmesi

Emine Genç¹, Emel Yılmaz Gümüş¹, Enver Yaya¹, Müge Etik¹, Canan Bilekyiğit Kurt², Mehmet Mehdi Deveci², Evrim Karadağ Saygı², Sebile Kılavuz¹, Burcu Öztürk Hişmi¹

¹Marmara Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

Mukopolisakkaridozlar(MPS) birçok organ ve sistemi etkilemekle beraber iskelet deformiteleri ve eklem anormalliklerinin ön planda olduğu, glikozaminglikan(GAG) birikimiyle seyreden lizozomal depo bozukluklarıdır. Eksik enzime göre klinikleri de farklılık gösteren 7 MPS alt tipi bulunmaktadır. Enzim replasman tedavileri (ERT) ve hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) gibi küratif olmayan tedavi seçenekleri vardır. Kas-iskelet bulguları MPS hastalarında baskın bulgulardır, ancak kas-iskelet bulgularının objektif ve eksiksiz değerlendirilebilmeleri açısından MPS hastalarında kullanıma uygun, pratik değerlendirme araçları konusunda eksiklik vardır. MPS hastalarının kas-iskelet bulgularını PGALS(Pediatric Gait Ambulation Limb Scale) kullanarak ve fonksiyonelliklerini Pediatric Sonuç Veri Toplama Aracı(PODCI) kullanarak inceledik; bu araçların MPS pratiğinde kullanılabilirliğini ve hastalarımızın kas-iskelet bulgularını değerlendirdik.

Çalışmaya 29'u erkek, 6'sı kadın toplam 35 MPS hastası dahil edildi. MPS Tip-4(n=13), MPS Tip-6(n=10), MPS Tip-3(n=6), MPS Tip-1(n=4) ve MPS Tip-2(n=2) hastaları arasında testin yapıldığı yaşlar farklılık gösteriyordu.(Tablo 1).

PGALS verilerine göre; hastaların %67'sinde ağrı/sertlik bulunurken, bunların %82 si bağımsız olarak giyinemiyor, %79'u merdivenlerde zorluk yaşıyordu. Yürüyüş görünümü, yürüyüş hareketi, kol-bacak görünümü ve bacak hareketi tüm MPS Tip-4 hastalarında anormaldi(%100). MPS Tip-6 hastalarında kalça iç rotasyonu(%69) ve fleksiyonu(%69) en çok etkilenen eklem hareketiydi. Temporomandibuler eklem anormallikleri hastaların %68inde varken, MPS Tip-2'de %100 ve MPS Tip-3'te %83 oranında mevcuttu(Tablo2).

PODCI verilerine göre; Global Fonksiyonellik Puanı(GFS) ortalaması 59,6(31-97), Mutluluk ölçeği ortalaması 62(0-100), Ağrı-Rahatlık ölçeği ortalaması 54,9(7-100), Fiziksel Fonksiyonellik ölçeği ortalaması 50,4(10-100), Transfer Hareketliliği ortalaması ise 67,5(20-100) idi. Ölçek alt tipler arasında korelasyon bulunamamıştır(Tablo3). MPS alt tiplerinin ölçek ortalamaları arasında da fark bulunamamıştır(Tablo4).

Kas-iskelet sistemi, hem hastaların ve ailelerinin fonksiyonelliğini ve yaşam kalitesini belirlemede hem de rehabilitasyon ile desteklenebilen bir alan olması nedeniyle çok

önemlidir. Bu nedenle metabolizma pratiğinde kas-iskelet sisteminin düzenli ve sistematik değerlendirilmesi önemlidir. PGALS, sistematik kas-iskelet değerlendirmesi için herhangi bir eklem ya da hareketi atlamamak adına hekime pratik bir kontrol listesi sağlayabilir. PODCI ise puanlanabilir bir değerlendirme aracı olması nedeniyle progresyon ve tedavi etkinliği değerlendirmesinde objektif veriler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: PODCI,PGALS,MPS, KAS-İSKELET,EKLEM,YAŞAM KALİTESİ

Referanslar

1. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford). 2011;50 Suppl 5:v4–v12.
2. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. 2001;8:3421–3452.
3. Lavery C, Hendriksz C. Mortality in patients with Morquio syndrome A. JIMD Rep. 2015;15:59–66.
4. Jones SA, Almásy Z, Beck M, Burt K, Clarke JT, Giugliani R, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II - a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). J Inherit Metab Dis. 2009;32:534–43.
5. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leão-Teles E, Wraith JE, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)-10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. Am J Med Genet A. 2014;164A:1953–64.

Kalıtsal Metabolik Hastalığı Olan Çocuk Ve Ergenlerde Tetanoz-Difteri ve Boğmaca Serolojisi ve Aşılama Durumu

Gonca KILIÇ YILDIRIM¹, Meltem Dinleyici², Ömer KILIÇ³, Ener Çağrı DİNLEYİCİ⁴

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

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

³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

⁴ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Giriş: Kalıtsal metabolik hastalığı (KMH) olan çocuklar genellikle bakım gerektiren ve enfeksiyon hastalıkları için duyarlı hasta grupları arasında yer almaktadır. Bu çocuklar aşı ile engellenebilir hastalıkların birçoğu için sağlıklı çocuklar ile aynı risk grubunda olmakla birlikte, bu çocuklarda hastalıkların morbiditesi ve mortalitesi yüksek olabilmektedir. KMH olan çocuklarda aşılama durumu, ilişkili faktörler, serolojik göstergeler ve aşı güvenliğine ilişkin bilgiler ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Hastaların aşılama durumlarının ve serolojik durumun belirlenmesi, eksik aşılamanın tamamlanması hem hasta için hem de toplum için faydalı olacaktır. Çalışmamızda KMH olan 169 çocukta aşılama durumunun değerlendirilmesi, serolojik testler ile aşı ile engellenebilir hastalıklar açısından risk varlığının saptanması ve aşı yapılmayan olgularda etkili faktörlerin belirlenmesi; yaşa uygun aşılama kapsamının yanı sıra tetanoz, difteri ve boğmaca için serolojik testlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya 01.01.2022-01.06.2022 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 6 ay-18 yaşları arasında genetik olarak KMH tanısı doğrulanmış hastalar dahil edildi. *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani* ve *Bordetella pertussis*'e karşı antikorlar ELISA ile incelendi.

Bulgular: 169 KMH olan hastalarımızın 88'i kız ve 81'i erkek, yaşları 6 ile 240 ay arasında idi. Tanılar arasında; aminoasit metabolizması bozuklukları (Hiperfenilalaninemi=18, fenilketonüri=29, tirozinemi tip-1=1, non-ketotik hiperglisinemi=1, homosistinüri=3), biotinidaz eksikliği=51, organik asidemi=5, üre siklus defekti= 1, lizozomal depo hastalıkları (mukopolisakkaridozlar=8, Fabry hastalığı=1, Gaucher hastalığı=2, sistinozis=1), mitokondriyal hastalıklar=3, karbonhidrat metabolizması bozuklukları (klasik

galaktozemi=3, glikojen depo hastalıkları=2), kistik fibrozis=21, kobalamin E defekti=2, lipoprotein lipaz eksikliği=2, zelweger=1, hiperoksalüri tip 1=1, primer hipomagnezemi=2, infantil hipofosfazemi=1 ve hipobetalipoproteinemi=4 vardı. Ulusal Aşılama Programına göre tüm çocukların %94'ü yaşa uygun aşılanmıştı. 10 çocuk (%6) aşı yaptırmamıştı; iki çocuğun ebeveynleri çocuklarını aşılamayı reddetmişti. Çalışılanların tümünde antikor seviyeleri pozitif. 15 çocuğun (%8,8) C.diphtheriae'ye karşı antikoru yok/düşüktü, bunlardan ikisi aşı reddi, 10 çocuğa ise 5 doz difteri içeren aşı yapılmıştı. Tüm deneklerin %91,7'sinde C.tetani'ye karşı koruyucu antikor düzeyleri vardı. KMH'lı 169 çocukta boğmaca enfeksiyonu analizinde, çocukların %33,7'sinde antikor titrelerinin boğmaca enfeksiyonunu önlemek için gerekenden düşük olduğu ve hastaların %11,8'inde değerlerin akut boğmaca enfeksiyonunu düşündüğü görüldü. Çocukların yaklaşık %34'ü boğmacaya duyarlıydı ve bazılarının yakın zamanda akut enfeksiyon öyküsü vardı.

Sonuç: Tüm bu verilere dayanarak, KMH'lı bebeklerin, büyüdükçe boğmacaya karşı sağlıklı çocuklarla benzer risklere sahip olduğu ve boğmaca, tetanoz içeren bir Tdap aşısı gibi boğmaca enfeksiyonuna yönelik aşılamada stratejilerinde de dikkate alınması gerekir. Aşı tereddütü/reddi dünya çapında yeni ortaya çıkan bir sorun olduğundan KMH'lı çocukları takip eden hekimlerin aynı zamanda hastalarının aşı durumunu da düzenli olarak takip etmeleri gerekmektedir. Metabolik durumlarını kötüleştirme riski olmaksızın aşı ile önlenebilir hastalıklardan korunmaları için farklı KMH tiplerine sahip çocuklarda aşılamada önemlidir.

Mukopolisakkaridoz Hastalarında Osteoporoz Varlığına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Ayça Burcu KAHRAMAN¹, Rukiye UYANIK²

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

²Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Mukopolisakkaridozlar, glikozaminoglikanları parçalamak için gerekli lizozomal enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu kalıtsal, ilerleyici, multi sistem tutulumu yapan hastalıklardır. Mukopolisakkaridoz hastalarında iskelet sistemi etkilenen birçok organ sisteminden biri olup, kemik sağlığı üzerinde ciddi etkilere yol açabilir. Bu hastalarda, eklem ve kemik ağrılarından dolayı fiziksel aktivitenin azalması, kalp ve solunum sisteminin tutulmasına bağlı sınırlı efor kapasitesi, yeteriz beslenme ve güneş ışığı sonucunda kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olur. Bu nedenle mukopolisakkaridoz hastalarının izleminde kemik mineral dansitesi kontrolünün yapılması gerekir (1-2). Çalışmamızda MPS hastalarımızda osteoporoz sıklığını ve etki eden faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: MPS tanısı ile takip edilip kemik mineral dansitometresi ile değerlendirilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların Haziran 2023-Mart 2024 tarihleri arasında çekilmiş olan, Dual enerjili X-ray absorbsiometre (DEXA) ile lomber vertebra kemik mineral dansitesi (KMD,g/cm²) ile ölçümü yapıldı. Yaşa göre Z skoru ve boy Z skoruna göre düzeltilmiş Z skoru (HAZ) hesaplandı. Hastaların demografik bilgileri, vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalıkları, ekokardiyografi bulguları, geçirdiği ameliyatlar, enzim düzeyleri, genetik sonuçları, vitamin D, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda, lomber bölgede -2,0 veya daha düşük bir Z-skoru “osteoporoz”, -2,0- (-1) arası “Osteopeni”, -1’in üzerinde bir Z-skoru “normal kemik mineral yoğunluğu” olarak tanımlandı.

Bulgular: Mukopolisakkaridoz Tip I, II, 3A, 3C, IVA,VII tanılarıyla takipli 22 hastadan DEXA ile kemik mineral dansitometrisi olan 18 hasta çalışmaya dahil edildi. On sekiz hastanın tanısal dağılımı; MPS tip IV (n=7), MPS VII (n=3), MPS II (n=3), MPS I (n=5) olarak cinsiyet özellikleri; %61,1 (n=11) erkek, %38,9’u (n=7) kız , yaş median 11,5 yıl (4-20) olarak kaydedildi. Antropometrik ölçümleri; boy ortanca 108 cm (90-156), boy SDS ortanca -3,3 (-0,46, -12,3), VKİ ortanca 17,6 (14,8-26,7) olarak kaydedildi. MPS tip I ve tip VI tanılı iki hasta “fazla kilolu” olarak değerlendirildi. MPS VI tanısı ile izlenen göçmen olması nedeniyle enzim replasman tedavisi (ERT) alamayan bir hasta haricinde tüm hastalar

ERT almaktaydı. ERT başlanma yaşı ortanca 5 yıl (1-18), ERT alma süresi ortanca 2 yıl (0-10) saptandı. Laboratuvar bulgularında; D vitamini düzeyi ortanca 11,9 ng/ml (3-37) olup sadece iki hastanın 20 ng/ml üzerindeydi. Kalsiyum ortalama 9.4 mg/dl (± 0.3), fosfor ortalama 5 mg/dl (± 0.4), alkalen fosfataz ortanca 161 U/L (99-218) düzeyleri normal aralıklarda saptandı. *GALNS*, *ARSB*, *IDS*, *IDUA* genlerinde saptanan varyantların özellikleri %55,5 missense (n=10), %16.7 nonsense (n=3), %22 frameshift (n=4), intragenik delesyon %5,6 (n=1) şeklindeydi. Hastaların %59,1 (n=13) erken başlangıçlı ağır form, %22,7'si (n=5) geç başlangıçlı hafif formda idi. İki hastada ortopedik cerrahi öyküsü, 3 hastanın işitme cihazı, 15 hastanın kardiyak problemi (aort, mitral yetmezlik, mitral kapak prolapsus, mitral stenoz, hipertrofik kardiyomiyopati, PFO, sekundum ASD) vardı. Hastalarımızın hiçbirinde kırık öyküsü yoktu. Yaşa göre lomber bölge kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesinde KMD'si 0,45 g/cm² (0,27-0,64). On hastanın KMD z-skoru -2'nin altındaydı. KMD Z-skor ortanca -2,5 idi [(-6,3)- (+1,0)]. Boy Z skoruna göre düzeltilmiş (HAZ) kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesinde ortanca -0,58 [(-2,64) - (-0,92)]. MPS I tanısı ile takip edilen 20 yaşındaki bir hastanın HAZ skoru -2,64 olup, beş hastanın (%27,7) HAZ skoru -1 ve -2 arasında osteopenik, 12 hastanın (%66,8) Z skoru normal değerlendirildi. Yedi MPS IV hastasının enzim düzeyi ile HAZ skoru arasında korelasyon ilişkisine bakıldı. Spearman analizine göre; (p=0,45, R=-0,33) anlamlı korelasyon yoktu. ERT alan 17 hastanın, ERT süresi ile HAZ skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p=0,47, R=-0,18). VKİ ve HAZ skoru arasında da anlamlı korelasyon yoktu (p=0,37, R=-0,22). MPS tiplerine göre HAZ skoru arasında Kruskal Wallis analizine göre anlamlı fark saptanmadı (p=0,22). ERT almayan altı yaşındaki MPS VI tanılı 1 hastanın da HAZ skoru 1,0 olup normal olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Mukopolisakkaridoz, glikozaminoglikan birikimi ile giden iskelet sistemi ve visseral tutulum ile seyreden, yaşa bağlı olarak morbidite ve mortalitenin arttığı ilerleyici bir lizozomal depo hastalığıdır. Kemik ve eklem ağrılarından kaynaklanan fiziksel kısıtlılık, kalp ve solunum sisteminin tutulumu sonucunda azalan efor kapasitesi kemik sağlığını etkileyebilmektedir. Mukopolisakkaridoz hastalarında kemik sağlığının, osteoporoz sıklığının değerlendirilmesi önemlidir. Daha önce literatüre bakıldığında kemik sağlığı değerlendirmesinde, MPS hastalarında ağır boy kısalığı söz konusu olduğundan, HAZ kullanılmasının daha doğru sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Kor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (n=45) HAZ skoruna göre bakıldığında bu oran %60'dan %2,2'ye gerilediği, Lin ve arkadaşlarını yaptığı (n=26) bu oranın %69'dan %15'e gerilediği rapor edilmiştir (3-4). Bizim çalışmamızda da bu oranın %55'ten %5,5'a gerilediğini gözlemledik. Boya göre

düzeltilmiş Z skoruna bakmak, gereksiz antirezorptif (bifosfanat gibi) tedavilerin verilmesini önleyebilir ve hastalığın doğru bir şekilde değerlendirilmesine ve tedavi planının belirlenmesine yardımcı olabilir.

Genetik analizler, MPS hastalarında çeşitli gen mutasyonlarının saptandığını ortaya koymuştur. Ancak mukopolisakkaridoz hastalarında genotip ve fenotip ilişkisi net değildir. Enzim replasman tedavisinin iskelet sistemine etkisi olmadığı, kardiyak sistem ve solunum sistemine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla enzim replasman tedavisi alan hastalarda fiziksel kısıtlılığı yaratan durumların etkisi azaldığı ve efor kapasitesi arttığı için kemik sağlığı üzerine de dolaylı yoldan olumlu etkisi olabileceği hipotezi ile çalışmamızda daha önce literatürde bildirilmemiş olan enzim düzeyi, enzim replasman tedavisi süresi ve osteoporoz arasında ilişkiye bakıldığında da farklılık gözlemlenmedi. Ancak, genotip, fenotip ve enzim düzeyi ile kemik sağlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için daha geniş ölçekli ve uzun vadeli çalışmaların yapılması, elde edilen bulguların doğrulanması ve klinik uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kemik Mineral Dansitesi, Mukopolisakkaridoz, Osteoporoz

- 1-Hendriksz, C. J., Harmatz, P., Beck, M., Jones, S., Wood, T., Lachman, R., ... & Tomatsu, S. (2013). Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Molecular genetics and metabolism*, 110(1-2), 54-64.
- 2- Yılmaz Yıldız, H. Serap Sivri. (2016). Mukopolisakkaridozlarda ortopedik sorunlar. *TOTBİD Dergisi* 15:303–310.
- 3- Kor, D., Bulut, F. D., Kılavuz, S., Şeker Yılmaz, B., Köşeci, B., Kara, E., Kaya, Ö., Başaran, S., Seydaoğlu, G., & Önenli Mungan, N. Evaluation of bone health in patients with mucopolysaccharidosis. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2022;40(3): 498–507.
- 4- Lin, H. Y., Shih, S. C., Chuang, C. K., Chen, M. R., Niu, D. M., & Lin, S. P. Assessment of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013; 8:71.

Primer Nörotransmitter Metabolizması Bozukluğu Olan 12 Vaka: Tek Merkez Deneyimi

¹Serpil DİNÇER, ¹Ayşenur ENGİN ERDAL, ¹Aynur KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ,
¹Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ, ¹Ümmühan ÖNCÜL, ¹Çiğdem Seher KASAPKARA
¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara

Giriş:

Primer nörotransmitter metabolizma bozuklukları, nörotransmitter oluşumu, yıkımı ya da taşınması sırasındaki anormallikler sonucu gelişen oldukça geniş bir nörometabolik hastalık grubudur. Günümüzde primer nörotransmitter metabolizması bozuklukları tanı yöntemlerinin artması, tedavi ve palyatif bakım hizmetlerinin gelişmesiyle beraber daha çok adından söz ettirmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde primer nörotransmitter bozukluğu tanısıyla takip ettiğimiz on iki vakadan bahsedilecektir.

Materyal Metod:

Çalışmamıza, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne son beş yılda şüpheli klinik bulgular ile başvurarak tanı alan veya başka merkezden takibimize giren ve kontrollerine düzenli olarak gelen 12 olgu dahil edilmiştir. Vakaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş, demografik, laboratuvar ve genetik analizleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Olgular:

Çalışmaya dört dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliği, iki 6-piruvil-tetrahidrobiyopterin sentaz (PTPS) eksikliği, iki aromatik aminoasit dekarboksilaz (AADC) eksikliği, birer sepiapterin redüktaz (SR) eksikliği, pridoksin 5'-fosfat oksidaz (PNPO) eksikliği, N-metil-D-aspartat reseptör 2A (NMDAR2A) eksikliği ve pridoksin bağımlı epilepsi (ALDH7A1) vakaları dahil edilmiştir. PTPS ve DHPR eksikliği olan vakalar klasik fenilketonüri ön tanılarıyla takip edilirken kliniğine mikrosefali ve nöromotor gelişim geriliğinin eklenmesi üzerine ileri tetkik edilmiş ve tanı almışlardır. Bir PTPS vakası altı yaşından itibaren Parkinson hastalığı tanısıyla takip edilirken metabolik tetkiklerinde hiperfenilalaninemi saptanması üzerine BH4 metabolizması bozukluklarından şüphelenilmiş ve 17 yaşında tanı almıştır. PNPO, AADC, NMDAR2A ve ALDH7A1 eksikliği olan vakalar yenidoğan veya infantil dönemde gelişen dirençli epilepsi nedeniyle kliniğimize danışılmıştır. Bu vakalarda okulojirik krizlerin gözlenmesi, EEG'de burst supresyon görülmesi, çoklu antiepileptik ve ketojenik diyetle rağmen tedavi yanıtının olmaması veya

tedavide pridoksin yanıtının gözlenmesi tanıda yol gösterici olmuştur. SR eksikliği olan vakada ise ataksi, distoni ve dizartri bulgularına ek olarak sabah alınan kan prolaktin düzeyinin yüksek olması ve L-Dopa tedavisine yanıt alınması primer nörotransmitter metabolizma bozukluğu tanısına yönlendirmiştir.

Sonuç:

Bu çalışmada, tek merkezde primer nörotransmitter bozuklukları tanısıyla izlenen büyük bir hasta grubunun klinik ve genetik özellikleri incelenmiştir. Gelişme geriliği, hareket bozuklukları, otonom disfonksiyon, tonus değişiklikleri, dirençli epilepsi ve nöroregresyon bulgularının görüldüğü geniş klinik bulgularla başvuran vakalarda bizi tanıya götüren bulgulara dikkat çekilmek istenmiş ve hastalık grubunun farkındalığını artırmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Primer nörotransmitter defekti, DHPR, Sepiapterin redüktaz eksikliği (SR), PTPS, AADC, PNPO

Süksinik Semialdehit Dehidrogenaz Eksikliğinde Klinik, Radyolojik ve Moleküler Bulgular: Tek Merkez Deneyimi

Dilek GÜNEŞ¹, Gülden Fatma GÖKÇAY²

¹ İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Nadir Hastalıklar Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Giriş: Süksinik semialdehit dehidrogenaz(SSADH) eksikliği(OMIM#271980) ALDH5A1 genindeki mutasyondan kaynaklanan otozomal resesif geçişli nadir bir doğumsal metabolik hastalıktır. Hastalar nonspesifik ve değişken nörolojik bulgularla başvurabildiğinden tanı atlanabilmektedir. Bu çalışmada hastalıkla ilgili farkındalığı arttırabilmek amacıyla SSADH eksikliği tanısıyla takip ettiğimiz olguların klinik, radyolojik ve moleküler bulgularının sunulması planlanmıştır.

Materyal ve Metot: Hastalara ait veriler dosyalarındaki bilgiler doğrultusunda retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya altı aileden sekiz olgu dahil edildi (K:E:1/1). Ortalama yaşları 11,08±9,2 yıl, şikayetlerin başlama yaşı 3,6 ay (aralık:0-12), tanı yaşları ise 8,18±8,64 yıl (aralık:0,25-27,16) idi. Yedi olgunun anne-babası arasında akraba evliliği vardı. Antenatal ve perinatal öykülerinde özellik yoktu. Başvuru şikayetleri nöromotor gelişim geriliği (n:7), gevşeklik (n:4), nöbet geçirme (n:2), anlamsız hareketler ve ismine tepkisizlik (n:1) idi. Bir olgu biyotinidaz eksikliği tanısı ile takipliydi. Olguların yarısında (n:4) derin tendon refleksleri hipoaktif/alınamıyor idi. Tüm olgularda belirgin konuşma geriliği ve idrarda 4-hidroksibütirik asit atılımı vardı. Bir olgu biyotinidaz eksikliği tanısı nedeniyle bakılan idrar organik asit analizi ile tanı almıştı. Yedi olgudan beşinin kranial MR'ı normaldi. Bir olguda tanı anında bilateral globus palliduslarda hiperintens tutulum vardı. Bir olguda ise ilk kranial MR normalken izlemde bilateral globus palliduslarda ve posterior periventriküler bölgede tutulum saptandı. Bu olgunun ilk idrar analizinde 4-hidroksibütirik asit çalışılmamıştı. Tüm ekzom analizi de normal olarak sonuçlanmıştı. Ancak idrarda 4-hidroksibütirik asit çalışıldığında atılım saptandı, ALDH5A1 geni tekrar analiz edildi ve homozigot mutasyon saptandı. Son vizitlerinde üç olgu epilepsi nedeni ile tedavi almaktaydı. Moleküler analizi olan yedi olguda ALDH5A1 geninde homozigot mutasyon saptanmıştı.

Sonuç: SSADH eksikliği idrar organik asit analizinde 4-hidroksibütirik asit varlığı ve kranial MR'da globus palliduslarda tutulum olması durumunda kolayca akla gelebilecek bir hastalıktır. Ancak klinik bulguların nonspesifik olması, tüm laboratuvarlarda 4-



hidroksibütirik asit analizinin çalışılmıyor olması ve kranial görüntülemenin normal olabilmesi dolayısı ile bu nadir hastalık atlanabilmektedir. Belirgin konuşma geriliğinin eşlik ettiği nöromotor geriliği olan olgularda kranial görüntüleme normal olsa bile idrarda 4-hidroksibütirik asit analizi tanı için önemlidir.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Lizinürik Protein İntoleransı Tanılı Olgularımızın Klinik ve İzlem Bulguları

Sakina Mammadova¹, Havva Yazıcı¹, Fehime Erdem Karapınar¹, Ayşe Yüksel Yanbolu¹, Sedef Alpdoğan¹, Yasemin Atik Altınok¹, Ebru Canda¹, Sema Kalkan Uçar¹, Sara Habif², Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Giriş: Lizinürik protein intoleransı (LPI), y(+)LAT1 protein kodlayan *SLC7A7* geninde mutasyon sonucu oluşan intestinal ve renal tubuler hücrelerde katyonik aminoasit (lizin, arjinin, ornitin) transportunun bozulduğu doğumsal metabolik hastalıktır.. Hepatosplenomegali, hematolojik bozukluklar, nörolojik, pulmoner, renal tutulum ve hiperamonyemi temel klinik bulgularındandır. LPI tanısı alan hastalar klinik ve laboratuvar özellikleri ile sunulmuştur.

Materyal ve Metod: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde LPI tanısı ile izlenen hastaların klinik, laboratuvar incelemeleri ve izlem bulguları retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 10 hasta alındı. Erkek/kadın oranı 8/2 idi. Hastalardan 9'unda (%90) akraba evliliği öyküsü vardı. Bulguların ortaya çıkış yaşı median değeri 12 ay (4-156 ay), tanı yaşı ortalama 9 ± 5.8 yıl (3-21 yıl) idi. Olguların 9'unda (%90) organomegali, 9'unda (%90) osteoporoz, 8'inde (%80) beslenme bozukluğu, 7'inde (%70) büyüme geriliği, 6'ında (%60) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, 5'inde (%50) Hemofagositik lenfositosis (HLH) bulguları mevcuttu. İki hastada (%20) diyare öyküsü, bir hastada (%10) renal tutulum, bir hastada (%10) zihinsel yetersizlik ve bir hastada (%10) psikiyatrik sorunlar saptandı. Bir hastada tanı anı hiperamonyemi ($490 \mu\text{mol/L}$) mevcuttu. İzlemde toplam 4 hastada amonyak yüksekliği ($107-490 \mu\text{mol/L}$) görüldü. Hastaların tümünde idrarda yüksek lizin atılımı saptandı. İdrar lizin median değeri $3288 \text{ mmol/mol krea}$ ($2590-100070 \text{ mmol/mol krea}$) idi. Tanı anında Laktat Dehidrogenaz (LDH) median değeri 913 U/L ($410-3022 \text{ U/L}$), Ferritin median değeri $1710 \mu\text{g/L}$ ($739-9045 \mu\text{g/L}$) idi. Hastaların tümü düşük protein diyet ve L sitrullin tedavisi almakta idi. Bir hasta hiperamonyemiye yönelik rutin olarak Na fenilbutirat, Na benzoate, L- karnitin ve Arjinin tedavisi almakta idi. Hastaların biri izlemde eks oldu. Exitus nedeni trafik kazası idi.

Sonuç: LPI ağır ve çoklu organ tutulumu nedeniyle multisistemik bir hastalıktır. Bu nedenle multidisipliner olarak izlenmelidir. Akut hiperamonyemi ataklarında LPI unutulmamalıdır. Visseral organ tutulumu, kemik ve kemik iliği, akciğer, renal ve immunolojik komplikasyonlar açısından takip edilmelidir.



Anahtar Kelimeler: Lizinürik Protein İntoleransı, Hiperamonyemi, Osteoporoz, Hemofagositik lenfhistiositoz

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Arjinaz eksikliği tanısı ile izlenen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Zümrüt Arslan Gülten¹, Sevil Dorum², Seda Güneş³, Özlem Ünal Uzun⁴, Nafiye Emel Çakar⁵, Ayça Burcu Kahraman⁶, Melike Ersoy Olbak⁷, Meral İster⁴, Pelin Teke Kısa⁸, Özge Kamer Karalar Pekuz⁸, Nur Arslan⁸

¹S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

²S.B.Ü. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü, Bursa, Türkiye

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Kliniği, Kocaeli, Türkiye

⁵İstanbul S.B.Ü. Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

⁶Konya Şehir Hastanesi, Konya, Türkiye

⁷Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç

Arjinaz eksikliği, *ARG1* genindeki patojenik varyantların neden olduğu otozomal resesif geçişli bir üre döngüsü bozukluğudur. Üre döngüsünün diğer bozukluklarından farklı olarak hiperammonemi belirgin değildir (1). Hastalığın görülme oranı 1/350.000 ile 1/1.000.000 arasında olduğu tahmin ediliyor (2). Genellikle nörolojik tutulumla birlikte geç başlangıçlıdır (2-4 yaş arası) (3). Hastalığın ana klinik bulguları nörogelişimsel gecikme, spastik paraparezi, nöbet ve karaciğer tutulumudur. Tanı ve tedavi gecikirse geri dönüşümsüz nörolojik hasarlar meydana gelebilir (4). Uzun vadede hastalarda karaciğer tutulumuna bağlı olarak karaciğer sirozu, fibrozisi ve hepatosellüler karsinom gelişebilir (5). Hastalığın tanısı kan amino asit analizinde arjinin düzeyindeki yüksekliğin belirlenmesiyle kesin tanı da genetik analiz ile konur. Arjinaz eksikliği tanısıyla farklı merkezlerde izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri, beyin MRG bulguları ve genetik mutasyonları geriye dönük olarak hasta dosyalarından değerlendirildi.

Bulgular

Farklı 18 aileden toplam 22 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 14'ü (%64) erkek, 8'i (%36) kız idi. Bütün hastaların anne-babası arasında akraba evliliği mevcuttu. Hastaların güncel yaş ortalamaları $97,5 \pm 68$ ay (20-264 ay). Semptomların başlama yaşı ortalama 29,4 ay (1-144 ay). Hastalarımızın ilk doktora başvuru yaşları ortalama 51 ay (1-216 ay) dı. Aile

taraması ile tanı alan 4 hasta mevcuttu. Diğer 16 hasta erken çocukluk döneminde gelişimsel gecikme (yürüme ve konuşmada gecikme, parmak ucunda yürüme) şikayeti ile 2 hasta da nöbet şikayeti ile tanı almıştı. Fizik muayene bulgularında 6 hastada (%27) mikrosefali mevcuttu. Yedi (%31) hastada nöbet mevcuttu, EEG'lerinde jeneralize epileptiform aktivite vardı ve antikonvulzan tedavi alıyorlardı. Neonatal hiperamonemi ile başvuran hasta yoktu. Hastaların motor kapasiteleri sorgulandığında aile taraması ile erken tanı alan hastaların yürüme yaşı, paterni yaşına uygun ve merdiven çıkıyorlardı. Nörogörüntüleme bulguları 2 hastada serebral ve serebellar atrofi, 1 hastada frontotemporal atrofi, bilateral bazal ganglionlarda hafif hiperintens görünüm, ince korpus kallosum, 1 hastada her iki hemisferde ekstra aksiyal BOS mesafesi artmıştı, 1 hastada da lateral ventriküllerde sol lehine minimal varyasyonel görünüm izlenmektedir. Takip sırasında metabolik dekompanzasyon ile gelen 2 hasta (%9) vardı. Kriz anındaki ortalama amonyak düzeyi 199 umol/l (167-232 umol/l) ve plazma arjinin düzeyi 444,5 umol/l (432-457 umol/l) (N: 18-100 umol/l) idi. Hastaların tanı anındaki ortalama amonyak seviyeleri 59 umol/l (20-185 umol/l), ortalama plazma arjinin seviyeleri 508,73 umol/l (271-915 umol/l) (N: 18-100 umol/l). Dokuz hastanın (%40) idrar orotik asit seviyeleri yüksekti. Altı hastada transaminaz değerlerinde yükseklik, 2 hastada da koagülasyon testlerinde bozukluk vardı. Bir hasta da hepatomegali mevcuttu. Hastaların tedavi sonrası ortalama plazma arjinin düzeyleri 373 ± 80 umol/l (250-529 umol/l) (N: 18-100 umol/l) idi. Bir hasta spastisite için botoks tedavisi, bir hasta da aşıl tendon gevşetme operasyonu olmuştu. Tüm hastalar arjinin kısıtlı diyet ve amonyak düşürücü ilaç kullanıyorlardı. Tüm hastalarımızın *ARG1* geninde homozigot mutasyonlar mevcuttu.

Tartışma ve Sonuç

Hiperarjininemi, arjininin üre ve ornitine bölünmesini sağlayan üre döngüsünün son enzimi olan arjinaz eksikliği sonucu oluşmaktadır. Arjinaz eksikliğinde çok sık hiperamonemi görülmemekle birlikte klinik belirtilerin patogenezinde daha az olası bir neden olabilir. Nörolojik semptomlar, amonyak seviyeleri normal aralıkta olsa bile ilerleyici olabilir (6). Bizim hastalarımızın tanı anında sadece 1 hasta da hiperamonemi mevcuttu ve bütün hastalarımız da gelişme geriliği, spastik dipleji ve nöbet mevcuttu.

Arjinaz eksikliği normalde erken çocukluk döneminde teşhis edilir. Semptomların başlangıcı 2-4 yaş arasındadır (7). Keshavan ve ark. nın yaptığı çalışmada tanı yaşını 0.16-9 yaş bulmuşlar. Bunu da hastaların klinik belirtilerinin serebral palsiye benzer olduğunu, bu

yüzden de tanının genellikle geç konulduğuna bağlamışlar. Bizim çalışmamızda tanı yaşı ortalama 42 aydı.

Literatürde hastaların %40'ında mikrosefali rapor edilmişti (8). Bizim hastalarımızın %27'sinde mikrosefali mevcuttu.

Bazı çalışmalar, ciddi şekilde etkilenen çocuklarda arjinin seviyesinin normale yakın seviyelere düşürülmesi ve hiperamonemik ataklardan kaçınılması durumunda nörolojik fonksiyonlarda stabilizasyon gözlenebileceğini öne sürmüşler (7,9). ARG1 eksikliğine yönelik standart tedavilerin, semptomları önlemek veya hastalığın yavaş ilerlemesi için arjinin seviyelerini önerilen seviyelere düşürmede etkisiz olduğunu ve diyetteki protein kısıtlamalarına uyulduktan sonra bile plazma arjinin düzeylerinin tedavi kılavuzlarının üst sınırı 200 $\mu\text{mol/l}$ 'yi aştığını bildirmiş (10). Bizim de hastalarımızın tedavi sonrası ortalama plazma arjinin seviyeleri $373 \pm 80 \mu\text{mol/l}$ (250-529 $\mu\text{mol/l}$) (N: 18-100 $\mu\text{mol/l}$) idi. Aile taraması ile tanı alıp tedavisi erken dönemde başlanan 3 hastanın gelişimi yaşına uygundu.

Akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda ilerleyici spastik paraparezi/pleji, zeka geriliği ve epilepsi gibi ilerleyici nörolojik belirtilerin varlığında ayırıcı tanıda arjininemi dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Arjinaz eksikliği, üre döngüsü bozukluğu, akrabalık

Keywords: Arginase deficiency, urea cycle disorder, consanguinity

Kaynaklar

- 1- Ategin S., Todorov T., Tourtourikov I., Ivanova M., Chamova T. Arginase deficiency in Bulgaria: first cases and potential endemic region for the disorder. Journal of Genetics (2023)102:2 _ Indian Academy of Sciences doi.org/10.1007/s12041-022-01399-2
- 2- Sun A., Crombez E. A. and Wong D. Arginase deficiency summary genetic counseling diagnosis suggestive findings. 2021 GeneReviews, 1–20.
- 3- Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. Mol. Genet. Metab. 2013; 110: 179-80.
- 4- Diez-Fernandez C., Rüfenacht V., Gemperle C., Haberle J. Mutations and common variants in the human arginase 1(ARG1) gene: Impact on patients, diagnostics, and protein structure considerations. Hum. Mutat. 2018; 39: 1029-50.

-
- 5- Keshavan N., Wood M., Alderson L., Cortina-Borja M., Skeath R. et al Clinical status, biochemical profile and management of a single cohort of patients with arginase deficiency. *JIMD Reports*. 2022;63:123–130.
 - 6- Bharatti N., Thomas M., Yoganathan S., Chandran M., Aaron R. Phenotypic Pleiotropy in Arginase Deficiency: A Single Center Cohort. 2022 *Annals of Indian Academy of Neurology* 10.4103/aian.aian_612_22
 - 7- Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2005;84(3):243-251.
 - 8- Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, et al. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr. Neurol*. 2012;46:369-74.
 - 9- Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(2):113-120.
 - 10- Sawad AB, Jackimiec J., Bechter M., Trucillo A., Lindsley K. et al. Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review. *Molecular Genetics and Metabolism* 137 (2022) 153–163

Canavan Hastalığında Lityum Karbonat Tedavisi Deneyimi**Elif Çoban¹, Aşlı Cabiri¹, Nihal Çoşkun¹, Merve Aslantaş¹, Hasan Önal¹**¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

GİRİŞ:Canavan hastalığı, beyin beyaz maddesinde N -asetil aspartatın (NAA) anormal birikimi ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir lökodistrofidir. Klinik olarak makrosefali, zayıf baş kontrolü, gelişimsel gecikme, ekstremitte spastisitesi, aksiyal hipotoni ve görme bozukluğu ile karakterizedir.

Son çalışmalar, lityum sitratın normal farelerde ve sıçanlarda beyindeki NAA düzeylerini % 9 azaltma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir¹. Literatürde 3 aylık, hipotonik bir kız hastada 45mg/kg/gün lityum sitrat tedavisinin beyinde NAA seviyesini %20 azalttığı, idrar organik asit NAA seviyesini %80 azalttığı ve hastanın uyanıklığı ve görsel takibinin arttığı bildirilmiştir².

OLGU: Onsekizinci ayından beri başlayan nöromotor gelişim geriliği, yürüyememe, konuşamama, her iki gözde ezotropyası olan 3 yaşında kız hastanın MR spektroskopisinde talamus internal kapsülün posterior bacağı ve globus pallidusda NAA/Cr oranı 2.5; her iki basal ganglionlarda belirgin T2 sinyal artışı, ASPA geninde homozigot mutasyonu saptandı. Kalsiyum asetat, lipoik asit ve topiramat tedavisi başlandı. Bir yıl sonra hastanın MR bulgularında kısmi düzelme olmakla beraber desteksiz yürüyemediği, her iki gözde ezotropyasının devam ettiği, konuşmasında artikulasyon bozukluğu olduğu görüldü. Tedaviye Lityum karbonat eklendi. İlaç dozajı iki haftalık titrasyonla toplam 17mg/kg'a çıkarıldı³. Titrasyon sırasında lityum kan seviyesi, transaminazlar, tiroid fonksiyon testleri, hemogram ve parathormon değerleri izlendi. Lityum iyi tolere edildi ve hiçbir yan etki görülmüdü.

Tedaviye başlamadan önce alınan idrar NAA seviyesinde tedavinin 23.günü %23 oranında düşüş tespit edildi ve hastanın desteksiz yürüyebildiği görüldü.

SONUÇ: Lityumun hücrel ve moleküler etkileri çeşitlidir ve hastalık sürecini birçok düzeyde hafifletebilir. Çalışmamızda lityumun, Canavan hastalığında önemli bir terapötik hedef olan NAA düzeylerinde düşüş sağlamış ve kısa zamanda desteksiz yürüme becerisi kazandırmıştır.

KAYNAKLAR:

1. Assadi, M., Janson, C., Wang, D. J., Goldfarb, O., Suri, N., Bilaniuk, L., & Leone, P. (2010). Lithium citrate reduces excessive intra-cerebral N-acetyl aspartate in Canavan disease. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 14(4), 354–359. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.11.006>.
2. Edo Solsona, María Dolores PharmD, PhD; Lorente Fernández, Laura PharmD; Monte Boquet, Emilio PharmD, PhD; Poveda Andrés, José Luís PharmD, PhD. Lithium Citrate as Treatment of Canavan Disease. *Clinical Neuropharmacology* 35(3):p 150-151, May/June 2012. | DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182515c9d.
3. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association of Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2016.

MTHFR Eksikliği Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Moleküler Bulgularının Değerlendirilmesi

Özge Kamer Karalar Pekuz¹, Pelin Teke Kısa¹, Esra Er², Sedef Sezen³, Sevil Dorum⁴, Zümrüt Arslan Gülten⁵, Banu Kadioğlu Yılmaz⁶, Özlem Ünal Uzun⁷, Halil İbrahim Aydın⁸, Mustafa Kılıç⁹, Bahar Kulu¹ Şahin Erdöl³, Nur Arslan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

²S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

⁴S.B.Ü. Bursa Yüksek İhtisas E.A.H, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

⁵S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

⁶Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

⁷Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli

⁸Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

⁹Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve amaç: Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliği [MIM 607093; *MTHFR*; 1p36.22], otozomal resesif geçişli, nadir görülen kalıtsal metabolik hastalıktır. MTHFR enziminin eksikliği, metiyonin sentezine katılan 5- Metilentetrahidrofolatın eksikliğine yol açar. Yetersiz remetilasyon, kanda homosisteinin ciddi şekilde yükselmesine ve metiyonin konsantrasyonunun azalmasına yol açar. Yüksek homosistein ve düşük metiyonin tromboembolik olaylar ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilidir. MTHFR eksikliği farklı yaşlarda bugu verebilir, klinik heterojendir, çeşitli nörolojik bulgular ile prezente olabilir. Nörolojik bulgular temel olarak S-adenosilmetiyonin serebral eksikliği nedeniyle oluşan kusurlu miyelinizasyona bağlanmaktadır. Ağır MTHFR eksikliği olan hastalarda klinik tipik olarak yenidoğan döneminde beslenme sorunları, gelişme geriliği, hipotoni, mikrosefali, ensefalopati ve nöbetlerle ortaya çıkar. Apne sık görülen bir komplikasyondur. Ancak geç başlangıçlı hastalıkta, gelişimsel gecikme, bilişsel bozukluklar ve/veya yürüyüş anormallikleri, periferik nöropati, spastisite, psikiyatrik bozukluklar veya tromboembolik olayları kapsayan daha değişken bir tablo görülebilir. Tedavi edilmediğinde morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Betain tedavisi ile nörolojik bulgularda stabilizasyon sağlandığı gösterilmiştir. Ek olarak, hastalara folinik asit, l-karnitin ve metiyonin tedavileri

başlanabilir. Protein kısıtlamasından, folik asit tedavisinden ve nitroz oksit maruziyetinden kaçınılmalıdır. Ülkemizde MTHFR eksikliğinin klinik bulguları ile ilgili kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı nadir görülen bir hastalık olan MTHFR eksikliği hastalarının klinik bulgularını ortaya koymak, laboratuvar bulguları ve moleküler sonuçlarını dökümanete etmektir.

Gereç ve yöntem: Klinik ve biyokimyasal olarak MTHFR eksikliği tanısı ile takip edilen 15 hasta retrospektif olarak dosya kayıtları incelendi. Demografik veriler, başvuru ve tanı yaşı, başvuru şikâyeti, nörolojik bulgular, ek klinik bulgular, tanı anındaki laboratuvar bulgular, görüntüleme sonuçları ve moleküler analiz sonuçları, kullanmakta oldukları tedaviler veri formuna kayıt edildi.

Bulgular: Olguların 6'sı kız, 9'u erkek, yaş ortanca 70 ay (min -maks: 2 -300 ay), tanı yaşı ortanca 10 ay (min -maks : 1-168 ay) saptandı. 12 hastada (%80) akrabalık mevcuttu. Olguların semptom başlangıç yaşı ortanca 4 ay (min-maks :0.33-144 ay), ilk başvuru yaşı ortanca 6 ay (min- maks: 0.33- 276 ay) olarak bulundu. Hastaların ilk semptomları beslenememe, hipotoni, nöbet, nöromotor gelişim geriliği olarak saptandı. Bu bulgular 9 hastada yenidoğan döneminde başlamıştı. Mikrosefali olguların 9'unda (%60) saptandı. 10 hastada nöbet öyküsü saptandı. Tüm hastaların tanı anındaki homosistein değerleri >50 $\mu\text{mol/L}$ idi. Metiyonin değerleri ortalaması $8.1 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$ saptandı. Tüm hastaların idrar organik asit analizinde metil malonik asit atılımı normaldi. Tüm hastalar betain tedavisi almaktaydı. Medyan takip süresi 45 ay (min- maks: 4- 288 ay) bulundu. İki hasta sepsis ve solunum yetmezliği nedeni ile kaybedilmişti. Hastalara ait demografik, klinik ve moleküler bulgular Tablo-1' de özetlenmiştir.

Tartışma: Yenidoğan tarama programı kapsamında homosistein düzeyi içeren ülkelerde yapılan çalışmalar sonucunda MTHFR eksikliğinde erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir. Güncel literatürler ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda tanı yaşı ileri bulundu. Özellikle yenidoğan döneminde bulgu veren ağır MTHFR eksikliği olan hastalarda tedavi geciktiğinde ciddi nörolojik tutulum ile sonuçlanmaktadır. Betain tedavisinin metionin düzeylerini normalleştirdiği ve homosistein düzeylerini azalttığı, semptomatik hastalarda bilişsel gerilemeyi önleyebileceği ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Ülkemizde henüz yenidoğan tarama programında bulunmamaktadır. Sonuç olarak; MTHFR eksikliği esas olarak santral sinir sistemi bulguları ile prezente olan bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Bu nedenle nörolojik bulgular ile başvuran tüm hastalarda homosistein düzeyi bakılmalı ve yüksek homosisten düzeyi saptandığında betain tedavisi ivedilikle başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Homosistein, betain, MTHFR eksikliği, epilepsi, mikrosefali, hipotoni,
Kaynaklar:

- 1) Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(1):21-48. doi:10.1007/s10545-016-9991-4
- 2) Huemer M, Mulder-Bleile R, Burda P, et al. Clinical pattern, mutations and in vitro residual activity in 33 patients with severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(1):115-124. doi:10.1007/s10545-015-9860-6
- 3) Strauss KA, Morton DH, Puffenberger EG, et al. Prevention of brain disease from severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2007;91(2):165-175. doi:10.1016/j.ymgme.2007.02.012
- 4) Huemer M, Diodato D, Martinelli D, et al. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(2):333-352. doi:10.1002/jimd.12041

Arjininosüksinik Asidüri Hastalarının Çok Merkezli Klinik İzlem Değerlendirmeleri

Müge Çınar¹, Meral Bahar İster¹, Aydan Ersoy², Merve Bilen³, Nafiye Emel Çakar⁴, İbrahim Taş⁵, Esra Er⁶, Merve Atasoy Kütri⁷, Hatice Güneş⁸, Sevil Dorum⁹, Pelin Teke Kısa^{3,6}, Gonca Kılıç Yıldırım⁷, Şahin Erdöl², Fatih Kardaş⁸, Nur Arslan³, Özlem Ünal Uzun¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

⁴İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

⁵Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

⁶S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

⁷Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

⁸Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

⁹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları

GİRİŞ

Arjininosüksinik asidüri, üre siklusunun dördüncü basamağında, arjininosüksinatı arjinin ve fumarata dönüştüren arjininosüksinat liyaz enzim eksikliğinden kaynaklanan kalıtsal metabolik hastalıktır. Otozomal resesif geçişlidir. İnsidansı 70000 doğumda 1 olup en sık ikinci üre siklus defektidir. Klinik bulguları heterojen olup genel olarak ciddi neonatal form ve geç başlangıçlı form olarak ikiye ayrılabilir. Ciddi neonatal formda doğumu takiben birkaç gün içinde hiperamonyemi, hiperamonyemiye bağlı bulgular ve solunumsal alkaloz görülür. Geç başlangıçlı formda tablo değişken olup enfeksiyonu takiben hiperamonyemi atağından, kanıtlanmış hiperamonyemi atağı olmaksızın davranış bozuklukları, öğrenme güçlüğü gibi bulgulara kadar uzanır (1). Tanıda plazma sitrülün düzeyindeki artış, idrarda arjininosüksinik asit atılımı önemli olmakla birlikte ASL geninde mutasyonun saptanması kesin tanıyı koydurur. Tedavisinde akut atakların tedavisi sonrasında uzun dönem diyet ve arjinin tedavisi kullanılır (2).

YÖNTEM

Çalışmamızda 8 merkezden toplanan 19 arjininosüksinik asidüri hastasının verileri değerlendirildi. Hastalardan 14'ünün yenidoğan döneminde tanı aldığı görüldü. En geç tanı yaş 7 yıl 4 aydı. Bu hasta öğrenme güçlüğü nedeni ile özel eğitim almaktaydı. Dört hasta hariç hepsinde akrabalık öyküsü mevcut, bir hastada ebeveynler aynı köydendi. Hastaların %76,4'ünde tanıda diyaliz gerektiği, bu hastalardan biri hariç hepsinin neonatal başlangıçlı olduğu görüldü. Hastaların %47,3'ünde hepatomegali, %15,7'sinde trikoreksis nodosa

mevcuttu. 12 hastada gelişimsel gecikme vardı. Altı hasta okul çağındaydı, 6 hastadan birinin okul başarısı normaldi. Kraniyal MRG yapılmış olan 9 hastanın üçünde MRG normal, altısında MRG’da hiperamonyemi sekeli bulguları mevcuttu. MRG’si normal olan bu 3 hastanın EEG’sinde epileptiform bulgular, nöbet ve antiepileptik kullanım öyküsü vardı. Bu üç hastanın biri özel eğitim alıyor, birinin okul başarısı düşük, hafif gelişim geriliği olan hastanın okul başarısı normal olduğu görüldü. Bir hastada bir yaşında, bir hastada 4 aylıkken karaciğer nakli yapılmış, hastalardan biri kaybedilmişti. Nakil olan hasta hariç hepsi tedavide arjinin almaktaydı, 4 hasta sodyum fenilbütirat, 12 hasta sodyum benzoat, bunlardan iki hasta ikisini birden almaktaydı.

SONUÇ

Argininosüksinik asidürlü hastalar, yenidoğan döneminde tanı aldıklarında sıklıkla diyaliz tedavisine gereksinim duymaktadırlar. Hastalarda karaciğer tutulumu sık bir bulgudur. Nörolojik bulgular, değişkendir, özellikle okul başarısı yönünden hastaların izlemi önem taşımaktadır.

- 1) Erez, A., Nagamani, S. C., & Lee, B. (2011). Argininosuccinate lyase deficiency-argininosuccinic aciduria and beyond. American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics, 157C(1), 45–53.
- 2) Nagamani, S. C., Erez, A., & Lee, B. (2012). Argininosuccinate lyase deficiency. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 14(5), 501–507.



POSTER BİLDİRİLERİ

Akut Karaciğer Yetmezliğinde Metabolik Hastalıklar Akılda Bulundurulmalı**FATMA İLKNUR VAROL¹, ŞÜKRÜ GÜNGÖR¹, FATMA DERYA BULUT²**¹İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD. Malatya²Çukurova Üniversitesi, Tıp fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD. Adana**Giriş**

Tirozinemi tip I, fumarilasetoasetaz eksikliğinden kaynaklanan doğuştan bir metabolizma hatasıdır. İlk olarak akut karaciğer yetmezliği (AKY) ile kliniği ortaya çıkabilir. AKY ile gelen ve tirozinemi tip 1 tanısı koyduğumuz ve karaciğer nakline vermeden dört yıldır takip ettiğimiz olgumuzu farkındalık arttırmak için sunuyoruz.

Olgu

Sekiz aylık erkek hasta, karın şişliği ve huzursuzluk şikayeti ile gittiği dış merkezde fizik muayenesinde soluk görünümde olması, hepatosplenomegalisinin olması ve tam kan sayımında WBC:17,74 $10^9/L$, HB:11,6 g/dL, PLT:135 $10^9/L$, Biyokimyasında: AST:131 U/L, ALT:33 U/L, T.Bil: 3,3 mg/dl, D.Bil:1,3 mg/dl, Amonyak:114 ug/dL, INR:2,88 olması üzerine AKY ön tanısı ile tarafımıza sevk edilmiş. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın soy geçmişinde anne-baba akrabalığı mevcuttu. Fizik muayenede Ağırlık:8,5 kg 10-25 P, Boy:70cm 10-25 P, genel durumu düşkün görünümde, skleralar ikterik, karaciğer kot altında 2cm dalak kot altı 3cm palpabl, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tam kan sayımında WBC:12,9 $10^9/L$, HB:11,1 g/dL, PLT:112 $10^9/L$, Biyokimyasında: AST:85 U/L, ALT:26 U/L, T.Bil:2,16mg/dl, D.Bil:1,21 mg/dl, Amonyak:89 ug/dL, INR:2,68 idi. Batın US'de, Karaciğer parankimi ileri derecede heterojen görünümündedir. Kraniokaodal boyutu 115mm ölçülmüştür. İntrahepatik safra yolları normal genişliktedir. Ana portal ven ve dalları ile hepatik venler normaldir. Safra kesesi normal boyutta olup duvar kalınlığı ve ekosu normaldir. Lümen içerisinde taş ekosu izlenmemiştir. Koledok normaldir. Dalak homojen parankim yapısında olup longitüdinal boyutu 95mm olarak raporlanmıştır. AKY etiyolojisine yönelik yapılan TORCH, Hepatit paneli, parvovirüs B19 negatif geldi. İdrarda redüktan maddesi pozitif gelen, alfa fetoproteini (AFP) 63.362 ng/ml olması üzerine hastadan kanda suksinil aseton bakıldı ve 14,54 uM (N<5,42 uM) gelmesi üzerine Tirozinemi tip 1 tanısı konuldu. Hastaya metabolizma kliniği ile iletişime geçilerek TRY mama ve nitisinon başlandı. Takiplerinde WBC:5,03 $10^9/L$, HB:11,5g/dL, PLT:180 $10^9/L$, Biyokimyasında: AST: 24 U/L, ALT:14 U/L, T.Bil: 0,3mg/dl, D.Bil:0,1 mg/dl, Amonyak:86 ug/dL, INR:0,98

AFP:3.89ng/ml olan hasta metabolizma kliniği ve tarafımızca takipleri dört yıldır devam etmektedir.

Sonuç

Akut karaciğer yetmezliğinde tek tedavi şekli karaciğer naklidir. Ancak tedavi edilebilir metabolik hastalıkların tanısı geciktirilmeden konulup uygun tedavisi başlanırsa hastaya kendi karaciğeri ile yaşama şansı verilmiş olacaktır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

ERKEN YAŞTA TANI ALAN MCARDLE HASTALIĞI OLGUSU

**Esra Sayar¹, Suzan İcil¹, Pınar Saka Ümit², Deniz Yüksel², Beril Talim³,
Abdullah Sezer⁴, Mustafa Kılıç¹**

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Ünitesi, Ankara

²T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Ünitesi

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Patoloji A.D.

⁴T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

GİRİŞ

McArdle hastalığı (Glikojen depo hastalığı tip V) *PYGM* geninde oluşan patojenik değişiklikler sonucu kas fosforilaz enzim eksikliği ile karakterize, otozomal resesif geçişli, kalıtsal kas enerjisi metabolizma bozukluklarının en sık görülen tipidir.

OLGU SUNUMU

Dört yaşında, erkek hasta, 2 yıldır bacak ağrısı, merdiven çıkarken ve yürürken yorulma şikâyeti ile başvurdu. Dış merkezdeki tetkiklerinde kreatin kinaz 3352 U/L (N <41-277), AST 96 IU/L (N: 0-39), ALT 63 IU/L (N: 0-48) düzeylerinin yüksek gelmesi üzerine çocuk metabolizma kliniğine yönlendirildiği öğrenildi. Anne baba arasında I. derece kuzen evliliği olup, ailede bilinen bir kas hastalığı yoktu. Gelişim basamakları yaşına uygundu. Fizik muayenesinde organomegali yoktu, kas gücü ve kas tonusu doğal, serebellar testler doğal, derin tendon refleksleri normoaktif. Patolojik refleks yoktu ve Gowers arazı negatifti. Göz dibi muayenesi ve ekokardiyografi normaldi. Metabolik tetkiklerinde tandem mass spektrometri, laktat, amonyak, homosistein, alfa-glukozidaz düzeyi ve idrar aminoasit düzeyleri normal, kan aminoasitlerinde alanin yüksekliği, idrar organik asitlerinde hafif fumarik asit, pirüvik asit ve metilmalonik asit atılımı mevcuttu. Kontrol idrar organik asitleri normaldi. Takibinde kreatin kinaz düzeyleri 271-37292 U/L arasında seyretti. DMD MLPA normal ancak yeni nesil dizileme de 32. ekzonda c.4404G>T;p.Met1468Ile (ACMG 2015: VUS) hemizigot varyant saptandı. McArdle hastalığı ön tanısıyla yapılan klinik ekzom dizileme (CES) de *PYGM* geninde c.1044delC;p.Glu349SerfsTer2 homozigot (ACMG 2015: patojenik), *DMD* geninde (Becker Musküler Distrofi, Dilate Kardiyomiyopati, Duchenne müsküler distrofi) c.4428G>T;p.Met1476Ile hemizigot (ACMG 2015: VUS) olarak raporlandı. Hastamıza McArdle hastalığı ve Duchenne müsküler distrofi (DMD) ayırıcı tanısı için kas biyopsisi yapıldı. İmmunohistokimyasal incelemede distrofin (+) olup kas fosforilaz (-) tespit edildi. Hastaya McArdle hastalığı tanısı konuldu.

SONUÇ

McArdle hastalığı ve Duchenne musküler distrofi benzer klinik bulgular ve kreatin kinaz yüksekliği ile seyretmekte olup nadirde olsa genetik analizde aynı kişide her iki hastalıkla ilişkili mutasyon tespit edilebilmektedir. Bu durumlarda klinik bulgular ile varyant patojenitesinin yeniden gözden geçirilmesi ve gerekirse kesin tanı için kas biyopsisi gerekliliği vurgulandı (2).

KAYNAKLAR

1-Iacono, S., Lupica, A., Di Stefano, V., Borgione, E., & Brighina, F. (2022). A novel compound heterozygous mutation in PYGM gene associated with McArdle's disease. *Acta Myologica*, 41(1), 37.

2-Tarnopolsky, M. A. (2007). Clinical use of creatine in neuromuscular and neurometabolic disorders. *Creatine and Creatine Kinase in Health and Disease*, 183-204.



PS30

**NADİR BİR VEZİKÜLER TRANSPORT BOZUKLUĞU: *KIF22* GEN PATOJENİK
MUTASYONU İLE SPONDİLOMETAEPİFİZİYAL DİSPLAZİ TANISI ALAN
VAKA SUNUMU**

**ESRA SAYAR - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR
HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA
SUZAN İCİL - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ,
ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ
MUSTAFA KILIÇ - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ETLİK
ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK NÖROLOJİ ÜNİTESİ**

GİRİŞ

İskelet displazileri çok sayıda farklı antiteyi içeren heterojen bir hastalık grubudur. Spondiloepimetafizyal displazi tip 2 (SEMD) kısa boy, çoklu eklem dislokasyonları ve/veya gevşekliliği, karpal kemikleşmede gecikme, epifiz ve metafiz değişiklikleri ile seyreden otozomal dominant geçişli bir iskelet displazisidir (1).

OLGU SUNUMU

6 yaş 5 aylık kız hasta boy kısalığı, extremitelerde deformite nedeniyle başvurdu. 26 yaşındaki annenin G3P3Y3 olarak miadında 2750 gr doğduğu öğrenildi. Anne baba arasında 3. derece kuzen evliliği vardı. Diğer 3 kardeşi sağlıklı olup, gelişim basamakları yaşına uygundu. Kilo alım azlığı nedeniyle 3 yaşından itibaren enteral beslenme solüsyonu kullanım öyküsü mevcuttu. Bir yıl önce konjenital kalp hastalığı (ASD), sağ genu valgus ve 2 kez sağ kalça çıkığı nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Vücut ağırlığı: 14,2 kg (-2,98 SDS), boy: 95,5cm (-4,64 SDS), baş çevresi: 48 cm (-2,19 SDS), Vücut kitle indeksi: 15.57 kg/m² (0,01 SDS) olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde boy kısalığı, frontal bossing, burun kökü basıklığı, hipertelorizm, uzun filtrum, kaba yüz görünümü, göğüste operasyon skarı, ‘pectus carinatum’, dirseklerde ekstansiyon kısıtlılığı, falanks ve el bileğinde artmış ekstansiyon, bacaklarda eğrilik, sağ dizde platin nedeniyle operasyon skarı ve ayaklarda pes ekinovarus deformitesi, el parmaklarında ve bileklerinde laksite artışı mevcuttu. İşitme testi ve göz

muayenesi normaldi. Ekokardiografide sekundum ASD, ince PDA tespit edildi. Tetkiklerinde 25 OH D vit: 5 µgram/L (30-180) belirgin düşük, PTH, Ca, P, ALP, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyon testleri, lipid paneli ve IGFBP1 normal, IGF-1 hafif düşüktü. Takvim yaşı 5 yaş 8 aylıkken kemik yaşı 2 yaş ile uyumluydu. D vitamini tedavisi verildi. Kan ve idrar aminoasitleri, tandem mass analizi, biotidinaz aktivitesi, vitamin B12, homosistein, folat, çok uzun zincirli yağ asitleri, transferrin izoelektrik odaklama testi normaldi. Mukopolisakkaridozlar açısından bakılan kantitatif idrar GAG analizi normaldi. Kemik grafilerinde ‘dizostosis multipleks’ yoktu. Kalça grafisinde asetebular açıda düzleşme ve sağ diz grafisinde platin mevcuttu. Kromozom analizi 46,XX olup, Willams-Beuren sendromu için gen analizi normaldi. Klinik ekzom dizileme de (CES) *KIF22* geninde c.443C>T p.(Pro148Leu) heterozigot mutasyon tespit edilerek spodiloepimetafizyal displazi tip 2 tanısı konuldu.

SONUÇ

Spondiloepimetafizyal displaziler boy kısalığı ve yaygın iskelet deformiteleri ile giden bir hastalık olup mukopolisakkaridozlar ve büyüme hormonu eksikliği ile ayırımı mutlaka yapılmalıdır. *KIF22* geni kinezin proteinin kodlamakta olup mutasyonları veziküler trafik bozuklukları grubunda da yer almaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Girisha, K. M., Kortüm, F., Shah, H., Alawi, M., Dalal, A., Bhavani, G. S., & Kutsche, K. (2016). A novel multiple joint dislocation syndrome associated with a homozygous nonsense variant in the EXOC6B gene. *European Journal of Human Genetics*, 24(8), 1206-1210.
- 2- Tüysüz, B., Yılmaz, S., Erener-Ercan, T., Bilguvar, K., & Günel, M. (2015). Spondyloepimetaphyseal dysplasia with joint laxity, leptodactylic type: longitudinal



observation of radiographic findings in a child heterozygous for a KIF22 mutation. *Pediatric Radiology*, 45, 771-776.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Gaucher Tip 3 Ve Akciğer Tutulumu Olan Bir Vaka Sunumu: Enzim Doz Artışı İle İyileşme

Esra Sayar¹, Suzan İcil², Salih Uytun³, Mustafa Kılıç⁴

1: T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Ünitesi

2: T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Ünitesi

3: T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi

4: T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Ünitesi

GİRİŞ

Gaucher hastalığı, *GBA1* genindeki mutasyona bağlı otozomal resesif geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır. β -glukozidaz enzim (glukoserebrosidaz) eksikliğine bağlı olarak glukozilseramid ve glukozilsfingozin dokularda aşırı birikir. Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, ağırlı kemik tutulumu ve akciğerlerde diffüz infiltrasyon klinik bulgularıdır. Gaucher hastalığı nörolojik tutulumun varlığına ve ciddiyetine göre 3 grupta tanımlanır. Nöropatik olmayan varyant Gaucher hastalığı tip 1, nörolojik hastalığın başlangıç yaşı ve ilerleme hızına göre nöronopatik varyantlarda Gaucher hastalığı tip 2 ve 3 dür. Gaucher hastalığı tip 2 erken başlangıçlıyken, Gaucher hastalığı tip 3 daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır (1).

OLGU SUNUMU

5 yaş 6 aylık erkek hasta, 3 yaşında karında şişlik, tekrarlayan burun kanaması ve sol gözde şaşılık nedeniyle başvurdu. Anne-baba arasında 1. derece kuzen evliliği vardı. Ailede benzer hastalık yoktu. Miadında 3600 gr doğmuştu. Fizik muayene de hepatosplenomegali ve strabismus saptandı. Beta glukozidaz enzim düzeyi normal gelen hastada WES analizinde *GBA* geninde patojenik homozigot c.1448 T>C (p.Leu483Pro) mutasyon saptandı. Hastaya imugluseraz 60 IU/kg dozda 2 haftada bir başlandı. Hepatosplenomegali ve bisitopeni düzelen hastanın takibinde şikayetlerinin gerilemesi üzerine 2,5 yıl boyunca imugluseraz dozu 45 IU/kg/doz olarak devam edildi. Son 1 yılda 3 kez alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatışı olması, aralıklı öksürükleri devam etmesi, akciğer grafisinde konsolidasyon alanları ve retiküler görünüm olması nedeniyle inhale steroid ve uzun etkili beta-2 mimetik, haftada 3 gün trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisi başlandı. Bronkoalveolar lavaj patolojisi, lenfosit alt grupları ve endoskopisi normal, ekokardiografi de hafif triküspit yetmezlik tespit edildi. Hastanın ince krepitan ralleri ve ronküsleri olması, sık akciğer enfeksiyonu geçirmesi nedeniyle çekilen toraks tomografisinde her iki akciğerde

yaygın interlobüler septal kalınlaşmalar ve yaygın yama tarzında fokal buzlu cam alanları izlenmekteydi. Bulgular Gaucher hastalığı akciğer tutulumu açısından anlamlı olarak raporlandı. Imugluseraz dozu 45 IU/kg'dan 60 IU/kg'a intersitisiyel akciğer hastalığı olması nedeniyle çıkıldı (2). Takibinde öksürük ve nefes darlığı şikâyeti azalan hastanın ral ve ronküslerinde belirgin azalma tespit edildi. Radyolojik bulgular geç düzeldiği için kontrol toraks tomografisinin 6 ay sonra çekilmesi planlandı.

SONUÇ

Gaucher hastalığı tip 3'te akciğer tutulumu beklenir. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte doz artımı ile bu tutulumun önüne geçilmesi vurgulanmak istendi. Bazı hastalarda nadir olarak enzim düzeyi normal olabilir. Klinik bulgular ve genetik analiz ile tanı kesinleştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. G. Grabowski, G. Petsko, E. Kolodny, Gaucher disease, in: D. Valle, A. Beaudet, B. Vogelstein, K. Kinzler, S. Antonarakis, A. Ballabio, K. Gibson, G. Mitchell (Eds.), The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, NY, 2010, (Chapt 146. Accessed on; 06/23/14).
2. Lee SY, Mak AW, Huen KF, Lam ST, Chow CB. Gaucher disease with pulmonary involvement in a 6-year-old girl: report of resolution of radiographic abnormalities on increasing dose of imiglucerase. J Pediatr. 2001 Dec;139(6):862-4. doi: 10.1067/mpd.2001.119445.

ACSF3 Mutasyonu: Kombine Metil Malonik Asit ve Malonik Asit Atılımının Nadir Bir Nedeni**İnci G¹, Zubarioglu T¹, Kiykim E¹, Aktuglu Zeybek A C¹**¹İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme BD.**Giriş ve Amaç**

Kombine malonik ve metilmalonik asidüri (CMAMMA), idrar malonik asit (MA) ve metilmalonik asit (MMA) artışlarıyla karakterize, otozomal resesif, nadir bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Malonil-CoA Dekarbosilaz (MCD) eksikliği kaynaklı klasik CMAMMA hastalarında bildirilenin aksine, ACSF3 mutasyonu kaynaklı kombine atılım tablosunda MMA atılımı MA atılımından daha yüksektir. Klinik bulguları arasında ağır metabolik asidoz, gelişimsel gerilik, nöbet ve kardiyomyopati yer almaktadır. Yakın zamanda, benign klinik tablo ile seyreden vaka serisi literatürde paylaşılmıştır. Asemptomatik vakaların da saptanmasından sonra CMAMMA' nın klinik önemi tartışılmalı hale gelmiştir. İzlemede diyet veya medikal tedavi, semptomatik olmayan hastalarda önerilmemektedir. Bu yazıda, idrarda malonik ve metilmalonik asit atılımı nedeniyle tanı alan iki hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Olgu 1: Dört yaş erkek hasta, iki aylık iken uzamış sarılık etyolojisi araştırılması nedeniyle yönlendirildi. Akraba evliliği bulunmayan aileden miadında doğan hastanın, tüm sistemik ve nörolojik muayenesi normaldi. Gelişim basamaklarını yaşına uygun zamanında kazanmış ve hastane yatış öyküsü yoktu. Metabolik tetkiklerinde homosistein, B12, folik asit ve TANDEM MS normal iken idrar organik asit (İOA) analizinde MA 187 mmol/mol kreatinin, MMA 821 mmol/mol kreatinin olarak yüksek saptanıp takibe alındı. MMA atılımı ile giden tüm durumların genetik analizi normal saptandıktan sonra yapılan WES analizinde ACSF3 geni hom.c.1A>G p.(Met1) homozigot (patojenik) saptandı.

Olgu 2: Onbir yaşında erkek hasta, iştahsızlık ve çabuk yorulma nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Akraba evliliği öyküsü olmayan ve doğum öyküsünde patolojik özellik olmayan hastanın, fizik muayenesinde total alopesi hariç patolojik bulgu eşlik etmemekteydi. 1. ve 2. basamak metabolik tetkikleri normal sonuçlandı. İOA analizinde yüksek MMA ve MA atılımı saptandı. CMAMMA öntanısı üzerine gönderilen mutasyon analizinde ACSF3 geni c.978-2A>G (IVS5-2A>G) homozigot (patojenik) saptandı.

Tartışma ve Sonuç



İdrarda MMA ve MA atılımı ile giden klinik tablolar ekarte edildikten sonra, izole MMA ve MA atılımı ile seyreden bir klinik tablo olması nedeniyle CMAMMA düşünölmelidir. Bu tablonun nadir nedenlerinden ACSF3 gen mutasyonu, hastaların tanı alabilmesi açısından akılda tutulmalıdır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

PS13
SİALİDOZ TIP 1 OLGU SUNUMU

Suzan İcil - T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Mustafa Kılıç - T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Öznur Kaya Güneş - T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara

Abdullah Sezer - T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara

Selim Selçuk Çomoğlu - T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Nöroloji Ünitesi, Ankara

GİRİŞ

Sialidoz tip 1, sialik asiti parçalayan α -nöraminidaz enzimini kodlayan *NEU1* genindeki patojenik değişikliklerin neden olduğu otozomal resesif geçişli nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. İlerleyici miyoklonik epilepsi, kiraz kırmızısı lekeler ve ataksi ile karakterize geç başlangıçlı fenotipe sahip bir formdur [1]. Klinik tanı genellikle idrarda bağlı sialik asit atılımının artmasıyla desteklenir ve genetik analizle veya kültüre fibroblastlarda nöraminidaz enzim eksikliğinin gösterilmesiyle doğrulanır [2].

OLGU SUNUMU

27 yaşında, normal büyüme ve gelişim öyküsü olan, birinci derece kuzen evliliği olan ebeveynlerden doğan erkek hasta. Beş yaşında strabismus nedeniyle ameliyat olduğu öğrenildi. Onyediyi yaşında aniden başlayan nöbet sonrası ilerleyici seyreden bilateral üst ekstremitelerde titreme, güçsüzlük, hareketle ve duygusal stresle artan ani kısa süren sarsıntılı hareketlerle yürümede dengesizlik ve konuşmada geveleme olduğu öğrenildi. Bilişsel işlevinde bozulma yoktu.

Fizik muayenesinde sol göz dışa deviye, içe bakışta kısıtlılık ve dizartrisi mevcuttu. Solda dismetri ve disdiadokinezi pozitif, romberg negatif idi. Mobilizasyonu destek ile sağlanan, spastik ataksik yürüyüşü, hareketle tetiklenen tremoru, üst ve alt ekstremitelerde kısa süreli myoklonik atımları vardı. Bilateral DTR'leri normoaktif, aşıl klonusu pozitif idi. Oküler muayenede, sol gözde %80 görme kaybı olup sağ gözde görme tamdı. Ön segment muayenesinde; sağ doğal, sol ezotropia mevcuttu. Fundoskopik muayenede bilateral makulada kiraz kırmızısı leke saptandı. Temel biyokimyasal ve metabolik tetkikleri normaldi. Plazma beta galaktozidaz, heksosaminidaz A, heksosaminidaz A+B enzim düzeyleri normaldi. İşitme değerlendirmesi normaldi. Beyin MRG, EEG, abdominal USG ve EKO normaldi. İdrar GAG analizi ve elektroforezi normaldi, idrar serbest ve total sialik asit

düzeyi normaldi. İdrar oligosakkarit taraması pozitif. Oligosakkarit ince tabaka kromatografisi ileri derecede oligosakkarit atılımı gösterdi. Bu oligosakkarit atılım paterni sialidoz ile uyumlu olması üzerine bakılan *NEU1* gen analizinde (NM_000434.3) homozigot c.403G>A (p.D135N) mutasyon tespit edilerek sialidoz tip 1 tanısı konuldu.

SONUÇ

Maküler anormalliklerle birlikte erişkin başlangıçlı myoklonusu olan hastalarda sialidoz tip 1'den şüphelenilmesi ve *NEU1* gen analizi yapılması önerilir.

Kaynaklar

1. Loren DJ, Campos Y, d'Azzo A, Wyble L, Grange DK, Gilbert-Barnes E, White FV, Hamvas A. Sialidosis presenting as severe nonimmune fetal hydrops is associated with two novel mutations in lysosomal alpha-neuraminidase. J Perinatol. 2005;25(7):491-4. doi: 10.1038/sj.jp.7211335.
2. Bonten E, van der Spoel A, Fornerod M, Grosveld G, d'Azzo A. Characterization of human lysosomal neuraminidase defines the molecular basis of the metabolic storage disorder sialidosis. Genes Dev. 1996;10(24):3156-69. doi: 10.1101/gad.10.24.3156.

SJÖGREN-LARSSON SENDROMU OLGU SUNUMU

Suzan İcil - T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Esra Sayar - T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Abdullah Sezer - T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Ünitesi, Ankara

Mustafa Kılıç - T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

GİRİŞ

Sjögren-Larsson Sendromu konjenital iktiyoz, spastisite ve zihinsel engellilik triadıyla seyreden otozomal resesif geçişli nadir bir nörokütanöz hastalıktır [1]. Yağ aldehitinin yağ asidine oksidasyonunu katalize eden yağ aldehit dehidrojenaz enzimini (FALDH) kodlayan *ALDH3A2* gen mutasyonu sonucu gelişir [2].

OLGU SUNUMU

24 yaşındaki sağlıklı annenin ikinci gebeliğinden sezaryanla 36+5 haftalık, 2640 gr ağırlığında doğan 1 yaşında kız hasta. Birinci dereceden kuzen evliliği mevcuttu. Doğum sonrası solunum sıkıntısı ve iktiyoz nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda takip edildiği öğrenildi. İlk kez 2 aylıkken afebril fokal tonik vasıfta nöbet geçirme öyküsü vardı. Fizik muayenesinde vücudunda ense, gövde, sırt ve ekstremitelerde belirgin olan yaygın iktiyozu ve hafif eritrodermisi mevcuttu. Saç çizgisi geride, alın belirgin, kulaklar düşük ve arkaya dönük, sağ kulakta belirgin overfoldingi, uzun ve düz filtrumu, yüksek damağı ve mikrognatisi vardı. Saçları seyrek ve ince, ellerde ve ayaklarda derin fleksiyon çizgileri mevcuttu. Organomegalisi yoktu. Baş kontrolü zayıf ve traksiyonda geri kalıyordu, destekli kısa süreli oturabiliyor ancak hafif hipotonik idi. DTR'ler hafif canlıydı. Her iki alt ekstremitesinde hafif tonus artışı mevcuttu. Anneyi tanıyor ve gülümsüyor, ses ve obje takibi yapabiliyordu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri içeren laboratuvar testleri normaldi. Plazma amino asitleri, açılarnitin profili, laktat/piruvat, amonyak, biotinidaz aktivitesi, çok uzun zincirli yağ asitleri, serum transferrin izoelektrik odaklama testi ve idrar organik asitleri normaldi. Ayırıcı tanıda yer alan 'multipl' sülfataz eksikliği ekartasyonu için gönderilen Aril sülfataz A ve Aril sülfataz B enzim düzeyleri normal saptandı. Uyku EEG'si sol hemisfer kaynaklı postiktal elektrografik bulgular ile uyumluydu. Levatirasetam kullanmaktaydı. Beyin MR görüntüleme normaldi. Batın USG ve EKO normaldi. Oftalmolojik muayenesi ve işitme testi normaldi. Tüm Exom

Dizileme tekniği (WES) ile *ALDH3A2* geninde homozigot c.270delC (p.Met91CysfsTer16) patojenik mutasyonu saptanması sonucu ayırıcı tanımımızda bulunan Sjögren-Larsson Sendromu tanısı aldı.

SONUÇ

Sjögren-Larsson Sendromu, konjenital iktiyozisli bebeklerde veya küçük çocuklarda, nörolojik bir fenotip varlığında şüphelenilmesi gereken nadir bir nöroiktiyoz sendromudur.

Kaynaklar

1. Rizzo WB. Genetics and prospective therapeutic targets for Sjögren-Larsson Syndrome. Expert Opin Orphan Drugs. 2016;4(4):395-406. doi: 10.1517/21678707.2016.1154453.
2. Rizzo WB. Fatty aldehyde and fatty alcohol metabolism: review and importance for epidermal structure and function. Biochim Biophys Acta. 2014;1841(3):377-89. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.001.

L-2-HİDROKSİGLUTARİK ASİDÜRİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, BİYOKİMYASAL, ELEKTROFİZYOLOJİK, RADYOLOJİK VE MOLEKÜLER GENETİK ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Suzan İcil

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Esra Sayar

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Abdullah Sezer

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Ünitesi, Ankara

Deniz Yüksel

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Mustafa Kılıç

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

GİRİŞ

L-2-hidroksiglutarik asidüri (L2HGA) (OMIM#236792), mitokondriyal L2HG dehidrogenazı (L2HGDH) kodlayan *L2HGDH* genindeki patojenik değişikliklerin neden olduğu otozomal resesif geçişli nadir bir metabolik hastalıktır [1] Serebellar ataksi, ekstrapiramidal ve piramidal semptomlar, nöbetler, makrosefali ile yavaş ilerleyen nörodejenerasyon ve psikomotor gerilik karakteristik bulgulardır [2].

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde son 10 yıl içerisinde klinik, biyokimyasal, radyolojik ve/veya moleküler genetik analiz ile tanı alarak takip edilen L2HGA tanılı 5 aileden 6 hastanın verileri geriye yönelik olarak incelendi.

BULGULAR

Hastaların başvuru yaşı bebeklik veya erken çocukluk yaş dönemi idi. Hastaların tamamında ebeveynler akrabaydı. Hastaların klinik bulguları daha çok nörolojik sisteme özgü olup makrosefali (5/6), nöbet (5/6), zihinsel gerilik (5/6), hareket bozuklukları (4/6), davranış sorunları (2/6) ve dismorfik fenotip özellikleri (1/6) vardı. Hastaların tamamında idrar organik asit (İOA) analizinde 2-HGA atılımı, 2/6'sinde kan amino asit analizinde lizin yüksekliği mevcuttu. İzlem sırasında beyin MR görüntüleme ile takipleri yapılan hastaların hiçbirinde neoplazi saptanmadı, nörolojik bozulma ve yeni bir semptom gelişmedi. Üç aileden 4 hastada *L2HGDH* geninde c.905C>T;p.Pro302Leu homozigot, farklı bir aileden bir

hastada ise c.1115delT;p.Met372Cys..fsX382 homozigot patojenik değişiklik saptandı (Tablo-1).

TARTIŞMA

L2-HGA diğer organik asidürilerin aksine akut metabolik dekompanzasyondan yoksundur ve yavaş ilerler [3]. Hastalarımızın tamamında önemli bir tanısal belirteç olan İOA'da 2-HGA atılımları belirgin yüksekti. Beyin MR görüntülemeye tanıya yönelik önemli ipuçları olan yaygın lökodistrofi, globus pallidus, kaudat nucleus, putamen ve serebellar dentat nucleusların simetrik tutulumu, subkortikal U liflerini içeren T2 hiperintensitelerin varlığı hastalarımızın tümünde mevcuttu [4]. L-2-HGA'lı hastaların %50'sinde beklenen makrosefali hastalarımızın %83'ünde mevcuttu [5]. L-2-HGA'lı hastalarda eşlik eden davranış sorunları ve zihinsel yetersizlik, nadiren dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanımlanır [6]. Hastalarımızın tamamında orta-hafif düzeyde zihinsel yetersizlik, iki hastamızda DEHB vardı. Literatürle uyumlu olarak (5/6) hastamızda epileptik nöbetler vardı [7]. Nadiren hastalığın seyrinde ortaya çıkan neoplazi hastalarımızın izlemlerinde saptanmadı [3,8]. Epilepsi tedavisinin yanı sıra etkinliği bilinen oral karnitin (50 mg/kg/gün) ve riboflavin (50-100 mg/gün) ile klinik semptomlarda kötüleşme olmadı [9].

SONUÇ

L2HGA hastalığının çok nadir görülmesi ve tipik klinik bulgular ile başvurmamasından dolayı sunulmuştur. Bu hastalıkta henüz küratif bir tedavi olmayıp yeni tedavi alternatiflerine ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda dikkat çekici bir özellik, aynı ilçedeki aile bireylerinde hastalığın tanımlanmış olması uygun genetik danışmanlık ile benzer vakaların ortaya çıkmasının önlenebileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Duran M, Kamerling J, Bakker H, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: an inborn error of metabolism? *J Inherit Metab Dis.* 1980;3:109–12.
2. Kranendijk M, Struys E, Salomons G, et al. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:571–87.
3. Patay Z, Orr BA, Shulkin BL, Hwang SN, Ying Y, Broniscer A, Boop FA, Ellison DW (2015) Successive distinct high-grade gliomas in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Inherit Metab Dis* 38(2):273–277.
4. Van der Knapp MS (2005). L-2-hydroxyglutaric aciduria. In: van der Knapp MS, Valk J (eds) *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*, 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin, pp 334–337.

5. Zafeiriou DI, Ververi A, Salomonset GS, Vargiami E, Haas D, Papadopoulou V, et al. L-2 Hydroxyglutaric aciduria presenting with severe autistic features. Brain Dev. 2008; 30(4):305-7.
6. Zübairioğlu T, Yalçınkaya C, Oruç Çiğdem, et al. Evaluation of clinical, neuroradiologic, and genotypic features of patients with L-2-hydroxyglutaric aciduria. Turk Pediatri Ars 2020;55:290–8.
7. Zafeiriou DI, Sewellb A, Savvopoulou-Augoustidoua P, Gombakisa N, Katzoset G. L-2-Hydroxyglutaric aciduria presenting as status epilepticus. Brain Dev. 2001; 23(4):255-7.
8. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC, Marks KM, Prins RM, Ward PS, Yen KE, Liao LM, Rabinowitz JD, Cantley LC, Thompson CB, Vander Heiden MG, Su SM (2009). Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature 10;462(7274):739– 744.
9. S. Kolker, "E. Mayatepek, G.F. Hoffmann, White matter disease in cerebral organic acid disorders: clinical implications and suggested pathomechanisms, Neuropediatrics 33 (2002) 225–231.

Tablo 1. L2HGA'lı hastaların demografik, klinik, radyolojik elektrofizyolojik ve genotipik bulguları

	Vaka 1 ^a	Vaka 2 ^a	Vaka 3	Vaka 4	Vaka 5	Vaka 6
Cinsiyet	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Erkek
Yaş	13 yaş	21 yaş	8,5 yaş	1 yaş 7 ay	19 yaş	9 yaş
Semptom başlama yaşı	2 yaş	4 ay	3 yaş	1 yaş	1 yaş	1,5 yaş
Akrabalık	+	+	+	+	+	+
Şehir	Ankara /Haymana	Ankara /Haymana	Batman	Ankara	Ankara /Haymana	Ankara /Haymana

				/Çubu k		
Nöroloji k bulgu						
Nöbet	+	+	-	+	+	+
Serebella r bulgu	+(tremor, dizartri)	+	+(ataksi)	-	+(tremor)	-
Zihinsel yetersizli k	+	-	+	+	+	+
Diğer	-	Eklem laksitesi	DEHB, gelişim basamakla rında gecikme	-	Başta titubasyon	DEHB
Dismorfi zm	-	Uzun yüz, sinorfi, mikrognati, ellerde sindaktili, 4-5. parmaklard a kısalık	-	-	-	-
Makrose fali (Persenti l)	+(96p)	+(99p)	+(97p)	+(99p)	+(97p)	-(51p)
KAA Lizin (N: 77- 221) (µmol/L)	N	273	N	N	317	N

İOA 2hidroks iglutarik asit (N<25) (mmol/ mol creatinin e)	106,8	72	225	187,5	65,4	229
Beyin MRG						
Globus pallidus	+	+	+	+	+	+
Dentat nucleus	+	+	+	+	+	+
Subkorti kal beyaz cevherde U liflerine uzanan sinyal artışı	+	+	+	+	+	+
EEG	Bilateral temporopar yetal epileptik deşarj	N	?	N	Bilateral frontal kaynaklı epileptik deşarj	N
Nükleoti d/amino	c.905C>T;p .Pro302Leu	c.905C>T;p .Pro302Leu	c.1115delT ;	?	c.905C>T;p .Pro302Leu	c.905C>T;p .Pro302Leu



asit değişimi (<i>L2HGDH</i> gen)	(Homozigot)	(Homozigot)	p.Met372Cys..fsX382 (Homozigot)		(Homozigot)	(Homozigot)
Tedavi	Trileptal, Klobazam, Levotiron, Karnitin, Riboflavin	Karnitin, Riboflavin	Riboflavin	Fenobarbital, levetirasetam (6 yaşından sonra ilaçlar kesilmiş)	Levatirasetam, Karnitin, Riboflavin	Levatirasetam, Karnitin, Riboflavin Metilfenidat

KAA: kan aminoasit analizi, İOA: idrar organik asit analizi, DEHB: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, +: var, -: yok, ?: bilinmeyen

CANAVAN HASTALIĞI TANILI VAKALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, BİYOKİMYASAL, ELEKTROFİZYOLOJİK, RADYOLOJİK VE MOLEKÜLER GENETİK ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Suzan İcil

3. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Esra Sayar

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Abdullah Sezer

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Ünitesi, Ankara

Mustafa Kılıç

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

GİRİŞ

Canavan hastalığı (Van Bogaert–Bertrand hastalığı, N-asetilaspartik-asidüri) (OMIM#271900), aspartoaçilaz (aminoaçilaz-2, [EC 3.5.1.15](#)) enzimini kodlayan kromozom 17p13.2'ye lokalize ASPA genindeki patojenik değişikliklerin neden olduğu otozomal resesif geçişli serebral lökodistrofi grubunda bulunan nadir kalıtsal bir metabolik hastalıktır (1-2). Hastalığın çoğunluğu infantil form olup, özellikle 2.-4. aylarda baş düşürme, hipotoni, makrosefali, ilerleyici gelişim geriliği, nöbetler, optik sinir atrofisi, ilerleyici spastisite, opistotonik postür, beslenme problemleri, büyüme geriliği, oksijen bağımlılığı ve mortalite ile karakterizedir. Daha nadir neonatal ve juvenil formları da tanımlanmıştır. Tedavide lityum sitrat, gliseril triasetat ve AAV-ASPA gen tedavisi çalışmaları mevcuttur (1-2).

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde son 10 yıl içerisinde klinik, biyokimyasal, radyolojik ve/veya moleküler genetik analiz ile tanı alarak takip edilen Canavan hastalığı tanılı 5 aileden 6 hastanın verileri geriye yönelik olarak incelendi.

BULGULAR

Hastaların hepsi infantil form idi. Erkek kız oranı 5/1 idi. Başvuru yaşları 2-6 ay olup, tanı yaşları 6-24 ay idi. Biri göçmen olup, diğerleri Türk idi. Hastaların 5/6'sında ebeveynler akrabaydı. Hastaların klinik bulguları daha çok nörolojik sisteme özgü olup aksiyel hipotoni (6/6), periferik spastisite (6/6), makrosefali (6/6), nöbetler (6/6), ağır gelişim geriliği (6/6), büyüme geriliği (6/6) vardı. Benzer aile öyküsü 5/6'sında vardı. Hastaların tamamında idrar organik asit (İOA) analizinde N-asetil aspartat atılımı (52.8-330) (N: 6-36 mmol/mol kre) mevcuttu. Üç hastada ilave olarak hafif-orta düzeyde etilmalonik asit atılımı gözlemlendi. İzlem

sırasında beyin MR görüntüleme ile takipleri yapılan hastaların hiçbirinde iyiye gidiş gözlenmedi. Hastaların 2/6'sı exitus olup (3.5 ve 7 yaşlarda exitus), yaşayan diğer hastalar (18 ay-11 yaş 2 ay) ağır vejetatif durumda idi. Aynı aileden 2 hastada ASPA geninde c.237_238insA;p.M82Nfs*8 homozigot patojenik varyant, farklı bir aileden bir hastada c.857C>A;p.A286D homozigot patojenik varyant ve diğer bir aileden bir hastada ise daha önceden tanımlanmamış c.114_122del;p.Ala39_Ile41del homozigot patojenik değişiklik saptandı (Tablo-1).

TARTIŞMA

Canavan hastalığı diğer organik asidürilerin aksine akut metabolik dekompanzasyondan yoksundur ancak hızlı ilerler. Hastalarımızın tamamında önemli bir tanısal belirteç olan İOA'da N-asetilaspartik asit atılımları belirgin yüksekti. Beyin MR görüntülemesinde tanıya yönelik önemli ipuçları olan yaygın lökodistrofi, globus pallidus, kaudat nükleus, putamen ve serebellar dentat nükleusların simetrik tutulumu, subkortikal U liflerine uzanan T2 hiperintensitelerin varlığı hastalarımızın tümünde mevcuttu. Canavan hastaların çoğunluğunda beklenen hipotoni, makrosefali, ağır gelişim geriliği, spastik tetraparezi, epilepsi hastalarımızın tamamında mevcuttu. Hastaların antiepileptik ilaç, spastisite için baklofen veya klonazepam, N/G veya PEG ile beslenme ve trakeostomi gereksinimleri vardı.

SONUÇ

Canavan hastalığının çok nadir görülmesi ve tipik klinik bulgular ile başvurmasından dolayı sunulmuştur. Bu hastalıkta henüz küratif bir tedavi olmayıp tedavi alternatiflerine ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda dikkat çekici bir özellik, aynı aile bireylerinde hastalığın tanımlanmış olması uygun genetik danışmanlık ile benzer vakaların ortaya çıkmasının önlenilebileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Kölker S and Hoffmann GF. Cerebral Organic Acid Disorders and Other Disorders of Lysine Catabolism. In: Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH. Eds., Seventh Edition. Springer, Germany, 2022. Page 437-459.
2. Kölker S. In: Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira CR, Vianey-Saban C, van Karnebeek CDM. Eds. Second Edition, Springer, Germany, 2022. Page 1399-1417.

Tablo 1. Canavan hastalarının demografik, klinik, radyolojik elektrofizyolojik ve genotipik bulguları

	Vaka 1	Vaka 2 ^a	Vaka 3 ^a	Vaka 4	Vaka 5	Vaka 6
Cinsiyet	Kız	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Yaş	7 yaş (ex)	11 yaş-2 ay	5 yaş	8 yaş 3 ay	3 yaş 6 ay (ex)	18 ay
Semptom başlama yaşı	6 ay	3 ay	2 ay	3 ay	3 ay	3 ay
Tanı yaşı	24 ay	8 ay	6 ay	8 ay	11 ay	9 ay
Akrabalık	+ (I. derece kuzen)	+ Uzak (aynı köy)	+ (I. derece kuzen)	- (Aynı ilçe)	+ (uzak)	+ (II. derece kuzen)
Benzer aile öyküsü	+	+	+	-	+	+
Şehir/Ülke	Yozgat	Aksaray	Aksaray	Çankırı	Suriye	Şırnak
Nörolojik bulgu						
Nöbet	+	+	+	+	+	+
Hipotoni	+	+	+	+	+	+
Ağır gelişim geriliği	+	+	+	+	+	+
Bilateral optik atrofi/İşitme kayıbı	-/?	+/-	+/?	+/?	+/+	-/?
GER/PEG/Tra keostomi	+/+/?	+/-/-	+/+/-	+/+/-	+/-/+	-/-/-

Makrosefali	+	+	+	+	+	+
İOA: N-asetil aspartik asit (N: 6-36) (mmol/mol creatinine)	180	73.2	52.8/143.9	130	127.2	80.9/113.6 /135.9
İOA: EMA (N: 1.7-14.6)	-	-	17	65	34.7	-
Beyin MRG						
Globus pallidus	+	+	+	+	+	+
Thalamus	+	+	+	+	+	+
Subkortikal beyaz cevherde U liflerine uzanan sinyal artışı	+	+	+	+	+	+
Beyin MRS/ NAA piki	?	+	?	?	+	?
EEG	Serebral disfonksiyon yanında oldukça aktif sol hemisfer paryetook sipital başlangıçlı fokal	Her iki hemisfer ön bölgelerden köken alan fokal epileptik bozukluk varlığı	Zemin aktivitesi diffüz serebral etkilenme ile uyumlu. Bir kez şüpheli elektrografik nöbet	Sağ hemisfer sentropa ryetal bölgede n köken alan hafif epileptiform	Sol hemisfer posterior bölgede yavaşlama ile birlikte sol paryetooks ipitalde fokal keskin	N

	epileptik bozukluk		aktivitesi görülmüş	bozukluk	dalga deşarzları	
Nükleotid/amino asit değişimi (ASPA gen)	?(homozigot)	c.237_238insA; p.M82Nfs*8 (homozigot)	c.244_245insA; p.M82Nfs*8 (homozigot) (NM_000049.4)	c.857C>A; p.A286D (homozigot)	?	c.114_122del; p.Ala39_Ile41del (homozigot), Yüksek olasılıkla patojenik (NM_000049.4) Yeni
Tedavi	Klonazepam, baklofen, topiramet	Baklofen, fenobarbital	Baklofen, klonazepam, topiramet, levetirasetam, panto, gaviscon, D vit damla	Baklofen, klonazepam, levetirasetam	levetirasetam, klobazam	Topiramet, levetirasetam, fenobarbital
Prognoz	Exitus (7 yaş)	Spastik paraparezi	Spastik paraparezi	Spastik paraparezi	Exitus (3.5 yaş)	Spastik paraparezi

^a: Aynı harf ile belirtilen hastalar aynı aileden köken almaktadır, İOA: idrar organik asit analizi, EMA: etil malonik asit, NAA: N-asetil aspartat, +: var, -: yok, ?: bilinmeyen

İnfanıl Başlangıçlı Pompe Hastalığını Taklit Eden Mitokondriyal Fosfat Taşıyıcı Eksikliği

Aynur KÜÇÜKCONGAR YAVAŞ, Hacer BASAN, Serpil DİNÇER, Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ, Çiğdem Seher KASAPKARA
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Giriş

Mitokondriyal fosfat taşıyıcı (PiC) eksiklikliği, oksidatif fosforilasyonun substratı olan mitokondri fosfatı sağlayan mitokondriyal taşıyıcıdaki kusurlardan kaynaklanır ve bu nedenle mitokondriyal enerji üretiminde bozuklukla sonuçlanır. Mitokondriyal PiC eksikliği *SLC25A3* genindeki patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan, doğumdan hemen sonra kalp-solunum yetmezliğinin başlamasıyla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır.

Olgu Sunumu

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) etiyolojisinin ve hipotoninin araştırılması amacıyla kliniğimize yönlendirilen hastanın özgeçmişinde doğum sonrası solunum sıkıntısı nedeni ile 15 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı yapılmış. Anne baba arasında akrabalık bağı yoktu. Fizik muayenede stridor, periferik hipotoni ve makroglossi mevcuttu. Kan karnitin, açıl-karnitin düzeyleri normaldi. Aminoasit analizinde hafif düzeyde alanin yüksekliği (516 $\mu\text{mol/L}$ (139 – 474)) saptandı. İdrar organik asit analizi mitokondriyal ara metabolitlerinin (pirüvik asit-oksim, fumarik asit, 2-ketoglutarik, 4-hidroksifenillaktik asit, 4-oh-fenilpirüvik asit) atılımı mevcuttu. Laktat ve kreatinin kinaz yüksekliği (sırasıyla 82 mg/dL (4.5 – 19.8), 1150 U/L (32 – 294)) dışında diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Ekokardiyografide sol ventrikülde global hipertrofisi mevcut. Öncelikle periferik hipotoni, global sol ventriküler HKMP ve CK yüksekliği nedeniyle ön tanımız Pompe hastalığıydı. Ancak alfa-glukosidaz enzim düzeyinin (1.74 nmol/spot/21 saat, referans değerleri: 0.90–7.20), idrar glikotetrasakkaridinin normal olması ve *GAA* geni homozigot benign varyant saptanması nedeniyle Pompe hastalığını dışlandı. İkinci ön tanımız ise kas ve kalp tutulumu ve laktat yüksekliğine nedeni ile mitokondriyal hastalıklardı. Destekleyici etki olarak mitokondriyal kokteyl başlandı. Ekzom sekans analizinde *SLC25A3* geninde c.158-9A>G (IVS2-9A>G) homozigot varyant saptandı. Hem annede hem de babada taşıyıcılık durumu gösterildi. Hastaya mitokondriyal fosfat taşıyıcı eksikliği tanısı konuldu.

Sonuç



Erken başlangıçlı HKMP, hipotoni ve laktik asidoz birlikteliği *SCL25A3* geninin analizi için bir gösterge olabilir. Bu nedenle daha çok vaka sayısına ve uzun vadeli takip çalışmasına ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: Adenozin trifosfat sentezi, Kardiyomiyopati, Kas hipotonisi, Kreatinin kinaz Yüksekliği

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Kombine Oksidatif Fosforilasyon Eksikliği: Tek Merkez Deneyimi

Ayşenur ENGİN ERDAL¹, Aynur KÜÇÜKCONGAR YAVAŞ¹, Şehri Banu IŞIK², Gözde KANMAZ KUTMAN², Füsün ALEHAN³, Hacer BASAN¹, Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ¹, Çiğdem Seher KASAPKARA¹,

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

2 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

3 Serbest Hekim

Giriş

Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sistemindeki kusurdan kaynaklanan değişken belirtilere sahip, çoklu sistem tutulumu ile giden bir hastalık grubudur. Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği (COXPD), otozomal resesif kalıtılır ve 51 türe (COXPD1–COXPD51) ayrılmıştır. Semptomlar doğumda veya doğumdan hemen sonra ortaya çıkar ve büyüme geriliği, mikrosefali, hipertonisite, aksiyal hipotoni, ensefalopati, kardiyomiyopati ve karaciğer fonksiyon bozukluğunu görülebilir. Hastalar genellikle yaşamının ilk yıllarında kaybedilir.

Bu çalışmada kombine oksidatif fosforilasyon tanısı alan 4 vaka sunulmaktadır.

Olgu 1

İnfanıl spazm ve kaba yüz ile takip edilen 1 yaş kız hasta doğum sonrası nöbeti olması nedeni ile takibi yapılmış. Kaba yüz görünümü mevcut, gelişim geriliği mevcuttu. Metabolik testleri normaldi. Yapılan genetik analiz sonucunda *GFM1* geninde homozigot varyant saptandı ve kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği 1 tanısını aldı.

Olgu 2

Hipotonisite, intrauterin gelişim geriliği, laktik asidoz nedeni ile takip edilen 1 günlük erkek hasta doğum sonrası solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan ünitesine yatışı yapılmış. Uzun filtrum, hipertelorizm, hipospadiası mevcuttu. Laktat 121.2 mg/dl (4.5 – 19.8) idi. Tandem ms; alanin 1148,37 µmol/l (130 – 542) idi. İdrar organik asit analizi mitokondriyal ara metabolitlerinin (laktik asit, pirüvik asit-oksim, 3-hidroksibütirikasit, 2-hidroksiizovalerikasit) atılımı mevcuttu. Yapılan genetik analiz sonucunda *TSM* geninde c.934C>T (p.Arg312Trp)-rs121909485 homozigot varyant saptandı ve kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği 3 tanısını aldı.

Olgu 3

Dengesiz yürüme ve öğrenme güçlüğü şikayeti ile tetkik edilen 10 yaş kız hastanın 1 yaşında nöbet sonrası yürümede dengesizlik şikayeti başlamış. Ataksi, bilateral aşıl spastisitesi,

strabismusu mevcut. Aminoasit analizinde hafif düzeyde alanin yüksekliği (516 $\mu\text{mol/L}$ (139–474)) saptandı. Yapılan genetik analiz sonucunda *AARS2* geni p.Gly269Asp/p.Ser282Cys birleşik heterozigot varyant saptandı ve kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği 8 (COXPD8) tanısı aldı.

Olgu 4

Distoni, epilepsi ve mikrosefali nedeni ile takip edilen 5 aylık erkek hasta, sürekli ağlama, huzursuzluk, başını geri atma şikayeti ile başvurmuş. Mikrosefali, distoni, hipotonisitesi mevcut. Metabolik tetkikleri normal. Yapılan genetik analiz sonucunda *PNPT1* geninde c.810G>C (p.Lys270Asn) homozigot varyant saptandı ve kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği 13 (COXPD13) tanısı aldı.

Sonuç

Farklı klinik bulgularla gelebilen kombine oksidatif fosforilasyon eksiklikleri perinatal dönemden erişkin yaşa kadar hareket bozukluğu, nöbet, hipotoni, psikiyatrik, kardiyak, laktat yüksekliği olan tüm hastalarda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kombine oksidatif fosforilasyon, Mitokondriyal hastalık, Çoklu sistem tutulumu

Tablo: Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği olan hastaların demografik özellikleri

Olgu numaraları	Başvuru Yaşı	Tanı Yaşı	Cinsiyet	Klinik Bulgular	Plazma Laktat Seviyesi	Genetik
-----------------	--------------	-----------	----------	-----------------	------------------------	---------

1	18 ay	2 yaş	K	İnfanıl spazm, Kaba yüz	Hafif yüksek	<i>GFM1</i> geninde c.1823G>A (p.Arg608Gln) Homozigot varyant
2	1 günlük	1 ay	E	Uzun filtrum, hipertelorizm, hipospadias, solunum sıkıntısı	Yüksek	<i>TSFM</i> geninde c.934C>T (p.Arg312Trp)-rs121909485 homozigot varyant
3	10 yaş	10 yaş	K	Dengesiz yürüme ve öğrenme güçlüğü	Belirgin yüksek	<i>AARS2</i> geni p.Gly269Asp/p.Ser282Cys birleşik heterozigot varyant
4	5 ay	15 ay	E	Distoni, epilepsi ve mikrosefali	Normal	<i>PNPT1</i> geninde c.810G>C (p.Lys270Asn) homozigot varyant

Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Katarakt: 12 Yıllık Tek Merkez Deneyimi**Merve KOÇ YEKEDÜZ¹, Engin KÖSE^{1,2}, Fatma Tuba EMİNOĞLU^{1,2}****¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı****²Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi**

Giriş: Katarakt, dünyadaki en sık görme kaybına yol açan, genelde erişkinde görülen, cerrahi müdahale ile tedavi edilebilen bir göz hastalığıdır. Çocukluk döneminde saptanan kataraktın genetik, travmatik, enfektif ve metabolik birçok sebebi olabilir. Kalıtsal metabolik hastalıklar içerisinde en çok galaktozemi, serebrotendinoz ksantamatozis, mitokondrial sitopatiler, lizinürik protein intoleransı, Smith-Lemni Opitz sendromu, homosistinüri katarakta yol açmaktadır. 12 yıllık tek merkez deneyimi ile katarakt bulgusu olan kalıtsal metabolik hastalıkların (KMH) araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2012-2023 yılları arasında AÜTF Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda KMH tanısıyla izlenen 1458 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmış ve kataraktı olan hastalar klinik özellikler açısından incelenmiştir.

Bulgular: KMH tanısıyla izlenen 1458 hastanın 37'sinde (%2,5) katarakt saptandı. Hastaların 19'u (%51,4) kız, 18'i (%48,6) erkekti. Hastaların median yaşı 10 yıldır (min-max:0.5-45). Hastaların doğum haftası ortalama 37,8±1,32 hafta, median doğum tartısı 3000 gramdır (min-max:1270-4080). Hastaların 24'ünde (%64,9) ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü vardı. Hastaların 15'inde (%40,5) organomegali, 14'ünde (%37,8) mikrosefali, 14'ünde (%37,8) nöbet öyküsü, 10'unda (%27) hipoglisemi öyküsü, 9'unda (%24,3) dismorfik yüz bulguları 4'ünde (%10,8) makrosefali, 4'ünde (%10,8) tendonda ksantom bulgusu ve yürüyüş problemleri vardı. Hastaların 32'sinde (%86,5) nörogelişimsel alanlarda gecikme ve zorlayıcı etmenlere bağlı özel gereksinim mevcuttu. Hastaların 8'i (%21,6) galaktozemi, 7'si (%18,9) mitokondrial hastalık, 5'i (%13,5) serebrotendinoz ksantamatozis, 5'i (%13,5) peroksizomal/lizozomal hastalık tanılıydı. Kataraktı olan hastalar içerisinde ayrıca 1 (%2,7) Chanarin-Dorfman sendromu, 1 (%2,7) Lowe sendromu, 1 homosistinüri (%2,7), 1 (%2,7) konjenital glikozilasyon (CDG)-1k tanılı hastalar vardı. Özel eğitim ve rehabilitasyona en çok ihtiyaç duyan tanı grupları mitokondrial hastalıklar (%100) ve galaktozemi (%75).

Sonuç: Erken yaşta ortaya çıkan katarakt ve eşlik eden birden çok sistem tutulumlarında kalıtsal metabolik hastalıkların mutlaka akla gelmesi gerekir. Ayrıca katarakta neden olabilecek KMH açısından araştırılan ve takip edilen hastaların da düzenli şekilde göz muayenelerinin yapılması önem arz etmektedir.



Anahtar Kelimeler: katarakt, kalıtsal metabolik hastalık, multisistem tutulum

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Mikrosefali ile Gelen Hastalarda Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Değerlendirilmesi**Merve KOÇ YEKEDÜZ¹, Engin KÖSE^{1,2}, Fatma Tuba EMİNOĞLU^{1,2}****¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı****²Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi**

Giriş: Mikrosefali baş çevresinin yaş ve cinsiyet ortalamasının 2SD'den fazla altında olması olarak tanımlanır. Genetik, sendromik, edinsel birçok altta yatan sebebe bağlı olabilir. 12 yıllık tek merkez deneyimi ile mikrosefali bulgusu olan kalıtsal metabolik hastalıkların (KMH) araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2012-2023 yılları arasında AÜTF Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda KMH tanısı ve şüphesi izlenen 1458 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmış ve mikrosefalisi olan hastalar klinik özellikler açısından incelenmiştir.

Bulgular: KMH tanısı ve şüphesi izlenen 1458 hastanın 84'ünde (%5,7) mikrosefali saptandı. Bu hastaların 51'inde (%60,7) kalıtsal metabolik hastalık (KMH) tanısı kesinleşti, 33'ünde (%39,3) KMH tanısı dışlandı. KMH tanılı hastaların 38'inde (%74,5) mikrosefali izoleydi, 12'sinde (%23,5) boy ve kiloda da düşüklük mevcuttu. KMH tanılı hastaların %60,8'i erkek, %39,2'si kızdı. Hastaların median yaşı 6 [IQR: 4-10] yılı. KMH tanılı hastaların 28'inde (%54,9) klinik nöbet, 25'inde (%49) elektroensefalogramda epileptik bozukluk, 25'inde (%49) antiepileptik tedavi öyküsü vardı. En sık nöbet öyküsü olan tanı grubu mitokondrial hastalıklardı (%32). KMH tanılı hastaların 45'i (%88,2) kranial manyetik rezonans görüntüleme ile incelendi ve bunların 38'inde (%84,4) hastalığıyla ilişkili düşünülen patolojik bulgular saptandı. Hastaların 2'sinde (%3,9) BAER'de işitme kaybı mevcuttu ve tanıları mitokondrial hastalıktı. KMH tanılı hastaların 19'sinde (%37,3) mitokondrial hastalık, 12'inde (%23,4) aminoasidopati, 6'sında (%11,8) organik asidemi, 3'ünde (%5,9) yağ asidi ve safra metabolizma bozukluğu, 3'ünde (%5,9) lizozomal hastalık, 2'sinde (%3,9) karbonhidrat metabolizma bozuklukları, 2'sinde (3,9%) yağ asidi oksidasyon defekti, 1'inde konjenital glikozilasyon defekti (%2), 1'inde (%2) hücre trafik bozukluğu, 1'inde (%2) üre döngü bozukluğu, 1'inde (%2) biotinidaz eksikliği idi. Mitokondriyal hastalıkların 2'si TMEM 70 mutasyonu, 2'si DGUOK mutasyonu, 1'i de koenzim Q4 mutasyonuydu. Aminoasidopatilerden 3'ü homosistinüri, 2'si fenilketonüri anne bebeği, 1'i serin eksikliği ve 1'i PTPS eksikliği idi. Organik asidemilerin 3'ü (%50) metilmalonik asidemi, 3'ü (%50) de 3-Metilkrotonil-KoA karboksilaz 2 eksikliği idi.



Sonuç: Mikrosefali birçok nörolojik, metabolik ve genetik tanıda gözlenebilen bir bulgu olup ayırıcı tanının yapılabilmesi için yol gösterici olabilir.

Anahtar sözcükler: kalıtsal metabolik hastalıklar, mikrosefali, nöbet, elektroensefalogram, kranial manyetik rezonans görüntüleme

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Mukopolisakkaridoz Tanılı Hastaların ve Bakım Verenlerinin Yaşam Kalitesi ve İlgili Faktörler

Merve KOÇ YEKEDÜZ¹, Kubra CİLESİZ², İlknur SÜRÜCÜ KARA¹, Aşlı İNCİ², Engin KÖSE^{1,3}, Leyla TÜMER², Fatma Tuba EMİNOĞLU^{1,3}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

GİRİŞ: Mukopolisakkaridoz (MPS), birden fazla sistemi tutan, birçok alt tipi olan, özel ihtiyaçları olan ve yaşam boyu bakım gerektiren bir hastalıktır. Yaşam kalitesi (YK), fiziksel-psikolojik iyilik hali, aile ve çevresel faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Bu araştırma hem MPS hastalarında hem de onların bakım verenlerinde yaşam kalitesini etkileyen faktörleri araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: MPS'li 37 hastanın sosyodemografik özellikleri, klinik bulguları ve özel ihtiyaçları sorgulandı; bunların arasında 28 pediatrik hasta KINDL-ebeveyn ölçeği kullanılarak YK açısından değerlendirildi. 37 hastanın bakım vereninin YK'ni değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği (WHO-QoL-BREF) kullanıldı (Şekil 1).

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 14 yıldır. Soruları yanıtlayan ebeveynlerin %45,9'u anneler, %54,1'i babalardır. Sosyodemografik özelliklerin yaşam kalitesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bulundu. MPS tip III hastaları, diğer tipler arasında benlik saygısı alanında en düşük ortalama puana sahipti. Enzim replasman tedavisi (ERT) alan hastalar, arkadaş alanında yüksek puan aldı. Uyku bozukluğu olan hastaların ve ebeveynlerinin fiziksel-psikolojik/duygusal alan puanları, olmayanlara göre daha düşük saptandı. İştah/yeme problemi olan hastalar benlik saygısı alanında düşük puan alırken, bakım verenleri sosyal ilişkiler alanında düşük puan aldı. Özel eğitime ihtiyaç duyan hastaların ve ebeveynlerinin psikolojik/duygusal alan puanları, olmayanlara göre daha düşüktü. Psikiyatri tedavisi görenlerde toplam puanın ve KINDL hastalık alanı puanlarının düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Bu araştırma hem MPS hastalarında hem de bakım verenlerinde yaşam kalitesini etkileyen faktörleri aynı anda araştıran ilk çalışmadır. Uyku bozukluğu, iştah/yeme sorunları, özel eğitim ihtiyacı ve psikiyatrik tıbbi tedavi ihtiyacının hastaların ve bakım verenlerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: KINDL, mukopolisakkaridoz, WHO-QoL-BREF, yaşam kalitesi

KINDL-parents	Physical Well-Being	1...feeling fun/ill 2...having headache or tummy-ache 3...being tired 4...feeling str full of energy
	Emotional Well-Being	5...having fun/laughing 6...not feeling doing something 7...feeling alone 8...being scared/unsure her-/himself
	Self-esteem	9... proud of him-/herself 10...feeling on top of the world 11...feeling pleased with herself 12...having lots of ideas
	Family	13. ... being well with parents 14. ... feeling fine at home 15. ... quarrelling at home 16. ... feeling that parents are bossing him/her around
	Friends	17. ... playing with friends 18. ... was liked by other kids 19. ... getting along well with friends 20. ... feeling different from other children
	School	21. ... easily coping with schoolwork 22. ... enjoying the school lessons 23. ... worried about his future 24. ... being afraid of bad marks or grades/making mistakes
	Disease	25. Long term disease/hospitalization 26. ...being afraid the illness might get worse 27. ... being sad because of the illness 28. ... being able to cope well with her/his illness 29. ... feeling that parents treated the child as though he/she were younger, because of the illness 30. ... avoiding others to notice his illness 31. ... missing something at nursery school/kindergarten because of her/his illness
WHO-QOL-BREF	Physical health	1. Pain and discomfort 2. Energy and fatigue 3. Sleep and rest 4. Mobility 5. Activity 6. Dependence on medicinal substances and medical aids 7. Work capacity
	Psychological	8. Positive feelings 9. Thinking, learning, memory, and concentration 10. Self-esteem 11. Bodily image and appearance 12. Negative feelings 13. Spirituality/religion/personal beliefs
	Social relationships	14. Personal relationships 15. Social support 16. Sexual activity
	Environment	17. Freedom, physical safety, and security 18. Home environment 19. Financial resources 20. Health and social care: accessibility and quality 21. Opportunities for acquiring information and skills 22. Participation in and opportunities for recreation/leisure activities 23. Physical environment (pollution/noise/ traffic/climate) 24. Transportation

Şekil 1. Yaşam kalitesini değerlendiren ölçeklerin alanları (original başlık ve içerikleri ile sunulmuştur)

Ulusal Yenidoğan Tarama Programından Yönlendirilen Bebeklerin İzlemi**Merve KOÇ YEKEDÜZ¹, Engin KÖSE^{1,2}, Fatma Tuba EMİNOĞLU^{1,2}****¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı****²Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi**

Giriş: Fenilketonüri ve biotinidaz eksikliği ulusal tarama programında olan iki kalıtsal metabolik hastalıktır. Kesin tanı için ileri incelemeler gerekir.

Gereç yöntem: Son 3 yılda yenidoğan tarama programından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'na yönlendirilen bebeklerin dosyası taranmıştır.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen 62 bebeğin 39'u erkekti. Merkezimize başvuru ortanca yaşı 24 gündü. Bebeklerin %27,4'ü preterm, %71'i term, %1,6'sı posttermdi. 60 bebeğin (%96,8) doğum tartısı 2500-4000 gram arasındaydı. Bebeklerin 22'sinin (%35,5) tarama testi alındığı esnada sarılığı, 10 bebeğin (%16,1) hastane yatış öyküsü vardı. 11 ailede (%17,7) akrabalık öyküsü, 2 tanesinin (%3,2) tanıli kardeş öyküsü vardı. Bebeklerin 35'i (%56,5) fenilketonüri, 27'si (%43,5) biotinidaz eksikliği şüphesi ile yönlendirildi. Fenilketonüri şüphesi ile yönlendirilen bebeklerin fenilalanin ortanca değeri ilk taramada 2,35 mg/dl (min-max: 0,80-13,50), ikinci taramada 2,40 mg/dl (min-max:2,01-4,60) saptandı. Biotinidaz eksikliği ile yönlendirilen bebeklerin biotinidaz ortanca değeri ilk taramada 54,50 MRU (min-max:0,00-65,00), ikinci taramada 54,44 MRU (min-max:0,00-122,00) saptandı. Merkezimizde yapılan tetkiklere göre bebeklerin fenilalanin değeri 1., 2. ve 3.laboratuvar testinde sırasıyla ortanca 1,80 mg/dl (min-max:0,83-7,90), 2,20 mg/dl (min-max:0,69-6,00), 3,42 mg/dl (min-max:1,20-5,40) saptandı. Biotinidaz enzim düzeyi 1., 2. incelemelerde sırasıyla hastaların %48,1'i; %44,4'i oranlarında heterozigot eksiklik şeklinde saptandı. Biotinidaz eksikliği şüphesi ile yönlendirilen bebeklerin 20'sinin BTG geni çalışıldı, 5'inde homozigot, 3'ünde compound heterozigot, 10'unda heterozigot varyant saptandı. 2 bebeğin de BTG geni normaldi. Fenilketonüri şüphesi ile yönlendirilen bebeklerin 8'inde PAH geni sonuçlandı, 1'inde homozigot, 6'sında compound heterozigot, 1'inde heterozigot, varyant saptandı. Her iki grupta da henüz genetik incelemesi sonuçlanmamış hastalar mevcuttu. Fenilketonüri şüphesi ile yönlendirilen bebeklerin 12'sinde (%34,3) fenilalanin düzeyi hiperfenilalaninemi seviyesi ile uyumluyken, 1 hastada (%2,9) fenilketonüri seviyesindeydi. Biotinidaz eksikliği için yönlendirilen bebeklerin 15'i (%55,6) biotin tedavisi, fenilketonüri için yönlendirilen bebeklerin 1'i (%2,9) de diyet tedavisi almaktaydı.

Sonuç: Fenilketonüri ve biotinidaz eksikliği akraba olmayan ebeveyn çocuklarında da olabilir. Genetik inceleme sonuçlanana kadar biyokimyasal ipuçlarına göre tedavi ve takiplerin sürdürülmesi gerekir.

ANAHTAR KELİMELEER: biotinidaz eksikliği, fenilketonüri, kalıtsal metabolik hastalıklar, ulusal tarama programı, yenidoğan tarama programı

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Meningokoksemi ve İzovalelik Asidemiyi Taklit Eden İki Etilmalonik Ensefalopati Olgusu

Ezgi Ünlü Torlak¹, Aşlı Çivicik Serbest¹, Merve Koç Yekedüz², Engin Köse^{2,3}, Fatma Tuba Eminoğlu^{2,3}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Giriş ve Amaç: Etilmalonik ensefalopati (EE), multisistemik, nadir bir metabolik hastalıktır. Erken başlangıçlı progresif psikomotor gerilik, nöbet, distoni, peteşi-purpura, kronik hemorajik ishallere ile seyreder.

Olgu Sunumu:

Olgu 1: 2 yaş 10 ay erkek hasta, 7 aylıkken sıçrama nöbetleriyle izlemde EE tanısı almış. Dış merkezde izlenen hasta ateş, solunum sıkıntısı ile acile başvurmuş. Bilinci konfü, metabolik atak olarak değerlendirilen hasta yoğun bakım ünitemize sevk edilmiştir. Bilinci kapalı, entübe, karaciğer 2 cm palpe, yüz ve ekstremitelerde meningokosemiyi andırır yaygın peteşiyel döküntü saptanmıştır. Laboratuvarında kan gazında ağır asidoz (Ph:6.97 Pco2:72 mmHg hco3:12.6mmol/l lac:6.9mmol/l), AST (256U/l), ALT (113U/l), kreatinin kinaz (5294U/l) yüksekliği saptanmıştır. Plazma amino asitlerin normal, karnitin/açilkarnitin profilinde C4-C5 karnitin yüksekliği saptanmıştır. ETHE 1 geninde exon5 c.554 T>G homozigot varyant saptanmıştır. NAC infüzyonu, metronidazol, karnitin, riboflavin, koenzimQ10, dikloroasetat, tiamin tedavileri verilmiştir. Yatışının 10.gününde radyolojik bulguları beyin ölümü ile uyumlu olan hasta 12.gününde ex olmuştur.

Olgu 2: 4 yaş erkek hasta, burun kanaması halsizlik şikayetleriyle acile başvurdu. 1.5 yaşında ensefalopati tablosu ile dış merkezde araştırılan hastanın karnitin/açilkarnitin profilinde C5-karnitin yüksekliği, idrarda izovalelik asidin atılımı saptandığı, izovalelik asidemi tanısı aldığı öğrenilmiştir. Tarafımızca izlemde ensefalopati, peteşiyel döküntü tablosuna ek karnitin/açilkarnitin profilinde C4-C5-karnitin yükseliği, idrarda etilmalonik asit atılımında artış saptanması üzerine bakılan ETHE 1 exon5 c.191 T>C homozigot varyant saptanmış olup EE tanısını almıştır. İzlemde enfeksiyon ile tetiklenen atak nedeniyle yatırılarak NAC infüzyonu, metronidazol, karnitin, riboflavin, koenzimQ10 tedavileri ve diyet başlanmıştır. Ağır ensefalopati tablosuna rağmen peteşiyel döküntü saptanmamış olan hasta 30 gün yoğunbakımda entübe izlenmiştir. Non-invaziv solunumsal destek ile servis izlemine alınmış, motor ve bilişsel etkilenim gelişmiştir.

Tartışma ve Sonuç: İki olgu karşılaştırıldığında ikisi de ağır ensefalopati tablosu ile takip edilmiş olup, ikinci olgunun yaygın peteşiyel döküntüsü olmadan ağır ensefalopatisi olduğu dikkat çekmektedir. Biri vakanın varyantı ikinci kez ikinci vakanın varyantı ilk kez (novel) bildirilmektedir. Meningokoksemi ve izovalerik asidemiye taklit eden bulgular vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: etilmalonik ensefalopati, meningokoksemi, izovalerik asidemi, tedavi

Primer Koenzim Q10 Eksikliği-7 olan iki Türk hasta

Gülreyhan Sonuç Kartal¹, Merve Koç Yekedüz², Engin Köse^{2,3}, Fatma Tuba Eminoğlu^{2,3}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Özet

Giriş ve Amaç: Primer Koenzim Q10 Eksikliği-7 (OMIM 616276), COQ4 genindeki bi-alelik patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır. Yaygın klinik bulgular arasında hipotoni, nöbetler, solunum sıkıntısı ve kardiyomiyopati bulunur. Bu posterde Primer Koenzim Q10 Eksikliği-7 tanısı alan iki hastayı, hastalığın klinik ve laboratuvar belirtilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak amacıyla sunuyoruz.

Olgular:

Olgu 1: 3 ay 22 günlük erkek hasta, yetersiz beslenme ve huzursuzluk nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Akraba olmayan bir evliliğin sorunsuz hamileliğinden doğdu. Fizik muayenede hipotoni, dolikosefali, periorbital ödem ve uzun kirpikler ortaya çıktı. Kan testlerinde metabolik asidoz ve yüksek serum laktat düzeyleri ortaya çıkarken, genetik analizde COQ4 geninde daha önce patojenik olarak bildirilen c.437T>G (p.Phe146Cys) varyantı ortaya çıktı. Hem anne hem de baba üzerinde de genetik testler yapıldı ve COQ4 geninde 0.437T>G (p.Phe146Cys) heterozigot varyantı ortaya çıktı. Bu bulgular sonucunda hastaya neonatal ensefalomiyopati-kardiyomiyopati-solunum sıkıntısı sendromu (Primer Koenzim Q10 Eksikliği-7) tanısı konuldu.

Olgu 2: 1 yaşında erkek hasta hipotoni, nöbet ve beslenme güçlüğü şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Akraba olmayan bir evliliğin sorunsuz hamileliğinden doğdu. Yaşamının ilk gününde yetersiz beslenme ve hipotoni nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Fizik muayenede mikrosefali, yüksek damak, yetersiz beslenme, zayıf ağlama, hipotoni, iki taraflı yatay nistagmus ve göz temasını sürdürmemesi ortaya çıktı. Laboratuvar bulguları normal sınırlar içindeyken, tam bir ekzom dizileme analizi, COQ4 geninde daha önce patojenik olarak bildirilen c.458C>T (p.A153V) homozigot bir varyantı ortaya çıkardı. Hastaya Primer Koenzim Q10 Eksikliği-7 tanısı konuldu.

Tartışma ve Sonuç: Nörolojik ve dismorfik belirtilerle başvuran bebeklerin ayırıcı tanısında Primer Koenzim Q10 Eksikliği-7 göz önünde bulundurulmalıdır.



Anahtar Kelimeler: Primer Koenzim Q10 Eksikliği-7; koenzim Q4 eksikliği; mitokondriyal bozukluklar; neonatal ensefalomiyopati-kardiyomiyopati-solunum sıkıntısı sendromu.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

“Beş Benzemez” Bir Durum: Niemann Pick Tip C

Cemre Kara¹, İlayda Kütükkıran¹, Ahmet Yiğit Güler², Merve Koç Yekedüz³, Engin Köse^{3,4}, Fatma Tuba Eminoğlu^{3,4}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

⁴Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Giriş

Niemann-Pick tip C hastalığı (NP-C), hücre içi lipid taşınma defekti sonucu glikosfingolipidlerin hücre içinde birikimi ile karakterize, karaciğer, dalak ve nörolojik sistemi etkileyen bir metabolik hastalıktır.

Olgular:

Olgu-1: Akraba evliliğinden doğan 3 günlük erkek bebek neonatal kolestaz ve hepatosplenomegali saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Tetkiklerinde transaminaz ve bilirübin yüksekliği görüldü. Lizofosfolipid paneli NP-C ile uyumluydu ve NPC1 geninde homozigot mutasyon saptandı. Hastaya miglustat başlandı. Takibinde durumu hızla kötüleşen hasta, 138 günlükken çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Olgu-2: Kardeşinde NP-C tanısı olan ve 5 günlükken sarılık gelişen kız bebek tarafımıza yönlendirildi. Aminotransferaz yüksekliği, hiperbilirubinemi, hepatosplenomegali, LysoSM509 yüksekliği, genetik analizinde NPC2 geninde homozigot mutasyon saptandı ve miglustat başlandı. Hematopoetik kök hücre nakli yapılması planlanan hasta CMV viremisi gelişmesi üzerine 103 günlükken çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Olgu-3: 6 aylık kız bebek akut karaciğer yetmezliği nedeniyle merkezimize yönlendirildi. Ailede akrabalık öyküsü mevcuttu. Kitotirosidaz düzeyi yüksek saptanan hastanın genetik analizinde NPC1 geninde homozigot mutasyon saptandı. İki hafta çocuk yoğun bakımda takip edilen hasta, ailesinin isteği üzerine memleketine sevk edildi.

Olgu-4: Karaciğer ve solunum yetmezliği bulgularıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve akraba evliliği öyküsü olan 3 aylık erkek bebeğin lizofosfolipid paneli NP-C ile uyumluydu. Görüntülemelerinde saptanan akciğer lezyonları NP-C pulmoner tutulumuyla ilişkilendirildi.

Olgu-5-6: 9 yaşında kız çocuk davranış değişiklikleri, okul başarısında azalma şikayetleriyle başvurdu. FM’de vertikal okuler paralizi saptandı. Lizosfingolipid paneli NP-C ile uyumlu, NPC2 geninde homozigot mutasyon saptandı, destek ve miglustat tedavilerine başlandı. Epileptik nöbet geçiren hastaya antiepileptik tedavi başlandı. Kız kardeşine tanı konulmasının ardından epilepsi tanısı ile 10 yaşından beri takipli kardeş tarama amacıyla başvurdu. Lizosfingolipid paneli NP-C ile uyumluydu. Genetik analizinde NPC2 geninde homozigot mutasyon tespit edilmesinin ardından miglustat tedavisine başlandı. Her iki hastanın da miglustat tedavisi altında nöropsikiyatrik semptomları olduğu için tedavi kesildi, izlemde psikiyatrik bulgular azaldı.

Sonuç: NPC klinik olarak heterojen bir lizozomal hastalıktır ve her yaşta ortaya çıkabilir.

Anahtar kelimeler: Hepatosplenomegali, Miglustat, Niemann Pick Tip C

Tablo 1	NPC Olgularının Biyokimyasal, Genetik sonuçları ve Güncel Durumları		
	Yaş	Lizosfingolipid Paneli	Genetik
Vaka-1	3 gün	Lyso SM509: 936 (1-33) LysoSM509/LysoSM: 110,12 (1.7-28)	NPC1 geni; NM000271.5 c.2039dupT(p.L680Ffs*9) (p.L680FfsT9) homozigot
Vaka-2	5 gün	LysoSM: 8,1 (<3,4) LysoSM509: 1101 (1-33) Lyso SM-509/Lyso SM: 135,923 (1,7-28)	NPC2 geni; c.434 T>A (p.V145E) homozigot
Vaka-3	6 ay	-	NPC 1 geni; NM_000271.5 c.2009G>T (p.C670F) (p.Cys670Phe) (homozigot)
Vaka-4	3 ay	LysoSM: 6,9 (<3,4) LysoSM509: 869,4 (1-33) Lyso SM-509/Lyso SM: 126 (1,7-28)	-
Vaka-5	9 yaş	LysoSM 0.8 nmol/L (<3.4) LysoSM-509 674.78 nmoL/L (1-33) LysoSM-509/lysoSM 843.4 (1.7-28)	NPC 2 geni; T120S (CCC>TCC) homozigot
Vaka-6	10 yaş	LysoSM 2.80 nmol/L (<3.40) LysoSM-509 479.56 nmol/L (1-33) LysoSM-509/LysoSM 171 (1.7-28)	NPC 2 geni; p.P120S (c.358C>T) homozigot

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA KARACİĞER TUTULUMUNUN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: DOKUZ YILLIK MERKEZ DENEYİMİ

Samira Bayramova¹, Merve Koç Yekedüz², Engin Köse^{2,3}, Fatma Tuba Eminoğlu^{2,3}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Giriş: Doğumsal metabolik hastalıklar birden fazla sistem tutulumu ile seyredebileceğinden farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Şu ana kadar tanımlanmış 1000’den fazla DMH mevcut olup tanı yöntemlerinin geliştirilmesine paralel olarak bu sayı her geçen gün artmaktadır. Çocukluk çağı akut karaciğer yetmezliğinin yaklaşık %30’u DMH’lardan kaynaklanmaktadır. Bu oran yenidoğanlarda daha yüksektir. Erken çocukluk döneminde DMH’lar karaciğer sirozunun en yaygın nedenleri arasındadır. İdiyopatik olarak sınıflandırılan akut karaciğer yetmezliği ve sirozların büyük bir kısmına tanı konulamamış DMH’ların neden olduğu düşünülmektedir. Metabolik karaciğer hastalıkları, çocuklarda karaciğer nakillerinin yaklaşık %10-20’sinden sorumludur.

Gereç ve Yöntem: DMH şüphesi ile metabolizma poliklinikte takipli 1237 çocuk hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri geriye dönük incelenerek, karaciğer tutulumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. DMH tanısı kesinleşenler(Grup 1) ve DMH tanısı şüphesi olanlar(Grup 2) şeklinde iki gruba ayrılmış ve karaciğer tutulumuna ait veriler gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Sarılık, karaciğer yetmezliği, yenidoğan kolestazi, kronik karaciğer hastalığı ve sağkalım açısından her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı. Grup 1’in metabolik analizlerinde patolojik sonuç, Grup 2’ye göre daha sıktı. Görüntüleme sonuçları incelendiğinde, Grup 1’de ultrasonografide patolojik bulgu sıklığı Grup 2’ye göre daha sıktı. Hepatomegali, en sık karbonhidrat metabolizma bozukluklarında(%82,5), aminoasidopatilerde(%68,8) görüldü. Splenomegali, karbonhidrat metabolizma hastalıkları(%30,4) ve kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar(%47,6) daha sık saptandı. Kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda(%86,1) ve aminoasidopatilerde(%78,6) patolojik USG bulgu sıklığı diğer tanı gruplarına göre daha yüksekti. Karaciğerde nodül(%42,9) ise en sık aminoasidopatilerde(tirozinemi tip 1) izlendi. Sağkalım en düşük mitokondriyal hastalıklarda(%14,2) saptandı.

Sonuç: Araştırmamız doğumsal metabolik hastalıkların tanı, tedavi ve izlemini yapan üçüncü basamak bir merkezin 9 yıllık deneyimini sunan bir çalışma olup pediatrik yaş grubunda DMH tanısı ve şüphesi ile çocuk metabolizma bilim dalında izlenen hastalarımızda %33 gibi yüksek bir oranda karaciğer tutulumu olduğu gösterilmiştir. Doğumsal metabolik hastalık şüpheli olguların başvuru anında ve takiplerinde karaciğer tutulumu açısından değerlendirilmesi önemli ve yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatomegali, hepatik tutulum, kalıtsal metabolik hastalık

Fenilketonüri Tanı Tedavi ve Takibinde Yapay Zekanın Başarısı**Merve KOÇ YEKEDÜZ¹, Engin KÖSE^{1,2}, Fatma Tuba Eminoğlu^{1,2}****¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı****²Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi**

Giriş: Yapay zekâ, tıp alanında ivme kazanarak günlük kullanıma girmiştir. Öğrenci, doktor ve hastaların faydalanmaya başladığı bir yapay zekâ uygulaması olan ChatGPT ile ilgili tıp alanında kısıtlı sayıda araştırma vardır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) yerel internet ağı kullanılarak fenilketonüri ile ilgili “genel bilgiler (A)”, “laboratuvar bulgular (B)”, “tedavi (C)”, “izlem ve progres (D)” alt başlıklarında her biri 10 puan olmak üzere 10’ar soru ve her biri 20 puan olmak üzere 5 tane “hasta senaryosu (E)” alanında soru ChatGPT’ye yönlendirilmiştir. Sorulara yapay zekâ tarafından verilmiş cevapların doğruluk yüzdeleri uluslararası kabul görmüş kılavuzlar ve textbooklara göre değerlendirilmiş ve cevap verme süreleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Toplam 45 sorunun 5’ine (%11,1) tüm içeriğiyle yanlış cevap alınmıştır. En yüksek puan (92/100 puan) “genel bilgiler” alanında elde edilmiştir. “Genel bilgiler” alanında cevap hızı 11,3 sn/soru olup diğer alanlardan daha hızlı cevap alındığı görülmüştür. “Laboratuvar bulgular” alanında 10 sorudan 4’üne (%40) tam cevap alınabilmiştir. “Tedavi” alanındaki soruların ortalama puanı 76,6/100 saptanmış olup diyet dışındaki tedavi seçeneklerine dair iki sorunun tamamen yanlış cevaplandığı görülmüştür. “İzlem ve progres”e dair sorular da 85/100 puan ile en iyi cevaplanan ikinci alan olmuştur. 5 tane hasta senaryosu üzerinden yönlendirilen sorulara cevap oluşturulma süresi 20,4 sn/soru, total puanı 60/100 olup en geç ve içerik olarak en zayıf cevap alınan alt grup olmuştur. Tüm alanların ortalama puanı ise 75,1/100’dür (Tablo 1).

Sonuç: Araştırmada, hakkında internette en çok bilgi bulunan ve en sık görülen kalıtsal metabolik hastalıklardan biri olan fenilketonüri ele alınmıştır. İnternet ağının hızına bağlı olarak farklılıklar oluşması bir kısıtlılık olduğundan cevap hızının genellenebilirliği zayıftır. Tüm alanların ortalama puanına bakılarak soruların ¾’üne cevap alınabildiği çıkarımında bulunulabilir. Karmaşık hasta senaryolarında alınan cevaplar tatmin edici değildir. Bu kadar net mekanizmaya ve tedaviye sahip bir tanıda bile düşük puanlar elde edilmesi, yakın gelecekte yapay zekanın insan gücünün yerine geçebileceği öngörüsünün oldukça uzağında gözükmetedir.



Anahtar Kelimeler: ChatGPT, diyet, fenilketonüri, yapay zekâ

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Kalıtsal Metabolik Hastalık Tanılı Hastaların Annelerinin Gebelikle İlişkili Sağlık Sorunları**Gözde Nur Yağcı¹, Merve Evgin¹, Merve Koç Yekedüz^{2,3}, Engin Köse^{2,3}, Fatma Tuba Eminoğlu^{2,3}**¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı³Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Giriş: Yapılan araştırmalarda, kalıtsal metabolik hastalık (KMH) tanısı konulan olguların annelerinde gebelikte daha sık polihidroamnioz, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet) sendromu, bebeklerde non immun hidrops fetalis, preterm doğum tanımlanmıştır. Bu araştırma ile KMH tanılı çocuğu olan kadınların obstetrik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2015-2023 yılları arasında AÜTF Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda KMH tanısıyla izlenen 1001 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmış, dosya bilgilerine ulaşılmıştır.

Bulgular: Hastaların median yaşı 132 aydı (25-75th:80-188). Hastaların %52,1'i erkek %46,9'u kızdı. Doğumların %41,2'si normal yolla, %52,8'i sezeryan ile gerçekleşti. Bebeklerin %10,8'i preterm doğmuştu. En sık görülen hastalık grupları; lipit metabolizma bozuklukları (%19,3), aminoasidopatiler (%8,9), biyotinidaz eksikliği (%8,2) lizozomal ve peroksizomal hastalıklar (%8), mitokondrial hastalıklar (%7,4) olarak saptandı. Seksen (%8) gebenin önceki gebeliklerinde abortus öyküsü, 110'unun (%11) önceki doğumlarında bebek kaybı öyküsü, 438 (%43,8) gebenin de eşiyle akrabalık öyküsü vardı. Annelerin gebelik esnasında %5,2'sinde tiroid problemleri, %2,3'ünde oligohidroamnioz, %2,1'inde gestasyonel hipertansiyon, %2,1'inde gestasyonel diabetes, %1,1'inde preeklamps, %0,7'sinde polihidroamnioz, %0,3 hidrops öyküsü, %0,1 HELLP öyküsü saptandı. Annesinde gestasyonel diabetes olan bebeklerin %14,2'si karbonhidrat metabolizma bozukluğu, %14,2'si mitokondrial hastalık tanılıydı. Annesinde preeklamps olan hastaların %27,2'sinde mitokondrial hastalık, %27,2'sinde lipit metabolizma bozukluğu tanısı vardı. Polihidroamnioz öyküsü olanların %42,8'inde mitokondrial hastalık tanısı saptandı. Annesinde HELLP sendromu saptanan hastanın tanısı da TMEM70 mutasyonu ile ilişkili mitokondrial hastalıktı.

Sonuç: KMH açısından anamnez alınırken anne gebelik öyküsünün detaylandırılması ayırıcı tanı için çok önemlidir. Popülasyonumuzda gebelikte hipotiroidi sık saptanmıştır. Ancak, tiroid problemlerinin KMH ile ilişkisinin belirlenmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç



vardır. Gebelik takiplerinin detaylı yapılması sayesinde intrauterin erken tanı sağlanabilir. Kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavi imkanları da gündeme gelebilir.

Anahtar Kelimeler: kalıtsal metabolik hastalık, gebelik, erken tanı, obstetrik problemler

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Mikrosefali, nöromotor gerilik, nöbet ayırıcı tanısında serin sentez bozukluğu: olgu sunumu

**Emel Yılmaz Gümüş¹, Emine Genç¹, Enver Yaya¹, Şenol Demir², Sebile Kılavuz¹,
Burcu Öztürk Hişmi¹**

- 1. Marmara Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul**
- 2. Marmara Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul**

GİRİŞ: Nonesansiyel bir aminoasit olan L-serin, merkezi sinir sisteminin gelişimi ve fonksiyonu için önemli bir aminoasittir. Esas kaynağı glikoliz ara metaboliti olan 3-fosfogliseratıdır. PHGDH, PSAT1, PSPH genleri tarafından sentezlenen 3-fosfoliserat dehidrogenaz, fosfoserin aminotransferaz ve fosfoserin fosfataz enzimleri ile astrositlerde sentezlenir. Hastalık hafif gelişimsel gecikmeden ölümcül seyreden Neu-Lexova sendromuna kadar değişken bir klinik tabloya sebep olabilir. Burada serin sentez bozukluğu tanısı almış bir olgumuzu sunacağız.

OLGU: Anne ve babası 2. derece kuzen olan kız hasta 8 aylıkken mikrosefali, nöromotor gerilik sebebiyle hastanemize başvurdu. Hastanın antenatal takibinde, 21 haftalıkken korpus kallosum hipoplazisi ve intrauterin büyüme geriliği tespit edilmiş. Doğum boy, kilo ve baş çevresi haftasına göre geri olarak doğan hastanın 7 günlükken gözleri bir noktaya dikme ve sıçrama tarzında nöbetleri başlamış. Beyin görüntülemesinde serebral atrofi ve elektroensefalogram değerlendirmesinde bilateral temporookipital epileptiform anomali tespit edilmiş. Levetirasetam tedavisi başladıktan sonra nöbet şikayeti devam etmemiş. İzlemede mikrosefalisi belirginleşen hasta gelişim basamaklarını sağlayamamış. Fizik muayenede dismorfik yüz bulguları (yuvarlak yüz, basık ve geniş burun kökü, bulböz burun kanatları, geniş ağız yapısı) ve mikrosefalisi mevcuttu, göz takibi yoktu, aksiyel hipotonisitesi olan hastanın ekstremitelerde hipertonisitesi mevcuttu. Birinci basamak biyokimyasal tetkikleri normal olan hastanın plazma aminoasitlerinde serin düşüklüğü (40 $\mu\text{mol/l}$ ref:70-200) tespit edildi. Serin sentez bozukluğu ön tanısı ile eşzamanlı bakılan plazma serin (35 $\mu\text{mol/l}$ ref:70-200) ve bos serin (9.8 $\mu\text{mol/l}$ ref:18-66) düşük olarak tespit edildi. Hastaya serin tedavisi başlandı. PHGDH geninde birleşik heterozigot varyant tespit edilen hastanın 3 aylık izlemi sonunda belirgin nöromotor progresyon tespit edilemedi, fakat baş çevresi percentilinde artma görüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Serin sentez bozuklukları tedavi edilebilir kalıtsal metabolik hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Serin tedavisi nörokognitif iyileşme ve nöbet kontrolü



sağlar. Burada plazma aminoasit değeriendirilmesinde saptanan düşüklüklerin dikkate alınmasının önemi vurgulanmak istenmiştir.

Referanslar

1. van der Crabben SN, de Koning TJ. Serine Deficiency Disorders. 2023 Jun 22. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592681/>

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Lizinürik Protein İntoleransı Hastalarında LDH, Ferritin, INR ve D-Dimer'in takip parametresi olarak kullanım deneyimi

Aslı Cabiri - Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Şeyma Topuz - Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Merve Aslantaş - Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Bilge Noyan - Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Nihal Coşkun - Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Elif Çoban - Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Hasan Önal - Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Lizinürik Protein İntoleransı (LPI), SLC7A7 geninde mutasyona bağlı, lizin, arginin, ornitinin bağırsak ve böbrek epitel hücre membranında taşıma bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır.

Kötü kontrollü hastalarda gelişme geriliği, osteoporoz, böbrek ve akciğer tutulumu görülür. Hastaların izlemi sırasında kullanılacak parametreler LPI' nin yönetimi açısından büyük önem teşkil etmektedir. Tedavide protein kısıtlı diyet, sitrülün, arjinin, lizin, karnitin ve sodyum benzoat kullanılmaktadır. ^{1,2}

Kliniğimiz tarafından takip edilen yaşları 3 ila 23 arasında değişen 6'si kız 4'ü erkek 10 LPI hastasının son 2 yıl içinde büyüme gelişmesi, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve kemik ölçümleri, LDH, ferritin, d-dimer, INR, lizin, glutamin değerleri ve diyetle uyum durumları incelendi.

Hastaların boy ve kilo persentilleri kendi yaş gruplarına göre normal aralık içerisinde idi. Erken tanı alan 2 hasta diyetle uyumlu, 4 hasta diyetle uyumlu ancak yetersiz tüketiyor, 4 adolesan hasta diyetle uyumsuzdu. Adolesan kız hastaların birinde SFT restriktif bulundu, bir adolesanda dizde elde kalsifiye lezyonlar görüldü. Üç adolesan olguda osteoporoz/osteopeni saptandı.

Tablo 1 de görüleceği üzere LDH, ferritin, d-dimer ve INR değerlerinin diyetle uyumsuz ve kötü kontrollü olan hastalarda yüksek olduğu izlendi. Bu hastalardan 3'ü hastaneye yatırılarak gözlem altına alındı, diyetle uyum ile birlikte yüksek kan değerlerinde düşüş sağlandı.

LPI hastalarında hiperferritineminin kemik iliği ve karaciğer seviyelerinden bağımsız olarak plazmadan ferritin alımının bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.³ INR ve D dimer koagülasyondan bağımsız LPI hastalarında yüksek saptanmış, bu yükseklik LPI de nitrik oksit yetersizliği, böbrek defekti ve metabolik dengesizlik ile ilişkilendirilmiştir.⁴

LPI hastaların takibi sırasında, kliniğimizde kullandığımız ferritin, LDH, d-dimer ve INR değerleri; hastalığın şiddetinin öngörülmesi, kontrolünün sağlanması ve diyetle uyumunun takibi açısından iyi bir biyobelirteç olmakta ve hastalık için yapacağımız erken terapötik müdahaleleri sağlayarak, prognozunu iyileştirilmesinde ve komplikasyonların önüne geçilmesinde olanak sağlamaktadır.

Tablo 1: Hastaların son 2 yıl izlem parametreleri

(0:diyetle uyumsuz, 1:uyumlu enerji ve protein yetersiz 2: uyumlu)

Hasta	Muayene geliş	Yaş	LDH u/L	Ferritin ng/mL	D Dimer MgFEU/mL	INR	Lizin mmol/L	Glut mmol/L
1 erkek	1	3	602	380	1,99	1,1	149	855
	2		803	448	2,72	1,1	224	922
	3		777	487	1,64	1	92	708
	4		886	668	1,2	1	122	736
2 kız	1	2,5	974	1118	3,69	1,1	71	725
	2		1797	1585	6,74	1,2	69	689
	3		1172	628	5,36	1	82	754
	4		971	511	5,05	1,1	70	695
3 kız	1	23	2036	1242	>21	1,0	81	386
	2		2028	547	>21	1,1	40	568
	3		2308	581	20,6	1,0	72	781
	4		1198	485	16,1	1,0	110	655
4- kız	1	16	700	980	-	-	29	948
	2		629	1000	-	1,1	50	918
	3		563	1432	3,89	1,1	47	1539
	4		490	566	-	-	136	1284
5- erkek	1	14	889	1717	13,8	1,0	39	734



	2		937	1570	8,7	1,0	55	1149	0
	3		1275	1979	20,1	1,1	57,4	812	0
	4		1097	1672	6,7	1,2	33	759	0
6-kız	1	3	1630	358	8	1,1	41	557	1
	2		1814	1319	13,5	1,1	47	682	1
	3		1753	473	12,2	1,2	81	752	1
	4		1821	1086	12,2	1,2	79	695	1
7-kız	1	16	1642	2924	6,8	1,3	103	1490	0
	2		1846	3796	18	1,1	83	1386	0
	3		1850	2829	8,8	1,1	159	892	0
	4		1464	2593	6,8	1,0	166	871	0
8- erkek	1	13	1161	865	7,5	1,0	79	739	1
	2		929	477	5,4	1,0	97	750	1
	3		1375	431	8,7	1,0	95	814	1
	4		1205	740	7,8	1,1	97	789	1
9-kız	1	9	824	475	5,7	1,1	43	1297	1
	2		888	317	5,4	1,2	103	814	1
	3		1192	861	6,2	1,1	61	627	1
	4		911	716	5,2	1,2	97	838	1
10-kız	1	21	767	1327	4,8	6,0	101	1095	0
	2		1127	1878	5,9	2,9	107	972	0
	3		965	981	2,9	2,9	125	1415	0
	4		1173	1943	4,6	4,6	150	1446	0

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU İLE BAŞVURAN BİR HSD10 MİTOKONDRIYAL HASTALIK OLGUSU

SELEN HAS ÖZHAN - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA
HARUN YILDIZ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA
MUSTAFA KILIÇ - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA

GİRİŞ

HSD17B10 genindeki hemizigot veya heterozigot mutasyonun neden olduğu 2-metil-3-hidroksibütiril-CoA dehidrojenaz eksikliği (HSD10 mitokondriyal hastalık), nadir görülen kalıtsal bir metabolik hastalıktır. X'e bağlı geçiş gösteren nörodejeneratif bir bozukluktur. Başlangıç yaşı bebeklikten çocukluğa kadar değişebilir. Şiddeti ve kliniği oldukça değişkendir. Genellikle multisistemik tutulum beklenir. Oligosemptomatik fazdan sonra ilerleyici bilişsel ve motor işlev kaybı, epilepsi, körlük ve kardiyomiyopati ayırt edici özellikleridir.

VAKA SUNUMU

Altı yaşında erkek hasta nistagmus, global gelişim geriliği ve otizm spektrum bozukluğu nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Özgeçmişinde myoperikardit öyküsü olan ve fizik muayenesinde dismorfik yüz bulguları tespit edilen hastanın çevre ile ilgisiz olduğu görüldü. Tetkiklerinde kan laktat yüksekliği, kan amino asit analizinde alanin artışı ve idrar organik asit analizinde 2-metil-3-hidroksibütirik asit ve tiglitlisin atılımı tespit edildi. Mevcut bulgular ile ön tanıda mitokondriyal hastalık düşünülen hastada WES analizinde *HSD17B10* geninde c.152C>G p.(Ala51Gly) hemizigot değişiklik tespit edildi ve HSD10 mitokondriyal hastalık tanısı konuldu.

SONUÇ

Multisistemik tutulumu olan hastalarda idrar organik asit analizinde 2-metil-3-hidroksibütirik asit atılımı dikkate alınmalı ve HSD10 mitokondriyal hastalık tanısı akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zschocke J. HSD10 disease: clinical consequences of mutations in the HSD17B10 gene. J Inherit Metab Dis. 2012;35(1):81-89. doi:10.1007/s10545-011-9415-4.
2. He XY, Frackowiak J, Dobkin C, Brown WT, Yang SY. Involvement of Type 10 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase in the Pathogenesis of Infantile Neurodegeneration and Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2023;24(24):17604. doi:10.3390/ijms242417604.

Glikojen Depo Hastalığı Tip 1a Tanılı Çocuk Hastada Duodenal Duplikasyon Kistine Bağlı Kronik Pankreatitin Pankreatik Stentle Tedavisi

Sevinç Garip - Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Kliniği, Adana

Fatma Derya Bulut - Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme BD, Adana

Deniz Kor - Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme BD, Adana

Neslihan Önenli Mungan - Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme BD, Adana

Giriş: Glikojen depo hastalığı tip-1A (GDH1A); glukoz-6-fosfatase eksikliği sonucu açlık hipoglisemisi, hepatomegali ve hipertrigliseridemiyle karakterize bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Bu hastalarda hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit geliştiği bilinmektedir. Çocuklarda pankreatikobiliyer anomaliler de pankreatite neden olabilir. Sindirim sisteminin embriyonik gelişimi sırasında oluşan duodenal duplikasyon kistleri 1:100.000'den daha az sıklıkta görülen yapısal anomalilerdir. Nadiren duodenumun birinci ve ikinci kısmında bulunabilir; kitle etkisi, bası veya tıkanıklığa neden olarak pankreatite yol açabilirler. GDH1A tanılı bir olguda, tanı karmaşasına yol açan duodenal duplikasyon kisti ve buna bağlı pankreatit tedavisinde endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografiyle (ERCP) yerleştirilen pankreatik stent deneyimimizden bahsetmeyi amaçladık.

Olgu: Glikojen depo hastalığı tip-1A tanılı 8,5 yaşında erkek hasta fışkırır ve yediklerini içeren tarzda kusma ve 1 ayda 5 kg kaybı şikayetleriyle başvurdu. Fizik incelemede; boy kısalığı ve masif hepatomegali dikkati çekiyordu. Enfeksiyöz, metabolik nedenler dışlandıktan sonra yapılan özefagus-mide-duodenum grafisinde duodenumdan kontrast geçişi olmadığı görüldü. Opere edilen hastada duodenum duplikasyon kisti saptandı. Operasyondan 9 ay sonra hastanın beslenme sonrasında kıvrandırıcı, narkotik analjezik ihtiyacı olacak şiddette karın ağrıları başladı. Laboratuvar tetkiklerinde; trigliserid düzeyi normalken amilaz:193U/L, lipaz:100 U/L idi. Opere edilen duodenum duplikasyon kistinin major papilla çıkışında pankreatik kanal veya hepatobiliyer kanallara bası yapması sonucu kronik pankreatit geliştiği ve Oddi sfinkter disfonksiyonu olabileceği düşünüldü. Eşlik eden pankreatikobiliyer kanal bileşim anomalilerinin tesbiti ve tedavisi amacıyla ERCP yapıldı. Wirsung kanalında düzensizlik ve belirgin inceltme görülerek pankreatik kanala sfinkterotomi yapıldı, stent yerleştirildi. İşlem sonrası dokuz ay şikayeti olmadı.

Sonuç: Karaciğer tutulumuyla seyreden glikojen depo hastalıklarında gelişen bulantı-kusma, karın ağrısı gibi müphem şikayetler, metabolik kontrolün sağlanamamasına bağlı hipoglisemi, hipertrigliseridemi gibi nedenlerle görülebileceği gibi nadir de olsa eşlik eden duodenal duplikasyon kisti gibi anatomik bozukluklar da akılda tutulmalıdır. Hastamızda olduğu gibi birbirini taklit eden durumlar tanı gecikmesine neden olabilir. Çocuklarda erişkinlerden daha sık olarak görülen duodenum duplikasyon kistlerinin en sık görülen komplikasyonunun majör papilla disfeksiyonuna bağlı pankreatit olduğu ve ERCP ile tedavi sağlanabileceği unutulmamalıdır.

Süksinik Semialdehid Dehidrogenaz Eksikliği: Nadir Bir GABA Nörotransmitter Defekti Olgusu

Aliye Gülbahçe¹, Hatice Güneş¹, Mehmet Canpolat², Munis Dünder³, Fatih Kardaş¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Süksinik Semialdehid Dehidrogenaz Eksikliği (**OMIM #271980**) *ALDH5A1* geninde otozomal resesif kalıtım ile aktarılan, mutasyon sonucu beyindeki temel inhibitör nörotransmitter olan γ -aminobütirik asit (GABA) metabolizmasını bozan bir hastalıktır. Metabolize edilemeyen süksinat semialdehid; 4-hidroksi bütirik asit ve 4,5 dihidroksiheksanoik aside dönüşerek nörodejenerasyona yol açar. Artan 4-hidroksi bütirik asit plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında saptanabilecek düzeye gelir.

Etkilenen olgularda gelişim geriliği, erken başlangıçlı hipotoni, ifade edici dil bozukluğu, nonprogresif ataksi, epilepsi, halüsinasyonlar, uyku bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk gibi spesifik olmayan semptomlar görülür.

Bu sunumda nadir görülen bir GABA nörotransmitter defekti olgusu anlatılmaktadır.

Ebeveynleri arasında akrabalık bulunan 3 yaş erkek olgu, ilk kez 7 aylıkken baş kontrolünün olmaması üzerine kliniğimize başvurmuştur. Hipotonisite etyolojisi için yapılan ilk metabolik tetkiklerinde özellik saptanmayan olgunun beyin magnetik rezonans görüntülemesinde ‘‘Bilateral frontoparietal simetrik beyaz cevher subkortikal U lifleri, derin beyaz cevher, korpus kallosum splenium, globus pallidusta patolojik sinyal değişiklikleri difüzyon kısıtlaması’’ saptanmış ve nörometabolik hastalıklar açısından değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Bunun üzerine metabolik tetkikleri tekrarlanan olgunun asidoz eşlik etmezken idrar organik asit analizinde 4-OH bütirik asidi 219 mmol/mol ölçülmüştür. Kreatinin (normal<2 mmol/mol) ve diğer metabolik tetkikleri ise normal saptanmıştır. Aile onam vermediği için beyin omurilik sıvısı değerlendirmesi yapılamayan olgunun moleküler incelemesinde *ALDH5A1* geninde c.1226G>A (P.Gly409 ASP) patojenik homozigot polimorfik genotip saptanmış ve hasta Süksinik Semialdehid Dehidrogenaz Eksikliği tanısı almıştır. Olgunun 3 yaş muayenesinde; sistem muayenesi normaldi ve kısa süreli bağımsız yürüyebiliyordu. Nörolojik muayenesinde ise pitozisin eşlik ettiği retrokollisi vardı, kas tonusu ve derin tendon refleksleri azalmıştı.

Literatürde az sayıda tanımlanmış Süksinik Semialdehid Dehidrogenaz Eksikliği olgusunun bulunmasına ve tanı sürecinin zor olduğu kanısının mevcut olmasına karşın bu nadir nörotransmitter defekti birinci basamak metabolik tetkikler ile saptanabilmektedir.

Referanslar:

- 1- Didiášová M, Banning A, Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Cinquemani C, Opladen T, Tikkanen R. Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency: An Update. Cells. 2020 Feb 19;9(2):477. doi: 10.3390/cells9020477. PMID: 32093054; PMCID: PMC7072817
- 2- Lee HHC, McGinty GE, Pearl PL, Rotenberg A. Understanding the Molecular Mechanisms of Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency (SSADHD): Towards the Development of SSADH-Targeted Medicine. Int J Mol Sci. 2022 Feb 26;23(5):2606. doi: 10.3390/ijms23052606. PMID: 35269750; PMCID: PMC8910003.

İnfanıl Katarakt Kardiyomyopati Olgusu: PHRINL Sendromu¹Aliye Gülbahçe, ²Adnan Deniz, ³İsmihan Merve Tekin, ²Bülent Kara¹Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bölümü³Genoks Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Ankara

PHRINL Sendromu (OMIM#618810) otozomal resesif kalıtım ile aktarılan *ATAD3A* geninde homozigot/birleşik heterozigot patojenik mutasyon sonucunda, mitokondride kompleks IV, V ve VI aktivitesinde azalmaya bağlı olarak oksidatif fosforilasyonun bozulması ile klinik bulguların ortaya çıktığı nadir bir hastalıktır.

Etkilenen hastalar pontoserebellar hipoplazi, hipotoni, ensefalopati, korneal bulanıklık, katarakt, kardiyomyopati ile birlikte solunum yetmezliği gibi klinik bulgular ile infanıl dönemde hayatını kaybedebilir.

Aşağıda nedeni bilinmeyen kardeş ölüm öyküsü ile erken dönemde tanı alan bir PHRINL Sendromu olgusu sunulmuştur.

Ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan, 40 günlük kız olgu; kardeşinin yaşamının ikinci ayında başlayan epilepsi, katarakt ve kardiyomyopati sonucu dokuz aylıkken hayatını kaybetmesini üzerine kontrol amaçlı başvurdu. Prenatal tarama testlerinde risk grubunda olduğunun saptanması üzerine, amniyosentez önerilmiş ancak aile kabul etmemişti. Hasta 40. haftada, mekonyum boyalı olarak 2950 gram doğmuş ve küvöz bakım ihtiyacı olmamıştı. İlk başvuru muayenesinde yüksek damak ve sakral gamze dışında özellik yoktu. Kardeşindeki klinik semptomlara yönelik yapılan metabolik incelemesinde özellik saptanmayan, göz ve kardiyoloji muayenesi normal olan olgunun tetkik sürecinde postnatal üçüncü ayında hipotonisitesinin belirginleşmesi ve klinik başlangıcı benzer bir kardeş öyküsünün bulunması üzerine tüm ekzom dizi analizi planlandı. Analiz sonucunda *ATAD3A* geninde c.229C>G heterozigot missense varyant ve *ATAD3A* geninin ekzon 3-4 kaybına neden olan 0.16 kb boyutunda heterozigot delesyon saptandı. Böylece olgu PHRINL Sendromu tanısı aldı. Yaşamının dördüncü ayında bilateral katarakt saptanan hastaya katarakt cerrahisi yapıldı. Yaşamının beşinci ayında ise izlemde ağır hipotonisite saptanan olgunun, elektroensefalografisi ve elektrokardiyografisi normal olarak izlemi devam etmektedir.

Literatürde çok az sayıda tanımlanmış PHRINL Sendromu olgusu bulunmaktadır. İnfantil katarakt ve kardiyomyopati ile tetkik edilen olgularda eşlik eden laktat yüksekliği, idrarda 3-metilglukonat ve 3-metilglutarat atılımının PHRINL Sendromu açısından yol gösterici olabileceğini ve ayırıcı tanıda bu sendromun da akılda bulundurulması gerektiğini hatırlatmak amacıyla bu olgu sunulmuştur.

Kaynaklar:

- 1- Skopkova M, Stufkova H, Rambani V, Stranecky V, Brennerova K, Kolnikova M, Pietrzykova M, Karhanek M, Noskova L, Tesarova M, Hansikova H, Gasperikova D. ATAD3A-related pontocerebellar hypoplasia: new patients and insights into phenotypic variability. Orphanet J Rare Dis. 2023 Apr 24;18(1):92. doi: 10.1186/s13023-023-02689-3. PMID: 37095554; PMCID: PMC10127305.
- 2- Desai R, Frazier AE, Durigon R, Patel H, Jones AW, Dalla Rosa I, Lake NJ, Compton AG, Mountford HS, Tucker EJ, Mitchell ALR, Jackson D, Sesay A, Di Re M, van den Heuvel LP, Burke D, Francis D, Lunke S, McGillivray G, Mandelstam S, Mochel F, Keren B, Jardel C, Turner AM, Ian Andrews P, Smeitink J, Spelbrink JN, Heales SJ, Kohda M, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y, Lombès A, Holt IJ, Thorburn DR, Spinazzola A. ATAD3 gene cluster deletions cause cerebellar dysfunction associated with altered mitochondrial DNA and cholesterol metabolism. Brain. 2017 Jun 1;140(6):1595-1610. doi: 10.1093/brain/awx094. PMID: 28549128; PMCID: PMC5445257.

Konuşma Gecikmesi Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Kalıtsal Metabolik Hastalık: Attenüe Nonketotik Hiperglisinemi

Fatma Derya Bulut¹, Erdem Şimşek², Hamdi Kale³, Ezgi Burgaç¹, İrem Kaplan¹, Nazmiye Tüzel Gündüz¹, Neslihan Önenli Mungan¹, Deniz Kor¹

¹ Çukurova Üniversitesi, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme BD, Adana, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme BD, İzmir, Türkiye

³ Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Gaziantep

Giriş: Nonketotik hiperglisinemi (NKHG), glisin yıkımından sorumlu enzim aktivitesindeki eksikliğe bağlı görülen bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Rezidüel enzim düzeyine göre iki formu vardır: Klasik NKHG’de yenidoğan döneminde ağır epileptik ensefalopati, attenüe NKHG’de sonraki yaşlarda gelişim geriliği ve/veya epilepsi görülür. Attenüe NKHG’de epilepsi antiepileptiklerle kontrol edilebilir, bazen hafif spastisite, hiperaktivite, koreatetoik hareketler ve ataksi görülebilir Plazma glisin düzeyleri genellikle yüksektir. BOS/plazma glisin oranı attenüe NKHG’de daha düşüktür. Nöropsikiyatrik bulgularla başvurup attenüe-NKHG tanısı alan iki kardeş olguyu sunduk.

Olgu-1: On-yaşındaki kız hasta dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, konuşma gecikmesi ve gelişim geriliği nedeniyle yönlendirildi. Nöbeti yoktu. Miyadında, 3000 gr doğmuş, solunum sıkıntısı nedeniyle 15 gün küvözde kalmıştı. Tek kelimeyle konuşabiliyordu. Özel eğitime gidiyordu. Anne-baba akrabaydı, 2 kardeşi sağlıklıydı, 1 kardeşinde benzer yakınmalar vardı. Fizik muayenesinde özellik saptanmadı. EEG’si ensefalopatikti. Beyin MRG ve MR-S’de patoloji yoktu.

Olgu-2: Olgu-1’in kardeşi olan 5.5-yaşındaki erkek hasta, konuşma bozukluğu ve gelişim geriliği nedenleriyle başvurdu. Nöbet geçirmemişti. Hiperaktivite için risperidon kullanmıştı. Perinatal öyküsünde özellik yoktu. Yürümeye 1.5 yaşında başlamış, tek kelimelerle konuşması ve tuvalet terbiyesi 5 yaşında olmuştu. Özel eğitime gidiyordu. Fizik muayenesinde özellik yoktu. EEG’si ensefalopatikti. Beyin MRG ve MR-S’de özellik yoktu. Tüm ekzom sekanslamada olgularda *AMT* geninde homozigot patojenik p.Arg3321Gln ve *GLDC* geninde birleşik heterozigot klinik önemi bilinmeyen p.Gly744Arg/p.Ile553Met varyantları saptandı. Anne-baba her iki gendeki varyantlar için heterozigottu.

Tartışma: Attenüe NKHG, klinik bulguların özgün olmaması nedeniyle tanısında zorlanılan nadir bir hastalıktır. Özellikle akraba evliliği veya aile öyküsü gibi kalıtsal metabolik hastalıklara işaret eden bulgular varlığında nöropsikiyatrik yakınmaların ayırıcı tanısında

düşünülmelidir. BOS/plazma glisin oranları 0.08'in altında olan olgular olgularımızda da olduğu gibi attenüe form şeklinde prezente olur ve iyi prognozla ilişkilidir. Sodyum benzoat, dekstrometorfan gibi tedaviler daha yüz güldürücüdür.

Tablo-1.Olguların klinik, radyolojik, elektrofizyolojik, laboratuvar bulguları

	Olgu-1	Olgu-2
Nöbet	-	-
Gelişim geriliği	+	+
Konuşma bozukluğu	+	+
Hiperaktivite	+	+
Ataksi/Korea	-	-
Spastisite	-	-
BOS Glisin (µmol/L)	48.85↑	61.73 ↑
Plazma Glisin (µmol/L)	866.9 ↑	875↑
BOS/Plazma Glisin	0.056 ↑	0.07 ↑
EEG'de burst-supresyon/hipsaritmi	-	-
EEG'de ensefalopati	+	+
MRG'de korpus kallozum hipoplazisi	-	-

Anahtar kelimeler: Nonketotik hiperglisinemi, attenüe form, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, konuşma gecikmesi, gelişim geriliği

Bengü Arslan¹, Ülper Sunu¹, Ezgi Susam¹
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ¹

GİRİŞ:

Kısa zincirli enoil-CoA hidrataz (ECHS1) eksikliği, ECHS genindeki bialelik mutasyonların neden olduğu nadir bir konjenital metabolik hastalıktır. Klinik fenotip, ciddi gelişimsel gecikme, gerileme, distoni, nöbetler, yüksek laktat ve Leigh sendromu (LS) ile uyumlu beyin MRI anormalliklerini içerir. Enoil-coa hidrataz en belirgin şekilde valin katabolizmasına karışmaktadır. Hastalığın etkili bir tedavisi yoktur; Son dönemde artan kanıtlar valin kısıtlı diyetin bu hastaların kliniklerinde olumlu gelişmeler sağladığı yönündedir.

VAKA:

Normal spontan vaginal yolla, 35 gestasyon haftasında 2400 gr doğan hasta, postnatal 8. Saatinde anne yanında emmeme, morarma şikayetleriyle yoğun bakıma interne edildi. Hastanın kan gazında laktik asidozu mevcuttu, laktat seviyeleri 16 mmol/L olarak ölçüldü. Alınan tandem analizinde; c0 serbest karnitin 12 mmol hafif düşük olarak geldi, idrar organik asit analizinde; 2,3-dihidroksi-2-metilbutirik asit atılımı belirgindi. Hastaya mitokondriyal kokteyl başlandı . 3,5 aylıkken sonuçlanan Tam exom analizinde, ECHS1 c.476A>G p.Gln159Arg (heterizigot) / c139G>A p.Val47Met(heterizigot) olarak tespit edildi. Anne babada yapılan sanger dizlemeyle de doğrulandı. MRI görüntülemesinde lateral ventriküllerde dilatasyon ve bazal ganglionlarda tutulum tespit edildi. Ekokardiyografisinde hafif derecede ventriküler septal hipertrofi, IVSD 6 MM olarak tespit edildi. Hasta beslenmeyi tolere edemiyordu. 3,5 aylık, 3500 gr, yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlıydı. Belirgin distonisi yoktu, aksiyel hipotositesi mevcuttu. Hastaya 38 mg/kg gün valin kısıtlamasına giden diyet başlandı. Enerji açığını kapatmak için 120 kcal/ kg gün kalori verildi. Kademeli olarak enteral üründe artışa geçildi, kontinue beslenildi. Antioksidan etkinlik için n-asetilsistein başlandı. Hastanın kilo alımı oldu 4 kg a çıktı. Mekanik ventilatör parametleri giderek düşüldü. Kan gazlarında laktat parametreleri, 1,2 mmol/L olarak normale geçti.

SONUÇ:

ECHS1 gibi etkin tedavisi olmayan, malnutrisyon beslenme güçlüğüyle seyreden bu hastalık grubunda metabolik yolaklar göz önünde bulundurularak toksik olduğu düşünülen valin aminoasitin kısıtlanmasıyla, beslenme toleransının artması ve klinik iyileşme gözlenebilir.



Litaratürde bildirilen vakalarda, hastalar daha geç tanı aldığı için valin kısıtlı diyet daha geç yaşlarda başlanabilmiştir. Bu hastalık grubu ve diyet yanıtı için randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

HMG KoA Liyaz eksikliği ve Fukosidoz birlikteliği: Vaka sunumu**Harun Yıldız¹, Selen Has Özhan², Suzan İcil³, Firdevs Dinçsoy Bir⁴, Mustafa Kılıç⁵****1: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği****2: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği****3: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği****4: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği****5: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği****Giriş**

Fukosidoz, *FUCA1* geninde patojenik değişiklikler sonucu lizozomal alfa-L-fukosidaz enzim eksikliği ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Alfa-L-fukosidaz enzimi, glikolipitlerden ve glikoproteinlerden fukoza hidrolize eden bir enzimdir. Eksikliğinde birçok organda özellikle de beyinde alfa-L-fukozdan zengin oligosakkaritlerin birikmesine neden olur (1). Bu çalışmada ağır gelişim geriliği olan hastada ardışık gen delesyon sendromu tespit edilerek iki farklı metabolik hastalığın bir arada olabileceği gösterildi.

Vaka sunumu

HMG KoA liyaz eksikliği tanısı ile farklı bir merkezde takipli 3 yaşında kız hasta makrosefali, işitme kaybı ve zihinsel gerilik şikâyetleri ile tarafımıza başvurdu. Hastanın perinatal öyküsünde özellik yoktu. Anne ve babanın 1. derece kuzen oldukları ve bir çocuklarının HMG KoA liyaz eksikliği nedeni ile exitus olduğu öğrenildi. Hastanın 4 aylık iken baş kontrolü olduğu, 8 aylıkken destekli oturabildiği, 1 yaşında tutunarak yürümeye başladığı ancak bir yaşında geçirdiği ateşli enfeksiyon sonrası motor ve bilişsel yetilerini kaybettiği öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde büyüme parametreleri normaldi, pektus karinatus'u mevcuttu, baş kontrolü ve anlamlı kelimesi yoktu, alt ekstremitelerde spastisite ve düşük ayağı mevcuttu. İşitme cihazı kullanıyordu. Tandem mass spektroskopide C6DC: 1.35 µmol/L (N: 0-0.49) belirgin yüksek saptandı. İdrar organik asit analizinde anlamlı 3-metil glutakonik asit ve 3-metil glutarik asit ve 3-OH 3-metil glutarik asit atılımları vardı. Göz muayenesi normaldi. Beyin MR görüntülemesinde korpus kallozum ince görünümde, bilateral frontoparyetotemporal subkortikal alanlarda, tüm derin beyaz cevherde, bilateral bazal ganglion, kapsula interna ve eksternada sinyal artışı izlendi. Hastanın akut atak geçirmediği halde ağır gelişim geriliği olması, moleküler genetik analizinde *HMGCL* ekzon 1-2-3-4 PCR ile amplifikasyon gözlenememesi nedeniyle yapılan kromozomal mikroarray analizinde *HMGCL*, *FUCA1*, *CRN2* genlerini içine alan homozigot büyük bir delesyon saptandı. Hastadan idrar oligosakkarit analizi ve fukosidaz enzim düzeyi istendi.

Sonuç

HMG KoA liyaz eksikliği hipoglisemi, metabolik asidoz atakları ile presente olabilen ketogenez bozukluğudur. Klinik durumu tam açıklanamayan hastalarda birden fazla hastalığın olabileceği unutulmamalıdır. Nöromotor gelişim geriliği olan hastalarda fukosidoz ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2).

Kaynakça

- 1- Thomas, G. H. (1995). Disorders of glycoprotein degradation and structure: α -mannosidosis, β -mannosidosis, fucosidosis, sialidosis, aspartylglucosaminuria, and carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 2, 2529-2561.
- 2- Galluzzi, P., Rufa, A., Balestri, P., Cerase, A., & Federico, A. (2001). MR brain imaging of fucosidosis type I. *American journal of neuroradiology*, 22(4), 777-780.

Nadir bir nöroregresyon nedeni “Fukosidoz”

Harun Yıldız - Etlik Şehir Hastanesi
Selen Has Özhan - Etlik Şehir Hastanesi
Abdullah Sezer - Etlik Şehir Hastanesi
Asburçe Olgaç - Etlik Şehir Hastanesi
Mustafa Kılıç - Etlik Şehir Hastanesi

Giriş

Fukosidoz, *FUCA1* geninde patojenik değişiklikler sonucu lizozomal alfa-L-fukosidaz enzim eksikliği ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Alfa-L-fukosidaz enzimi, glikolipitlerden ve glikoproteinlerden fukoza hidrolize eden bir enzimdir. Eksikliğinde birçok organda özellikle de beyinde alfa-L-fukozdan zengin oligosakkaritlerin birikmesine neden olur (1).

Vaka Sunumu

Beş yaşında erkek hasta oturamama ve konuşamama şikâyetleri ile başvurdu. Şikâyetlerinin bir yaşından sonra başladığı, iki yaşında bir kez nöbet geçirdiği ancak tekrarlamadığı için ilaç başlanmadığı öğrenildi. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği vardı. Başvuruda tetraplejik olup, hiç kelimesi yoktu. Uyarılarla tetiklenen distonileri mevcuttu. DTR’leri canlı olup, organomegalisi yoktu. Hastanın burun kökü basıktı ve belirgin kaba yüz görünümü mevcuttu. Cilt muayenesi normaldi. Hastanın beyin MR görüntülemesinde her iki globus pallidus T2’de sinyalsiz görünüm, serebellar folia atrofi ve lateral ventriküllerde genişleme mevcuttu. Elektroensefalografide epileptik aktivite mevcuttu. Göz muayenesi normal, BAEP testi bilateral patolojikti. Direkt grafilerde ‘dizostosis multipleks’ görünümü mevcuttu. Tandem mass spektrometri, kan aminoasit analizi, biotinidaz aktivitesi, homosistein, çok uzun zincirli yağ asitleri, transferrin izoelektrik odaklama analizi ve idrar organik asit analizi normaldi. İdrar GAG analizi normal ancak idrar ince tabaka kromatografisinde oligosakkarit analizinde artış olup özellikle fukosidoz ile uyumlu idi. Alfa fukosidaz enzim düzeyi 1.9 nmol/saat/mg protein (N >40) düşük, *FUCA1* geninde exon 1’de c.236G>A (p.Trp79Ter) homozigot patojenik mutasyon saptanan hastaya fukosidoz tip I tanısı konuldu. Gelişim geriliği olan 2 yaşındaki erkek kardeşine de enzimatik ve moleküler genetik analiz ile aynı tanı konuldu.

Tartışma

Nöromotor gelişim geriliği olan hastalarda fukosidoz ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kaba yüz görünümü, organomegali, ‘dizostosis multipleks’, anjiyokeratom fukosidoz hastalarında

beklenen bir bugudur (2). Beyin MR görüntüleme nöroregresyonu olan hastalarda sık istenen bir tetkiktir ve globus pallidiusta T2’de hipointens alanlar izlenmesi fukosidoz vakalarında sık bildirilmiştir (3). Kesin tanı enzim analizi ve/veya *FUCA* gen analizi ile doğrulanır. Spesifik bir tedavisi yoktur. Kemik iliği transplantasyonundan fayda gören vakalar bildirilmiştir (4).

Kaynakça

- 1- Thomas, G. H. (1995). Disorders of glycoprotein degradation and structure: α -mannosidosis, β -mannosidosis, fucosidosis, sialidosis, aspartylglucosaminuria, and carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 2, 2529-2561.
- 2- Galluzzi, P., Rufa, A., Balestri, P., Cerase, A., & Federico, A. (2001). MR brain imaging of fucosidosis type I. *American journal of neuroradiology*, 22(4), 777-780.
- 3- Gowda, V. K., Srinivasan, V. M., Vegda, H., & Bhat, M. (2020). Fucosidosis with pathogenic variant in *FUCA1* gene. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87, 867-868.
- 4- Miano, M., Lanino, E., Gatti, R., Morreale, G., Fondelli, P., Celle, M. E., ... & Dini, G. (2001). Four year follow-up of a case of fucosidosis treated with unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 27(7), 747-751.

“Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı” Tanısı Alan Hastaların Fenotipik ve Genotipik Özellikleri ile Klinik Seyirlerinin İzlemi: Tek Merkez Deneyimi

Harun Yıldız - Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği

Selen Has Özhan - Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği

Halil Tuna Akar - Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği

Abdullah Sezer - Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği

Asburçe Olgaç - Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği

Mustafa Kılıç - Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği

Giriş

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), akut ve kronik beyin işlev bozukluğuna neden olan otozomal resesif geçişli nadir görülen kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Türkiye gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda, insidans nispeten yüksektir ve yeni doğanlarda 50.000'de 1'e kadar görülür (1). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (OMIM #248600), dallı zincir α -keto asit dehidrogenaz kompleksinin (BCKD) aktivitesindeki eksiklikten kaynaklanır. BCKD, dallı zincir α -keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunu kataliz eden bir mitokondriyal komplekstir. Hastalığa neden olan mutasyonlar, BCKD'nin aktivitesini bozarak hücrelerde ve vücut sıvılarında dallı zincirli amino asitlerin (lösin, izolösin ve valin) ve ilgili dallı zincir α -keto asitlerin birikimi ile beyin dokusunun nörotoksisitesine yol açar (2). BCKD, üç katalitik bileşenden oluşan mitokondriyal bir enzim kompleksidir. Dallı zincir α -ketoasit dekarboksilaz (E1), iki E1 α ve iki E1 β alt ünitesinin heterotetramerik bir kompleksi olan bir E1, bir dihidrolipoyil transačilaz (E2) ve bir dihidrolipoamid dehidrogenaz (E3) birimlerinden oluşur (3). BCKD kompleksi, dört nükleer gen (*BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT* ve *DLD*) tarafından kodlanır (2). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, BCKD enzim aktivitesine bağlı olarak klasik (genellikle normal aktivitenin %2'sinden az), orta (normal aktivitenin %3-8'i), aralıklı (normal aktivitenin %8-15'i) ve tiyamin yanıtı olmak üzere 4 tip olarak sınıflandırılabilir ve bu sıraya göre hastalığın şiddetinde azalma görülür (2). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı hastalarının yaklaşık %75'i ensefalopati ve koma ile neonatal başlangıçlı olan ciddi klasik formda başvururken, %25'i geç başlangıçlı ve serebral belirtilerin görülmediği bir klinik ile başvurur (2).

Materyal ve Metod

Çalışmamıza kliniğimizde son 10 yıl içerisinde Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı alan ve aralarında birbiri ile ilişki olmayan 5 aileden 5 hasta dâhil edildi. Hastaların fenotipik özellikleri, laboratuvar bulguları, genetik özellikleri ve klinik seyirleri geriye yönelik olarak

incelendi. Çalışmamızın etik kurul onayı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Etik Kurul’undan alınmıştır (Etik Kurul No: AEŞH-EK1-2023-085).

Bulgular

Çalışmamıza merkezimizde tanı alan farklı ailelerden 5 hasta dâhil edildi. Hastalarımızın 3’ü kız 2’si erkekti. Üç hasta yenidoğan döneminde akut kriz ile tanı alırken, 2 hasta ileri yaşta tanı aldı. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu için ebeveynler arasında akrabalık önemli bir risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda da 3/5 hastanın ebeveynleri 1. derece kuzenlerdi.

Tablo 1’de görüldüğü gibi yenidoğan döneminde başvuran ilk 3 hastamız, genel durum bozukluğu, hipotoni, emmeme, uyanmama gibi ciddi klinik problemlerle hastaneye başvurmuştur. Üç hastamız da neonatal sepsis ön tanısı ile hastanede izlenen hastalardır ve Akçaağaç şurubu idrar hastalığı sepsis ayırıcı tanısında yer aldığı için tarafımıza danışılmış ve yenidoğan döneminde tanı almışlardır. Diğer iki hasta ise ileri yaşta bilinç bulanıklığı nedeni ile hastaneye başvurmuştur. Bu iki hastadan 4 numaralı hasta hafif hipoglisemi semptomları ile atağını atlatırken, 5 numaralı hasta akut ensefalopati nedeni ile entübe olmuş, beyin ödemi, beyin herniasyonu gelişmiş ve takibinde beyin ölümü gerçekleşmiştir.

Tablo 1. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanılı hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları

Ha sta No	Uyr uğu	Cinsi yet	Akrab alık	Aile de benz er hast alık	İlk Semp tom yaşı	Başv uru yaşı	Ta nı Ya şı	Tak vim Yaşı	Başvur u semp tomları	Fizik muayen e bulgula rı
1	TC	Erke k	1. derece kuzen	Yok	5. gün	5. gün	7. gü n	2 yaş, 5 ay	Emmem e, uyanma ma, nöbet	Genel durumu kötü, konfüze
2	TC	Kız	Akrab alık yok	Yok	4. gün	10. gün	13. gü n	2 yaş 11 ay	Hipotoni , emmeme, e,	Genel durumu kötü, konfüze

									uykuya meyil	
3	TC	Erke k	1. derece kuzen	Kuze ni +	6. gün	10. gün	12. gü n	6 aylık	Uyanma ma, beslene meme	Genel durumu kötü, entübe, aksiyal hipotoni k, ensefalo patik
4	TC	Kız	1. derce kuzen	Yok	4 ve 8 yaş	8 yaş	8 ya ş	8 yaş	Hipoglis emi	Bilinç Bulanıkl ıgı
5	TC	Kız	Aynı Köyde n	Yok	3 ve 7 yaş	9 yaş	9 ya ş	9 yaş	Öksürük , kusma takibind e akut bilinç bulanıklı ğı, koma	Genel Durumu kötü, bilinç kapalı, ağrılı uyarana cevap veriyor

Akçaağaç Şurubu idrar hastalığında idrarda keton pozitifliği beklenen bir bulgudur ve bütün hastalarımızda atak anında idrar ketonları pozitif. Bu hastalık dallı zincirli aminoasitler olan valin, lösin, izölösün aminoasitlerinin vücut sıvılarında arttığı bir tablodur ve beyin ödeminden asıl sorumlu olan lösin yüksekliğidir (4). Hastalarımızın tanı anında lösin değerleri tablo 2’de görülmektedir. Bütün hastalarımızda tanı anında kan valin, lösin ve izölösün değerleri yüksektir. İdrarda da aynı aminoasitlerin anlamlı atılımlarını görmekteyiz. İlk 4 hastamızda idrar organik asit analizinde belirgin 2-ketoizokaproik asit, 2-ketoizovalerik asit, 2-hidroksiizovalerik ve 2-hidroksiizokaproik asit atılımı mevcuttu. Beşinci hastamızda

İdrar organik asit analizinde anlamlı atılım görmemizin nedeni, idrar organik asit analizinin diyaliz sonrası alınmasıdır.

Tablo 2. İlk Başvurudaki Laboratuvar Sonuçları

Hasta No	İdrar ketonu	VKG	Tandem	Kan Valin	Kan Lösin	Kan İzölösin	İdrar Asit Analiz
Birim ve Referans Degerler			umol/L 43-205	umol/L 59-200	umol/L 47-167	umol/L 22-94	mmol/mol/
1	+++	N	Lösin/İzölösin: 2415	606	3515	776	2-keto izo asit 104 (0 2-hidroksi izovalerik (3) 2-keto izol asit 2162 (0 2-hidroksi izokaproik 5)
2	+	N	Lösin: 681	351	3020	646	Alınmamış
3	++	Hafif metabolik asidoz (PH: 7.30) (Hco3: 18)	Lösin/İzölösin: 613 Valin: N	1070	4580	874	2-keto izo asit 59 (<2) 2-hidroksi izovalerik a (<18) 2-keto izol 1892 (<7) 2-hidroksi izokaproik (<3)
4	++	N	Lösin/İzölösin: 768 Valin: 464	734	759	347	2-hidroksi izovalerik (<11)

							2-keto izokaproik asit 11 (<2)	
5	+++	N	Lösin/İzolösin: 923 Valin: 391	782	1313	436	2-keto izokaproik 3.32 (<2) (idrar organik asit analizi diyaliz sonrası gönderilmiş)	Lösin 150) İzolö (0-10) Valin 150)

Akçaağaç şurubu idrar hastalığında akut dönemde önemli bir komplikasyon da beyin ödemedir. Çalışmalar, yüksek lösin konsantrasyonunun serum sodyum konsantrasyonunu azalttığını ve hücre içi suyu artırarak serebral ödeme neden olduğunu göstermiştir. Nörolojik hasar, doku maruziyetinin derecesine ve zamanına bağlı olacaktır (5). Ayrıca beyin MR görüntüleme bulguları arasında literatürde diffüz ödem, serebellar beyaz cevher, posterior beyin sapı, serebral pedinküller, internal kapsülün posterior kolları ve posterior centrum semiovaleyi kapsayan karakteristik lokal ödem ve difüzyon MR görüntülemesinde difüzyon kısıtlılığı bildirilmiştir ve bu alanlar T2 kesitlerde hiperintens görünmektedir (6). Bizim çalışmamızda da beş hastamızın 3'ünün beyin MR görüntülemesi, 1 hastamızın da transfontanel ultrasonu çekilmişti (tablo 3).

Tablo 3. Beyin Görüntüleme Sonuçları

Hasta No	Beyin MRI/TFUS
1	MRI: Bulbus, her iki tarafta serebellar dentat nukleuslar, pons posterior kesimi, mezensefalon, her iki talamus ve sentrum semiovalede, perirölandik girus dâhil olmak üzere kortikospinal traktlar boyunca T2 serilerde sinyal artışı ve çok belirgin difüzyon kısıtlaması izlenmiştir.
2	MRI: Bilateral perirolandik kortekste, her iki internal kapsül posterior krusunda, kortikospinal traktlar boyunca, pons dorsalinde, bulbus ve serebellar santral beyaz cevherde ekspansil görünümde T2 intensite artışı ve difüzyon kısıtlaması mevcut olup, beyaz cevher T2 intensitesi diffüz olarak artmıştır.

3	TFUS: Her iki talamus, bazal gangliyonlar ve periventriküler beyaz cevherde hafif ekojenite artışı izlenmiştir.
4	Santral görüntüleme yok
5	MRI: Bilateral kaudat nukleus ve lentiform nukleuslarda, her iki talamusta difüzyon kısıtlanması izlenmiştir. Ayrıca bilateral serebral hemisferlerde, pons bilateral serebellar pedinkül düzeyinde ve serebellar dentat nukleuslarda yaygın difüzyon kısıtlanması izlenmiştir.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığından *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT* ve *DLD* genleri sorumludur. Bizim hastalarımızın sonuçları tablo 4'teki gibidir.

Tablo 4. Moleküler Genetik Analiz Sonuçları

Hasta No	Genetik Sonucu
1	<i>BCKDHB</i> gen c.547C>T (p.Arg183Trp) homozigot (patojenik)
2	<i>BCKDHB</i> gen c.331C>T (p.Arg111Ter) homozigot (patojenik)
3	<i>BCKDHB</i> gen c.1016C>T (p.Ser339Leu) homozigot (patojenik)
4	<i>BCKDHB</i> gen c.1090 G>A (p.Asp364Asn) homozigot (olası patojen)
5	Genetik analiz araştırması devam ediyor

BCKDHB gen için NM_183050.4

Hastalarımız lösin kısıtlı diyet ve oral tiyamin takviyesi ile izlenmektedir. Diyete uyumları aralıklı idrar keton takibi, kan aminoasit analizi ve idrar organik asit analizleri ile yapılmaktadır. Hastalarımızdan ilk 4'ünün gelişim basamakları yaşlıları ile uyumludur. Büyümeleri ise ilk iki hastada geride seyrekmektedir (tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Klinik Seyirleri

Hasta No	Klinik Seyir
1	Hasta 2 yaş 5 aylık, gelişimi yaşlıları ile uyumlu, vücut ağırlığı -2.17 SDS, boy -1.55 SDS, baş çevresi -1.57 SDS, lösin kısıtlı diyet ve 1*100mg tiyamin ile takip ediliyor, levatiresetam kullanıyor, çok nadir atak geçiriyor.
2	Hasta 2 yaş 11 aylık, gelişimi yaşlıları ile uyumlu, vücut ağırlığı -1.4 SDS, boyu -2.42 SDS, baş çevresi -1.6 SDS, lösin kısıtlı diyet ve 1*100 mg tiyamin ile takip ediliyor, yılda ortalama 1 kez enfeksiyonun tetiklediği atağa giriyor.

3	Hasta 6 aylık, büyümesi ve gelişmesi yaşıtları ile uyumlu, lösin kısıtlı diyet ve 50 mg/gün oral tiyamin takviyesi ile takip ediliyor, takibinde hiç atağa girmedir.
4	Hasta 8 yaşında, büyümesi ve gelişmesi yaşıtları ile uyumlu, lösin kısıtlı diyet ve 1*100 mg tiyamin ile takip ediliyor, takibinde hiç atağa girmedir.
5	Hastanın atak sonrası beyin ölümü gerçekleşti, yoğun bakım ünitesinde izleniyor.

Tartışma

Ülkemizde, Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ulusal yenidoğan tarama programında taranmamaktadır. Çoğu hastanın belirtileri genellikle ilk hafta içinde başlar. Bebek tarama programı aracılığıyla taransalar bile, ülkemizde sonuçların çıkması on beş gün kadar sürmektedir ve ayrıca rutin tarama programında taransa bile, neonatal formlarda belirtiler ortaya çıktıktan sonra sonuç vereceği için birçok hasta için etkili bir tarama yöntemi olmayacaktır. Bu nedenle taşıyıcı taraması ve yenidoğan dönemi yakın hasta izlemi bu hastaların erken teşhis edilmesinde etkili olacaktır.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı akut krizinde tedavinin esasını dallı zincirli aminoasitleri ve metabolitlerini uzaklaştırmak oluşturmaktadır. Bu nedenle akut kriz ile gelen hastalarda oral alımı kapatılmalı, yüksek glukoz konsantrasyonu ve yağ içeren intravenöz mayi başlanmalıdır. Anabolizmayı desteklemek için insülin infüzyonu başlanabilir ve tedaviye rağmen kan lösin düzeyinin düşmediği durumlarda hemodiyaliz etkili bir yöntemdir. Asidoz varsa düzeltilmeli, kan valin ve izölösün düzeyleri yakından takip edilmeli, düştüğü durumlarda takviye edilmelidir (7). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı idame tedavisinde dallı zincirli aminoasitlerden kısıtlı diyet ve oral tiyamin replasmanı kullanılmaktadır. Hastalarımızda görüldüğü gibi tedaviye uyumla birlikte hastaların gelişimleri yaşıtları ile uyumlu seyredebilmektedir. Ancak bazı hastalarda tedaviye rağmen santral sinir sistemi etkilenmesinden dolayı morbidite ve mortalite yüksek olabilmektedir.

Literatürde de Akçaağaç şurubu idrar hastalığı hastalarında beyin manyetik rezonans görüntülemeye bazı bulgular sık bildirilmiştir. Globus pallidus, talamus, kapsüla interna, beyin sapı ve beyin beyaz cevherini kapsayan sinyal değişiklikleri bu hastalıkta sık bildirilen bulgulardır (8). Bizim hastalarımızda da benzer tutulumlar mevcuttu. Bu da tecrübeli radyologların özellikle akut krizle başvuran hastalarda tanıya katkıda bulunabileceklerini göstermektedir.

Moleküler genetik analiz yapılabilen hastalarımızın tamamında *BCKDHB* geninde patojenik farklı varyantlara rastlanmıştır. Hasta sayısının az olması nedeni ile ülkemizde sık görülen bir mutasyon tespit edilememiştir.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı hastalarının çoğunluğu erken çocukluk döneminde bulgu verse de, ilerleyen dönemde akut ensefalopati tablosu gelişen hastalar da literatürde bildirilmiştir (9). Hastalarımızdan bir tanesi 9 yaşında akut ensefalopati tablosu ile başvurdu. Takibinde beyin ödemeine bağlı beyin ölümü gelişti. Bu nedenle akut ensefalopati tablosu gelişen her yaştan hastada Akçaağaç şurubu idrar hastalığı akılda bulundurulması gereken önemli bir hastalıktır.

Kaynaklar

- 1- Dursun, A., Henneke, M., Özgül, K., Gartner, J., Coşkun, T., Tokatli, A. Y. Ş. E. G. Ü. L., ... & Özalp, İ. (2002). Maple syrup urine disease: mutation analysis in Turkish patients. *Journal of inherited metabolic disease*, 25, 89-97.
- 2- D. Chuang, V. Shih, Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria), in: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed., McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 1971–2006.
- 3-Chuang, D.T., Chuang, J.L., Wynn, R.M., 2006. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J. Nutr.* 136, 243S–249S
- 4-Strauss, K. A., Carson, V. J., Soltys, K., Young, M. E., Bowser, L. E., Puffenberger, E. G., ... & Morton, D. H. (2020). Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Molecular genetics and metabolism*, 129(3), 193-206.
- 5-de Almeida Braga, B. D., de Souza, G. C. A., da Camara, F. M. P., de Siqueira, A. C. M., & Alves, L. V. Marked increase in leucine as a sign of poor outcome in maple syrup urine disease.
- 6-TAŞKIN, B. D., BEKTAŞ, Ö., AKKUZZU, E., GÜNDÜZ, M., Sevim, Ü. N. A. L., GÜNEŞ, A., & YILMAZ, C. (2015). Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı Ensefalopatisinde MR ve Difüzyon MR Görüntüleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 9(1), 59-61.
- 7-KAYA, Z., & YILMAZ, H. Ö. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı ve Beslenme Maple Syrup Urine Disease and Nutrition.
- 8-Li, Y., Liu, X., Duan, C. F., Song, X. F., & Zhuang, X. H. (2021). Brain magnetic resonance imaging findings and radiologic review of maple syrup urine disease: Report of three cases. *World Journal of Clinical Cases*, 9(8), 1844.



9- Miragaia, P., Grangeia, A., Rodrigues, E., Sousa, R., & Ribeiro, A. (2024). Acute Encephalopathy in a 10-Year-Old Patient With Maple Syrup Urine Disease: A Challenging Diagnosis. *Cureus*, 16(1).

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

HİPOTONİ NÖBET PSİKOMOTOR GELİŞME GERİLİĞİ VE NÖROLOJİK REGRESYON AYIRICI TANISINDA NADİR BİR METABOLİK HASTALIK: PEROKSİZOMAL ASİL-COA OKSİDAZ EKSİKLİĞİ

Enver Yaya¹ Emine Genç¹ Emel Yılmaz Gümüş¹ Elif Acar Arslan² Sebile Kılavuz¹
Burcu Öztürk Hişmi¹

1) Marmara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

2) Marmara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Peroksizomal asil-CoA oksidaz (ACOX1) eksikliği, ilk kez 1988 yılında neonatal hipotoni, nöbet, ciddi psikomotor gelişme geriliği ve nörolojik regresyon ile seyreden 2 kardeş üzerinde tanımlanmış, peroksizomal yağ asidi beta oksidasyon yolağındaki ACOX1 enzim eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır (1,2). Yenidoğan döneminden itibaren hipotoni, nöbetler, gelişme geriliği ve özellikle 3 yaş civarında başlayan nörolojik regresyon, beyin MRG (manyetik rezonans görüntüleme)de beyaz cevherde hiperintensite ve plazmada artmış çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA) varlığı temel bulgularıdır (1.2). Literatürde ACOX1 eksikliği olan 34 vaka tanımlanmıştır (3).

Kliniğimize 3 aylıkken hipotonisite nedeniyle yönlendirilen hasta 37 haftalık 2200 gram C/S ile doğup ağlamama, hipotonisite, solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda (NICU) 1 ay izlenmişti. Anne babası 1. Derece kuzen olan ve ağır hipotonitesi olan hastanın 3 aylıkken aşı sonrası 1 kez nöbet öyküsü vardı. Muayanesinde baş tutması kısmi, sosyal gülümsemesi az, frontal bossing ve geniş fontaneli mevcut, derin tendon refleksleri(DTR) bilateral hipoaktif, spontan ekstremte hareketleri ileri derecede az idi. Beyin MRG normal, SMN1/2 analizinde mutasyon yoktu. Elektroensefalografide(EEG) sağ arka bölgede epileptiform diken yavaş dalga akımları izlendi. Göz muayenesinde patoloji, saptanmadı. VLCFA'da C26: 6,21 (0,1-1,32) C26/C22: 0,17(0-0,023) ve C24/C22:1,6(0-1,30) yüksek bulundu. Peroksizomal hastalık gen panelinde 17q25.1 bölgesinde ekzon13 ve 14'te homozigot delesyon saptanarak 5 aylıkken peroksizomal ACOX-1 eksikliği tanısı aldı. İzlemede 9. Ayda göz teması azaldı, gülümsemesi kayboldu, kas tonusu daha da azaldı, baş kontrolü kayboldu, 9. Aydan sonra tekrarlayan pnömonileri başlayan hastanın yutma bozukluğu tespit edilerek 1 yaşında nazogastrik tüple beslenmeye başlandı.

Hastamız 6 ay altında tanı alması nedeniyle tanı anında retinopati, hepatosplenomegali ve MRG'de beyaz cevher lezyonu gelişmemiş olmakla beraber fontanel ve frontal bossing bulgusu ile ilk geldiğinde de peroksizomal hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmüştür. ACOX-

1 eksikliğinin spesifik tedavisi olmaması nedeniyle hasta destek tedavi ile izlenmiştir. Literatürde 3 yaşında bir hastaya yapılan hematopetik kök hücre transplatasyonu(HCST) sonrası prognozda düzelme gözlenmemiş ancak serebral adrenolökodistrofinin progresyonu durmuştur(3.4). Literatürdeki vakalara göre nörolojik regresyonu daha erken yaşlarda başlayan hastamızın MRG’de lökodistrofisi olmadığından HSCT önerilmedi. Henüz spesifik tedavisi olmamakla beraber aileye genetik danışma verilmesi ve tanısal incelemelerin sonuçlandırılabilmesi açısından peroksizomal hastalıklar; hipotonisite ayırıcı tanısında özellikle işitme kaybı, retinitis pigmentosa, frontal bossing, geniş fontanel, hepatosplenomegali bulguları varlığında akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Peroksizomal asil-CoA oksidaz (ACOX1) eksikliği, çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA)

Kaynakça

1. Poll-The, B. T., Roels, F., Ogier, H., Scotto, J., Vamecq, J., Schutgens, R. B. H., Wanders, R. J. A., van Roermund, C. W. T., van Wiljand, M. J. A., Schram, A. W., Tager, J. M., Saudubray, J.-M. A new peroxisomal disorder with enlarged peroxisomes and a specific deficiency of acyl-CoA oxidase (pseudo-neonatal adrenoleukodystrophy). Am. J. Hum. Genet. 42: 422-434, 1988. [PubMed: 2894756, related citations]
2. Jean-Marie Saudubray · Matthias R. Baumgartner Ángeles García-Cazorla · John H. Walter Eds. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment 7th Edition
3. Atsushi Morita a, Takashi Enokizono a, Tatsuyuki Ohto a b, Mai Tanaka a, Shiena Watanabe a, Yui Takada c, Kazuhiro Iwama d, Takeshi Mizuguchi d, Naomichi Matsumoto d, Masashi Morita e, Shigeo Takashima f, Nobuyuki Shimozaawa f, Hidetoshi Takada

Novel ACOX1 mutations in two siblings with peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency
Brain and Development Volume 43, Issue 3, March 2021, Pages (475-481)

4. Wang, Raymond Y.; Monuki, Edwin S.; Powers, James; Schwartz Philip H.; Paul A Watkins, Yang Shi, Ann Moser, David A Shrier, Hans R Waterham, Diane J Nugent, Jose E Abdenur Affiliations expand

Effects of hematopoietic stem cell transplantation on acyl-CoA oxidase deficiency: a sibling comparison study Inherit Metab Dis

. 2014 Sep;37(5):791-9. doi: 10.1007/s10545-014-9698-3. Epub 2014 Mar 12.



© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Yakup Tuncer**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Metabolizma Ünitesi****Hülya Çiçek****Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı****Baran Bincan****Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı****Mehmet Keskin****Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı****Özet****Giriş**

cblC tipi kombine metilmalonik asidemi ve homosistinüri, hücre içi kobalamin metabolizmasının doğuştan görülen bir bozukluğudur. Bu duruma 1p34.1 kromozomunda yer alan MMACHC genindeki mutasyonlar neden olmaktadır ve metilmalonil-CoA mutaz ve metiyonin sentaz enzimlerinin kofaktörleri olan adenzilkobalamin ve metilkobalaminin hücre içi sentezinin bozulmasıyla sonuçlanır. Hastalık, metilmalonik asit ve homosisteinin üretiminin artması ve metiyoninin azalması ile karakterizedir. Başlangıç yaşı prenatal dönemden yetişkinliğe kadar değişmektedir. cblC hastalığının doğum öncesi erken tanısı, koryon villus hücrelerinin veya kültürlenmiş amniyositlerin moleküler analizi ile mümkündür.

Amaç

Bu çalışmanın amacı multisistemik ve ilerleyici bir hastalık olan cblC'ye ilişkin mevcut bilimsel literatürü gözden geçirerek, erken tanıya ulaşmaya ışık tutmaktır.

Materyal Metod

PubMed veri tabanını kullanarak güncel yayınlarda cblC hastalığının taramasını yaptık. Bu makalelerde idrar ve plazma metilmalonik asit ve homosistein HPLC, plazma B12 vitamini, folik asit, C3 ve C2 düzeyleri ise kemiluminesan yöntemleri ile ölçülmüştür.

Bulgular

Hastaların plazma ve idrardaki metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Plazma metiyonin düzeyleri ölçülen hastalarda orta düzeyde azalma görülmüştür. Bu hastaların plazma C3 ve C2 seviyelerine bakıldığında yüksek C3 seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca, C3/C2 oranları da anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. B12 vitamini ve folik asit değerleri ölçülen hastalarda normal seviyeler gözlenmiştir.

Genişletilmiş yenidoğan taramasıyla C3 değerlerindeki ve C3/C2 oranında yükselmeler ve metiyonin seviyelerinde düşüş cblC hastalığının tanısına yardımcıdır. Ancak yüksek homosistein değerleri düşük metionin seviyelerinden daha güvenilir bir test olarak kullanılır.

Sonuç

cblC hastalığı ile ilgili bilimsel literatürün incelenmesi sonucu erken tanı araçları gözden geçirilmiştir. Tanıda kullanılabilecek testlerin doğru ve zamanında seçimi en uygun tedavinin uygulanmasına aracı olacaktır. Erken tedavi protokollerinin uygulanması bazı hastalarda semptomların düzelmesine ve hatta bazılarında tamamen iyileşmeyle sonlanmıştır.

NDUFV1 Mutasyonuna Bağlı Kistik Lökoensefalopati OlgusuZümrüt Arslan Gülten¹, Hatice Derin²¹S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, İstanbul, Türkiye²S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Giriş: Kompleks I eksikliği, çocuklarda en sık görülen mitokondriyal solunum zinciri eksikliğidir. NDUFV1 (NADH: ubikinon oksidoredüktaz çekirdek alt birimi V1)'deki mutasyonlar genellikle solunum zincirindeki kompleks I'in eksikliği ile ilişkilidir. NDUFV1 genindeki mutasyonlar Leigh Sendromu, Leigh-like Sendrom, ilerleyici ensefalomiyopati, lökoensefalopati, makrosefali ile birlikte giden lökoensefalopati ve geç infantil mitokondriyal hastalığa yol açmaktadır.

Yöntem: Bu olguda NDUFV1 gen mutasyonuna sahip 2,5 aylık bir hastanın klinik ve radyolojik bulguları vurgulanmaktadır.

Bulgular: 2,5 aylık erkek hasta, 2 aylıkken fark edilen baş çevresindeki hızlı büyüme ve 3 gündür olan tüm vücutta kasılma şikayetiyle çocuk nöroloji polikliniğine başvurmuştu. 38.gebelik haftasında C/S ile 2650 gr ağırlığında doğmuş. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Nöromotor gelişimi sorgulandığında başını tutma 15 günlük, anneyi tanıma gülümseme olmamıştı. Fizik muayenede ağırlık 4.7 kg (-0,2,5 SDS), boy:60 cm (-1,3 SDS), baş çevresi: 46 cm (2.37 SDS). Nörolojik muayenesinde makrosefali, ön fontaneli bombe idi, baş tutma ve göz takibi yoktu, alt extremitelerde tonus artışı ve klonusu mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Takibinde jeneralize tonik klonik nöbetleri olan hastaya fenobarbital tedavisi başlandı; ancak nöbetlerin devam etmesi üzerine levetirasetam ve topiramat tedavileri de eklendi. Hastanın hemogram ve biyokimyasal analizi, amonyak değerleri normaldi. Hastanın plazma alanin ve laktat düzeyleri yüksek saptandı. EEG'de multifokal epileptiform anomali izlendi. Hastanın yapılan batın USG ve EKO görüntülemelerinde patoloji saptanmadı. Transfontanel USG'de bilateral periventriküler bölgelerde, frontal ve oksipitopariyetal subkortikal geniş kistik alanlar ve periventriküler ekojenite artışları gözlemlendi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) serebral beyaz cevherde kistik lezyonlar izlendi. Yapılan metabolik panel genetik çalışmada NDUFV1

geninde c.1022 C>T (p.A341V) homozigot mutasyonu saptandı. Hastaya koenzim Q10, tiamin, biotin ve B vitamini kompleksi başlandı.

Sonuç: Ülkemizin akraba evliliği oranı göz önünde bulundurularak genetik hastalıkların çeşitliliği konusunda dikkatli olmalıyız. NDUFV1 mutasyonuna bağlı lökoensefalopati, yaygın kistik lökodistrofisi olanlarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Lökodistrofi, NDUFV1 mutasyon, akrabalık

Glikojen Depo Tip 3 Tanılı Olguda Sekonder Gelişen Tip 1 Diyabet Sonucu Klinik İzlem ve Beslenme Tedavisi

Sedanur Akça Yeşil - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Esmâ Uygur - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Selin Akbulut - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Tanyel Zübarioğlu - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Ertuğrul Kıyıkım - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Glikojen depo hastalıkları (GSD), glikojen sentez ve yıkım yollarındaki çeşitli genetik kusurların veya glikojen metabolizmasını düzenleyen protein mutasyonlarının neden olduğu, doğuştan metabolik hastalıklardır (1). Glikojen depo hastalığı tip 3 AGL geni tarafından kodlanan glikojen dal kırıcı enzim amilo-1,6-glukosidaz eksikliği sonucu oluşan, karaciğer ve kasta bozulmuş glikojenolizle karakterize bir hastalıktır (2,3). Bebeklik ve erken çocukluk döneminde karaciğer tutulumu hepatomegali ve gelişme geriliği, açlıkta ketotik hipoglisemi, hiperlipidemi ve artmış transaminaz düzeyleriyle seyreder. Ergenlik ve yetişkinlikte karaciğer hastalığı daha az belirgin hale gelir. Kardiyak hipertrofi ve/veya kardiyomiyopati görülebilir (4). Beslenme tedavisinin amacı hipoglisemi ve ketozun önlenmesi ile normal büyüme gelişmenin sağlanmasıdır. Sükroz, fruktoz ve laktoz kısıtlaması yapılmaz (4,5). Tip 1 diyabet (DM) Langerhans adacıklarındaki pankreas hücrelerinin immün aracılı yıkımından kaynaklanan otoimmün bir hastalık olup bu yazıda, izlemi sırasında Tip 1 DM gelişerek beslenme tedavisinin güçleştiği bir GSD 3 olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

İlk defa 2 yaşında hipoglisemi ve hepatomegalisi saptanan hasta ileri tetkikleri sırasında GSD 3 tanısı aldı. Tıbbi beslenme tedavisine uyumu kötü olan hastanın 24 yaşında yapılan rutin poliklinik muayenesinde glikoz 374 mg/dL ve HbA1c %10,4 çıkması üzerine hasta endokrinoloji servisine yönlendirilerek ileri tetkiklerde Tip 1 DM tanısı konuldu. İnsülin tedavisi düzenlenen hastanın 3 günlük besin tüketim kaydı ve kan şekeri takibine göre hastaya 2100 kkal/gün enerji , % 48 karbonhidrat, % 20 protein ve % 32 yağ ve öğünlerinde; kahvaltısı 55 gram öğlen 75 gram akşam 75 gram karbonhidrat, içeren tıbbi beslenme tedavisi

yazıldı. Hastaya uyumsuzluğu ve kan şekeri takiplerindeki dengesizlik nedeniyle sadece başlangıç seviyesi karbonhidrat sayımı eğitimi anlatılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatürde glikojen depo hastalığı tip 3'te sekonder diyabet raporları çok sınırlı olup patogenezi ve yönetimi net değildir. Bu olguda insülin ve başlangıç seviyesi karbonhidrat sayımı eğitimi ile tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Burda, P., & Hochuli, M. (2015). Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years?. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 18(4), 415-421.
2. Marusic, T., Tansek, M. Z., Campa, A. S., Mezek, A., Berden, P., Battelino, T., & Groselj, U. (2020). Normalization of obstructive cardiomyopathy and improvement of hepatopathy on ketogenic diet in patient with glycogen storage disease (GSD) type IIIa. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 24, 100628.
3. Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM. org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic acids research*, 43(D1), D789-D798.
4. Dagli, A., Sentner, C. P., & Weinstein, D. A. (2016). Glycogen storage disease type III.
5. Schreuder, A. B., Rossi, A., Grünert, S. C., & Derks, T. G. (2022). Glycogen storage disease type III.
6. Goldberg, T., & Slonim, A. E. (1993). Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *Journal of the American Dietetic Association*, 93(12), 1423-1430.

BCKDK Eksikliği: Tedavi Edilebilir Nörogelişimsel Bir Bozukluk Olgusu

Hatice GÜNEŞ¹, Duygu EKİNCİ¹, Sefer KUMANDAŞ², Fatih KARDAŞ¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri

Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz kinaz (BCKDK) eksikliği (OMIM # 614923); *BCKDK* genindeki homozigot mutasyonlar sonucunda oluşan nörogelişimsel gerilik, mikrosefali, dismorfik bulgular ve otizm spektrum bozukluğunun da eşlik ettiği nörometabolik bir hastalıktır. Kodlanan protein, BCKDH 'ın E1 α alt ünitesinin fosforilasyon aracılı inaktivasyonundan sorumludur. Eksikliğinde hastaların plazma valin, lösin ve izolösin değerleri düşük saptanır. Burada kliniğimize gelişimsel gerilik ve mikrosefali ile başvuran BCKDK eksikliği olgusu sunuldu.

3^{8/12} yaş erkek olgu kliniğimize yürüyememe, konuşamama nedeniyle başvurdu. Ebeveynleri amca çocukları olan hasta miadında C/S ile doğmuş, hastanede yatmamıştı. Kardeşi sağ-sağlıklı olan hastamızın ailesinde bilinen bir hastalık yoktu. Baş kontrolü 4. ayında, desteksiz oturması 11 aylıkken olan hastamız yürüyemiyor ve konuşamıyordu. Fizik muayenesinde mikrosefalisi [46 cm(-3,24SDS)] hariç belirgin bir özellik yoktu. EEG'lerinde her iki hemisferde frontal frontotemporal sentroparietal, parietoksipital bölgede aralıklı olarak keskin dalga aktivitelerinin sebat etmesi üzerine Levetirasetam başlanılmıştı. İki yıl arayla yapılan kranial MR'da korpus kallosumda incelleme, myelinizasyonda gerileme mevcuttu. Psikometrik analizde (AGTE) genel gelişim basamakları 13 ay ile uyumlu ve geriydi. İşitme testi normaldi. Metabolik testlerinde plazma izolösin 7,6 nmol/ml(33-98), lösin 12,9 nmol/ml(65-182), valin 33,6 nmol/ml (130-307) saptandı, diğer testleri normal geldi (karnitin/açilkarnitin profili, idrar aminoasit, organik asit analizi). Hastanın WES analizinde *BCKDK* geninde homozigot VUS c.573C>G p.(Asp191Glu) varyantı tespit edildi ve BCKDK eksikliği tanısı aldı. Aile segregasyon analizinde ebeveynler heterozigot formdaydı. Hastaya 3 g/kg/gün protein, 100 mg/kg/gün dallı-zincirli aminoasit (BCAA) desteği başlandı. Literatürde az sayıda olguların bulunduğu ve tedavi edilebilir bu eksikliğin, nörogelişimsel gerilik, mikrosefali ve BCAA düşüklüğü saptanması durumunda akla gelmesi gerektiğini vurgulamak istedik.



© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Serebrotendinöz ksantomatozis tanılı hastaların uzun dönem kenodeoksikolik asit tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

Khanım Baba Zada¹, Esra İşat^{1,2}, Mehmet Şerif Cansever^{2,3}, Berfin Ayla Hastürk⁴, Ertuğrul Kıykım¹, Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek^{1,2}, Tanyel Zübarioğlu¹

1. İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul
2. İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Araştırma Laboratuvarı, İstanbul
3. İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul
4. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş ve Amaç

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX), *CYP27A1* genine ait biallelik mutasyonların yol açtığı kolesterol metabolizması ve safra asit sentezinde bozulmayla karakterize otozomal çekinik kalıtılan nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik seyir ilerleyici olup, ilerleyen yaşlarda serebellar, piramidal ve ekstrapiramidal sistem tutulumuna bağlı ağır nöromotor retardasyon tipiktir. Prognozu belirleyen en önemli faktör nörolojik bulguların gelişiminden önce başlanan kenodeoksikolik asit (CDCA) tedavisi olduğundan, hastalıkta erken tanı hayati rol oynamaktadır. Bu çalışmada CTX tanılı hastaların uzun süreli CDCA yanıtlarının değerlendirilmesiyle tedavi yanıtını belirlemede etkili faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamıza merkezimizden düzenli takipli olan, bir yıldan daha uzun süredir CDCA tedavisi kullanmakta olan ve CTX hastalığı tanısı genetik olarak doğrulanmış olan hastalar dahil edilmiştir. Takipli hastaların verileri poliklinik dosyalarından alınmış olup hastaların klinik bulguları ve biyokimyasal tetkik sonuçları, CDCA tedavi dozları ile tedavi yanıtları ayrıntılı bir şekilde not edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 11 hasta alınmış olup hastaların %63.6'ı erkek, %36.3'ü kızdı. Ortalama tanı yaşı 18.5 yıldır. Hastaların %63'ü nöbet geçirme, %54'ü gelişim geriliği ve öğrenme güçlüğü şikayetiyle başvurmuştu. Başvuruları sırasında tamamında öğrenme güçlüğü, %72'sinde katarakt nedeniyle operasyon öyküsü, %54'ünde uzamış ishal öyküsü, %45'inde otizm spektrum bozukluğu bulgularının varlığı tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi ortalama kolestanol düzeyleri 25.9 µg/ml saptandı. Hastaların yaş ve klinik durumuna göre CDCA başlangıç dozu 250-750 mg/gün arası değişmektedir. Hastaların sadece %9'unda transaminaz yüksekliği nedeniyle doz azaltılması yapılmıştı. Ortalama tedavi kullanım süresi 7,6 yıldır. Hastaların %90'ında hastalık statik hale dönüşmüş, serebellar bulgulara düzelme saptandı. Hastaların nörolojik ve bilişsel problemlerinin ile ishal yakınmalarında anlamlı düzelme gözlemlendi. Tedavi altında hastaların tümünde plazma kolestanol düzeylerinde anlamlı düşme gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda CDCA ile tedavi edilen CTX hastalarında çocukluk çağında tedaviye başlama ve düzenli kullanım koşulları sağlandığında klinik bulguların gerilediği veya stabil izlendiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, erken dönemde nörolojik bulguların eklenmeden tedaviye başlandığında hem tedaviye uyum hem de hastalığın ilerlemesinin durdurulduğu tespit edilmiştir.

Gracile Sendromunda Dirençli Asidoza Neden Olan Masif Bikarbonatürinin Yönetimi

Ayça Burcu KAHRAMAN¹, Emre Leventoğlu², Murat Sel³, Anna Carina Ergani⁴, Halil Çelik⁵, Fatih Mehmet Akif Özdemir⁵, Zafer Bağcı³

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

²Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği

³Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁴Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği

⁵Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Giriş

Kompleks III'ün yapısal subunitleri ve assembly faktörlerindeki patojenik varyantlar mitokondriyal kompleks III hastalığı ile ilişkilidir. İzole kompleks III eksikliklerinin en sık nedeni nükleer kodlanan *BCS1L* gen defektlerinden kaynaklanır. *BCS1L* gen defektinin iki major klinik fenotipi vardır. Björstad sendromu brittle hair ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterizyken GRACILE sendromunda büyüme geriliği, proksimal tübülopatiye sekonder aminoasidüri, kolestaz, karaciğerde demir birikimi, laktik asidoz, erken ölüm görülür (1,2). Bu olgu sunumunda lethal neonatal seyirli GRACILE sendromu tanısı almış, masif bikarbonatüri nedeniyle dirençli metabolik

asidozu olan hastamızda tedavi yönetiminden bahsedeceğiz.

Olgu Sunumu

İki buçuk aylık erkek hasta büyüme geriliği, kilo alamama şikayetleri ile başvurusu yapıldı. Aralarında akrabalık ilişkisi olmayan, yakın köylerden olduğu bilinen 35 yaşındaki sağlıklı baba ve 43 yaşındaki sağlıklı annenin ikinci gebeliğinden, ikinci yaşayan olarak doğduğu; antenatal takiplerinde intrauterin büyüme geriliği saptandığı; yenidoğan döneminde gebelik yaşına göre küçük olma (SGA), hipoglisemi, neonatal sepsis, kolestatik sarılık ve metabolik asidoz nedeniyle 20 gün yatışının ardından taburcu edildiği öğrenildi. Fizik muayenede ikterik, malnutre görünümde olan hastanın aksiyel hipotonisitesi, arayıcı göz hareketleri, yutma güçlüğünü gösteren hipersalivasyonu ve kussmaul solunumu vardı. Moro, yakalama refleksleri, göz takibi zayıf ve sese yanıt yoktu. Bilateral sensörinöral işitme kaybı ve katarakt tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde derin metabolik asidoz, kolestaz, fankoni tübülopatisi, alfa fetoprotein, ferritin, alanin ve aspartat aminotransferaz, gama glutamil

transferaz, alkalen fosfataz yükseklikleri vardı. Genetik incelemede *BCS1L* geninde ACMG sınıflamasına göre sırasıyla patojenik ve yüksek olasılıklı patojenik olarak sınıflandırılan c.325C>T (p.Arg109Trp) ve c.431G>A (p.Arg144Gln) bileşik heterozigot mutasyon saptandı. GRACILE sendrom tanısı alan hastaya mitokondriyal kokteyl, yağda eriyen vitaminler, ursodeoksikolik asit tedavileri başlandı. Ancak dirençli metabolik asidozu devam etti. Mitokondriyal kokteyl kesildi. Fankoni tübülopatisine bağlı masif bikarbonatürisi olan hastaya intravenöz (iv) bikarbonat tedavisi başlandı, serum bikarbonat düzeyi 20-22 mEq/L olacak şekilde iv bikarbonat dozu 20 mEq/kg/güne kadar arttırıldı. IV destek kesildiğinde, oral 20 mEq/kg/gün bikarbonat desteğine rağmen hastanın metabolik asidozu yeniden derinleşti. Prokimal tübülden bikarbonat geri emilim kapasitesinde artışı sağlayarak uygulanan alkali tedavinin etkinliğini arttırmak amacıyla 1 mg/kg/gün dozunda hidroklorotiyazid desteği başlandı. Hidroklorotiyazid tedavisi ile hastanın bikarbonat ihtiyacında belirgin azalma gözlemlendi, günlük bikarbonat dozu 8 mEq/kg'a kadar düşülebildi. Hastanın serum bikarbonat düzeyi 22-26 mEq/L ve pH değeri 7,34-7,42 arasında olup izlemde yeniden metabolik asidoz gelişmedi.

Tartışma ve Sonuç

Ağır asidoz ve kolestaz ile seyreden hastalarda multisistem tutulumu varsa ayırıcı tanılarda GRACILE sendromu düşünölmelidir. GRACILE sendromunda görölen renal fankoni tübülopatisi ve buna bağılı masif bikarbonatüri nedeniyle oluşın derin metabolik asidozun tedavisinde bikarbonat ihtiyacını azaltarak tedavi uyumunu kolaylaştırmak ve bikarbonat ile birlikte alınan sodyum yüküne bağılı gelişebilecek hipernatremi riskini azaltmak amacıyla hidroklorotiyazid tedavisinin kullanılabilir. Bu olguda, GRACILE sendrom tanılı hastalarda literatürde daha önce geçmemiş olan hidroklorotiyazid tedavisinin olumlu etkisi paylaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: *BCS1L* geni; kolestaz; Toni–Debré–Fankoni Sendrom

Key words: *BCS1L* gen; kolestasis; Toni–Debré–Fankoni Sendrom

Kaynaklar

1-Hikmat, O., Isohanni, P., Keshavan, N., Ferla, M. P., Fassone, E., Abbott, M. A., ... & Rahman, S. (2021). Expanding the phenotypic spectrum of BCS1L-related mitochondrial disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(11), 2155-2165.

2- Ezgu, F., Senaca, S., Gunduz, M., Tumer, L., Hasanoglu, A., Tiras, U., ... & Bakkaloglu, S. A. (2013). Severe renal tubulopathy in a newborn due to BCS1L gene mutation: effects of different treatment modalities on the clinical course. *Gene*, 528(2), 364-366.

3- Palmer, B. F., Kelepouris, E., & Clegg, D. J. (2021). Renal tubular acidosis and management strategies: a narrative review. *Advances in Therapy*, 38, 949-968.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Metabolik Asidoz ve Hiperamonyemi Ataklarının Nadir Görülen Bir Nedeni: *FBXL4* Gen Defekti

Ayça Burcu KAHRAMAN¹, Muhammed Sabit TÜLEK², Halil ÇELİK³, Zafer BAĞCI², Abdullah Sezer⁴, Mustafa KILIÇ⁵

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

²Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

³Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

⁴Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

Giriş

Mitokondriyal DNA deplezyon sendromları mtDNA kopya sayısında nicelik olarak azalma ile karakterize olan otozomal resesif geçişli nadir sendromlardır. *FBXL4* geninde saptanan varyantlar mitokondriyal deplezyon sendromu tip-13 ile ilişkilendirilmiştir. Ensefalomiyopatik seyirli bu deplezyon tipinde, büyüme ve gelişme geriliği, hipotoni, erken infantil ensefalopati, hareket bozuklukları, laktik asidoz ve hiperamonyemi atakları görülebilir. Şimdiye kadar 100 civarında vaka bildirmiştir (1). Daha ileri yaşlarda hiperamonyemi atakları olmadan metabolik asidoz, laktik asidemi, gelişme geriliği ve nörolojik bulgularla seyreden vakalar vardır. Yenidoğan döneminde ağır hiperamonyemik atak ve metabolik asidoz ile başvurusu yapılan bir olgu sunumu yapılacaktır.

Olgu Sunumu

İki aylık kız hasta ağır gelişim geriliği, hipotoni ve dismorfik bulgular ile başvurusu yapıldı. Aralarında birinci derece akrabalık ilişkisi olan 24 yaşındaki yabancı uyruklu baba ve 21 yaşındaki annenin üçüncü ve takipsiz gebeliğinden, üçüncü çocuğu olarak 36 haftalık normal yol ile dış merkezde solunum sıkıntısı ile doğduğu ve metabolik asidoz, hiperamonyemik atak (1495 umol/L) tabloları ile izlendiği öğrenildi. Fizik muayenede, malnutre görünümde aksiyel ve periferik hipotonisite, göz takibi ve sese yanıtı olmayan, dolikosefalik, mikrosefalik, bitemporal darlık, sol göz pitotik görünümde, kaşlar ince ve yaylı, periorbital dolgunluk, infraorbital crease, retrognati, palpebral aralıklar aşağı eğimli, düşük kulak, dudaklar ince, uzun filtrum bulguları vardı. Ekokardiyografisinde ventriküler konsantrik hipertrofi, EEG’de fokal epileptiform bozukluk, beyin MR görüntülemesinde periventriküler mikrokistik değişiklikler, interventriküler seviyede ‘cavum septum pellucidum at vargea varyasyonu’ ve işitme testinde sensörinöral işitme kaybı saptandı. Metabolik tetkiklerinde;

açılıkarnitin profili, glutamin ve glisin düzeyleri normal olup; alanin, prolin, ornitin, lizin yüksekliği, laktat, krebs döngüsü ara metabolitleri atılımı ve ketozis vardı. Hasta sodyum benzoat ve mitokondriyal kokteyl tedavileri ile izlendi. Mitokondriyal hastalık ön tanısı ile klinik ekzom sekanslama yapıldı ve *FBXL4* geninde, NM_001278716 c.1555C>T p.(Gln519*) homozigot patojenik mutasyon saptanarak, ‘mitokondriyal DNA deplesyon sendromu tip 13’ tanısı konuldu. Dört aylıkken sepsis nedeniyle kaybedildi.

Tartışma ve Sonuç

FBXL4 gen defekti hastalarının yarısına hiperamonyemi eşlik ettiği gözlenmiş olup bizim olgumuz literatürdeki en yüksek amonyak değerine sahip olgudur. Yenidoğan döneminde, metabolik asidoz ve ağır hiperamonyemi ataklarında ayırıcı tanıda organik asidemi, üre siklus döngüsü bozuklukları yanında mitokondriyal hastalıklardan özellikle mitokondriyal deplesyon sendromları düşünülmelidir. Santral sinir sistemi, kardiyak tutulum ve dismorfik bulguların eşlik ettiği multisistem tutulumu olan hastalarda *FBXL4* gen defektinin neden olduğu ‘mitokondriyal deplesyon sendromu tip 13’ akla gelebilir.

Anahtar kelimeler: mitokondriyal DNA deplesyon sendromları, *FBXL4* gen, ensefalopati, hiperamonyemi

Kaynaklar

Köse, E., Kose, M., Edizer, S., Akisin, Z., Yilmaz, Z., Sahin, A., & Genel, F. (2020). Different clinical presentation in a patient with two novel pathogenic variants of the *FBXL4* gene. *Turkish Journal of Pediatrics*, 62(4).

Almannai, M., Dai, H., El-Hattab, A. W., & Wong, L. J. C. (2017). *FBXL4*-related encephalomyopathic mitochondrial DNA depletion syndrome.

Üriner Sistem Enfeksiyonu Olan Bir Hastada Beklenmedik Bir Metabolik Asidoz Nedeni

Ayça Burcu Kahraman¹, Emre Leventoglu², Süleyman Malik Güzel³, Ali Sezer⁴,
Çelebi Kocaoğlu⁵

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

²Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği

³Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁴Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Üroloji Kliniği

⁵Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağının en yaygın bakteriyel enfeksiyonudur. Üreterovezikal bileşke darlığı (ÜVBD) gibi obstrüktif idrar yolu anomalisi olan çocuklarda İYE gelişme riski artmaktadır. Ciddi vakalarda genel durum bozukluğu ve metabolik asidoz dahil olmak üzere ürosepsis semptom ve bulguları gelişebilir.

Burada, ÜVBD ile izlenen, klinik ve laboratuvar bulguları ile İYE tanısı konulan, ancak İYE tedavisine rağmen semptom ve bulgularında düzelme olmayan bir hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Miadında doğan kız bebek antenatal ultrasonografide (USG) pelvikaliksiyel sistemde dilatasyon olması nedeniyle başvurdu. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. 40 günlükken yapılan üriner USG'de renal pelvis ön-arka çapının sağ böbrekte 12 mm, sol böbrekte 10 mm; parankim kalınlığının sağda 3 mm, solda 6 mm; üreter çapının ise sağda 13 mm, solda 8 mm olduğu görüldü. Tc-99m merkaptasetiltriglisin sintigrafisinde sağ tarafta daha belirgin olmak üzere bilateral ÜVBD saptandı. Sağ üreterokutanostomi planlandı.

Hasta 2,5 aylıkken kusma şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, huzursuz/ajite görünümdeydi. Belirgin piyüri (lökosit 301/HPF) ve metabolik asidozu (pH 7.22, HCO₃ 13.6 mEq/L) mevcuttu. Hemoglobin 8,1 gr/dL ve trombosit 76000/mL'ydi. İdrar kültüründe 100.000 koloni *Klebsiella pneumoniae* üredi. İYE tedavisine rağmen kusma ve yüksek anyon açığı ile seyreden metabolik asidoz devam etti. Hipoglisemi ve idrarda keton pozitifliği saptandı. Mevcut bulgular ile hastada organik asidemi düşünüldü. İntravenöz sıvı

içeriği 10 mcg/kg/dk glukoz infüzyon hızı ile ayarlandı, kısıtlı protein içeren bir formülle oral beslenme yapıldı. Kuru kan açilkarnitin analizinde serbest karnitin düşük [C0: 8,21 mmol/L (10-60)] olmasına rağmen, C3'te belirgin bir yükselme vardı [C3: 11 mmol/L (0,28-2,9)]. İdrar organik asit incelemesinde yüksek metilmalonik asit atılımı saptandı [1530 mmol/molcrea (<11)]. B12 vitamini ve homosistein düzeyleri normaldi [sırasıyla 390 ng/L (197-771) ve 12,8 mikromol/L (<15)]. Genetik analizde, *MUT* geninde patojenik olarak sınıflandırılan homozigot, missense bir varyant (c.2179C>T, p.Arg727*) tespit edilerek metilmalonik asidemi (MMA) tanısı konuldu. Kısıtlı protein içeren formül mama ile beslenen hastada izlemde metabolik dekompanasyon gelişmedi.

Tartışma ve Sonuç

Organik asidemiler, başlangıçtaki iyilik halinden sonra, metabolitlerin birikimi sonucu artmış anyon açığı ile metabolik asidoza yol açar. MMA'da metabolik dekompanasyon, hastamızda olduğu gibi katabolizmanın arttığı enfeksiyon, ateş, uzun süreli açlık gibi stres koşulları tarafından tetiklenebilir. Metabolik asidozun ilk atağında kalıtsal metabolik hastalıklar düşünülmezse bazı hastalara sepsis tanısı konulabilir. Bu nedenle altta yatan bilinen bir patolojisi olan hastalarda bile klinik tabloya yol açabilecek başka bir tanının daha olabileceği göz ardı edilmemeli, multidisipliner yaklaşımın önemi unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Metilmalonik asidemi; Obstrüktif Üropati; Organik asidemi; Ureterovesikal obstrüksiyon

Keywords: Methyl malonic acidemia; Obstructive uropathy; Organic acidemia; Ureterovesical junction obstruction

Referanslar

- 1- Koçak, M., Büyükkaragöz, B., Çelebi Tayfur, A., Çaltık, A., Köksoy, A. Y., Çizmeci, Z., & Günbey, S. (2016). Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatrics International*, 58(6), 467-471
- 2- Guilder, L. L., & Kronick, J. B. (2022). Organic Acidemias. *Pediatrics In Review*, 43(3), 123-134.

Epilepsi Tanısı İle İzlenen Hastada Akut Ensefalopati Atağı: Late-Onset Propiyonik AsidemiAyça Burcu KAHRAMAN¹, Halil ÇELİK², Cüneyt UĞUR³¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği²Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği³Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği**Giriş**

Propiyonik asidemi valini izolösin, metiyonin, treonin, tek zincirli yağ asitleri ve kolesterol metabolizmasında sorumlu propiyonik CoA karboksilaz enzim eksikliğine bağlı meydana gelen, otozomal resesif geçişli bir organik asidemidir. Beslenme güçlüğü, emmeme, kusma, letarji, hipotoni, ensefalopati ve koma tablosu başlıca klinik özelliklerdir. Erken yenidoğan dönemi başlangıçlı form ve geç başlangıçlı form olarak çıkabilir. Enfeksiyon, açlık, stres dönemlerinde, metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemik tablo veya metabolik stroke ile dekompanseasyon atakları oluşabilir (1). Epilepsi tanısı ile izlenen beş yaşında erkek hastanın akut ensefalopati atağı sonrasında late-onset propiyonik asidemi tanısı almış bir olgu sunulacaktır.

Olgu Sunumu

Aralarında birinci derece akrabalık ilişkisi olan 35 yaşındaki baba ve 30 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak zamanında normal yol ile doğduğu, doğumda bir sorun olmadığı, gelişim basamaklarının yaşitlarıyla uyumlu seyrettiği, büyüme geriliğinin olmadığı, üç buçuk yaşında iken epilepsi tanısı ile valproik asit tedavisi başlandığı, beyin mrg'nin normal olduğu öğrenildi. Beş yaşında iken uykuya meyil, beslenememe, kusma şikayetleri ile akut ensefalopati tablosu ile başvurusu yapıldığında anyon gap yüksek (20 meq/L) metabolik asidozu (ph: 7.14) ve idrar keton yüksekliği vardı. Amonyak değeri normaldi. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde proteinden kaçınma öyküsü olduğu öğrenildi. Doğal protein alımı durduruldu, yüksek glikoz infüzyonlu intravenöz mayi, metakartin, biotin, hidroksikobalamin tedavileri başlandı. Açılıkarnitin analizinde; serbest karnitin: 11µmol/l (10-60), C3 propiyonil karnitin yüksekliği 5.07 µmol/l (0.28- 2.9), idrar organik asit analizinde; 3- hidroksipropiyonik asit 178 mmol/L (<30), 3- hidroksibütirik asit :8639 mmol/L (<45) , 3 metilglutakonik asit 31 mmol/L (<11), laktik asit: 603 mmol/L (<131),

metilmalonik asit: 2.42 mmol/L (<11) ve krebs döngüsü ara metabolitlerinde artış saptandı. Tedaviler sonrası ensefalopati tablosu hızla geriledi. Hidroksikobalamin tedavisi kesildi. Beyin mrg'sinde bilateral bazal ganglionlarda, kaudat nükleusta hiperintens sinyal değişiklikleri vardı. PCCA geninde (NM_000282.4) patojenik, missense, homozigot c.229C>T (p.Arg777Trp) varyant tespit edildi. Hasta late-onset propiyonik asidemi tanısı aldı. Organ tutulumu açısından yapılan değerlendirmelerde göz muayenesi ve ekokardiyografi normal saptandı. Denver gelişim testine göre kaba motorda tek gecikme olup, kişisel sosyal ince motor, dil bilişsel alanları yaşitlarıyla uyumlu olarak normal değerlendirildi. İzlemde kontrol elektro-ensefalogramda epileptiform aktivite saptanmadığı için anti-epileptik tedavileri kesildi.

Tartışma ve Sonuç

Late- onset propiyonik asidemi, bir yaşından erişkin yaşa kadar çeşitli klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. En sık anoreksi, büyüme geriliği, konvulsiyon, hipotoni, anormal davranışlar ile başvurular oluşur (2). Epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda beslenme öyküsü sorgulanmalı ve akut ensefalopati atağı tablosu durumunda ayırıcı tanıda late-onset organik asidemiler düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: late-onset propiyonik asidemi, PCCA geni, ensefalopati

Key words: late-onset propionic acidemia, PCCA gen, encephalopathy

Kaynaklar

1- Li, Y., Wang, M., Huang, Z., Ye, J., & Wang, Y. (2022). Novel compound heterozygous variants in the PCCB gene causing adult-onset propionic acidemia presenting with neuropsychiatric symptoms: a case report and literature review. *BMC Medical Genomics*, 15(1), 59.

2- Ji, G., & Li, Z. (2022). Case report: novel mutations in the PCCB gene causing late-onset propionic acidemia. *Frontiers in Genetics*, 13, 807822.

Dismorfik Yüz Görünümü, Pansitopeni ve Subdural Hematomu ile Erken İnfantil Propiyonik Asidemi Olgusu

Ayça Burcu KAHRAMAN¹, Fatih Mehmet AKİF ÖZDEMİR²

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

²Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Giriş

Propiyonik asidemi valini izoloşin, metiyonin, treonin, tek zincirli yağ asitleri ve kolesterol metabolizmasında sorumlu propiyonik CoA karboksilaz enzim eksikliğine bağlı meydana gelen, otozomal resesif geçişli bir organik asidemidir. Beslenme güçlüğü, emmeme, kusma, letarji, hipotoni, ensefalopati ve koma tablosu başlıca klinik özelliklerdir. Erken yenidoğan dönemi başlangıçlı form ve geç başlangıçlı form olarak çıkabilir. Enfeksiyon, açlık, stres dönemlerinde, metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemik tablo veya metabolik stroke ile dekompanse atakları oluşabilir (1). Dismorfik yüz görünümü ve kortikal atrofiye sekonder subdural kanaması, pansitopeni tablosu ile propiyonik asidemi tanısı almış bir olgunun sunumu yapılacaktır.

Olgu Sunumu

Aralarında birinci derece akrabalık ilişkisi olan 31 yaşındaki baba ve 30 yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden dördüncü yaşıyan olarak zamanında doğduğu, doğumda bir sorun olmadığı, bir buçuk aylıkken pnömoni nedeniyle hastane yatışının olduğu öğrenildi. Üç aylıkken başvurusu yapıldığında fizik muayenesinde malnutre görünümü, aksiyel hipotonisi, miyopatik yüz görünümü, burun kökü basık, hipertelorizm, bülböz burun ucu, mikroretrognatisi vardı. Laboratuvar tetkiklerinde ph: 7.50, HCO₃: 26,4 mmol/L, laktat: 1.8 mmol/L, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri normal, idrar keton negatifti. Lökosit 3100/mm³, hemoglobin: 7.8 gr/dl, trombosit: 25.000/mm³ pansitopeni mevcuttu. Beyin MRG'sinde kortikal atrofiye sekonder subdural hematoma saptandı. İlk amonyak değerleri normal olan hastanın giderek uykuya meyilinde artış olması üzerine tekrar amonyak tetkiki gönderildi. İzlemede amonyak: 226 µmol/L olarak yüksek ölçüldü. Doğal protein alımı durduruldu, yüksek glikoz infüzyonlu intravenöz mayi, karnitin, biotin, hidrosikobalamin tedavileri başlandı. Amonyak düşürücü tedaviler verildi. Açıkarnitin analizinde; serbest karnitin: 14.7 µmol/l (10-60), C3 propiyonil karnitin yüksekliği 20.9 (0.28-2.9), idrar

organik asit analizinde; 3- hidroksipropiyonik asit 123 mmol/L (<30), 3 metilglutakonik asit 33 mmol/L (<11), metilsitrik asit 399 mmol/L(<25), tiglilglisin 194 (<6.7), laktik asit: 55 (<285) ve krebs döngüsü ara metabolitlerinde artış saptandı. Tedaviler sonrası amonyak düzeyi normal değerlere geriledi. Hastanın çevreye ilgisi arttı, motor gelişim basamaklarında ilerleme gözlemlendi. Genetik panel testinde; *PCCA* geninde (NM_000282.4) patojenik, nonsende, homozigot c.1456C>T (p.Arg486*) varyant tespit edilen hastaya erken infantil propiyonik asidemi tanısı konuldu.

Tartışma ve Sonuç

Propiyonik asidemi tanılı hastalarda daha önce dismorfik yüz görünümü bildirilmiştir. Frontal bossing, deprese burun kökü, uzun filtrum, inverted veya hipoplastik nipple olabilir (2). Organik asidemilerin kemik iliği üzerinde sekonder baskılayıcı etkisinden dolayı bisitopeni/pansitopeni tabloları oluşabilir. Hastalarda her zaman metabolik asidoz ve ketozis gibi tipik klinik prezentasyonu olmayabilir. Dismorfik yüz görünümü ve pansitopenisi olan hastalarda ayırıcı tanıda propiyonik asidemi tanısı da akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: erken infantil propiyonik asidemi, *PCCA* geni, pansitopeni, dismorfik yüz görünümü

Key words:

Kaynaklar

- 1- Baumgartner, M. R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C., Haliloglu, G., Karall, D., Chapman, K. A., ... & Chakrapani, A. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 9, 1-36.
- 2- Ozand, P. T., Rashed, M., Gascon, G. G., Youssef, N. G., Harfi, H., Rahbeeni, Z., ... & Al Aqeel, A. (1994). Unusual presentations of propionic acidemia. *Brain and Development*, 16, 46-57.

Propiyonik Asidemi Tanılı Hastada Non-Biyokimyasal Metabolik Stroke ve Sekonder Hemofagositik Lenfohistiyositozisin Tedavi Yönetimi

Ayça Burcu KAHRAMAN¹, Damla Pınar YAVAŞ-KOCAOĞLU², Ayşe ŞİMŞEK³, Elif Rabia OKŞAŞ KOÇ⁴, Halil ÇELİK⁵, Emre LEVENTOĞLU⁶, Çelebi KOCAOĞLU²

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

²Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

³Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği

⁴Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁵Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

⁶Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği

Giriş

Propiyonik asidemi tanılı hastalarda; enfeksiyon, açlık, stres dönemlerinde, metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemik tablo veya metabolik stroke gibi akut dekompanseasyon atakları oluşabilir. Diğer önemli komplikasyon hemofagositik lenfohistiyositozistir (HLH). Bu olguda non-biyokimyasal metabolik dekompanseasyon/ metabolik stroke ve sekonder HLH olmak üzere iki ağır komplikasyon ile izlediğimiz propionik asidemi tanılı hastamızın tedavi yönetimini sunacağız.

Olgu Sunumu

Yenidoğan döneminden itibaren propiyonik asidemi tanısıyla izlenen sekiz yaşında erkek hastanın konstipasyon, beslenememe, kusma, ateş şikayetleri ile başvurusu yapıldı. Laboratuvar bulgularında; pH: 7,35, HCO₃: 19,3 mmol/L, laktat: 1,4 mmol/L, amonyak: 103 µmol/L

lökosit:2560/mm³, trombosit:101.000/mm³, hemoglobin:12,4 g/dL, bisitopeni tablosu vardı. Antibiyotik tedavisi ve hidrasyon başlandı. HLH kriterleri açısından yakın takip edildi. İzlemede uykuya meyil ve ensefalopati tablosu gelişen hastanın Glaskow koma skoru 6 olarak değerlendirildi. Bisitopeni tablosu derinleşerek pansitopeni gelişti ve ferritin değerleri yükselmeye başladı. Bu dönemde sık aralıklarla yapılan tetkiklerinde, metabolik asidoz, hiperamonemi ve ketozis saptanmadı. Lökosit:1100/mm³, trombosit: 9000/mm³, hemoglobin:5,1 gr/dl'ye geriledi. Ferritin değerlerinde (318 µg/L'den 501 µg/L'ye) ve

trigliserid değerlerinde yükselme (269 mg/dL'den 402 mg/dL'ye), fibrinojen değerlerinde düşme (1,8 g/L'den 1,4 g/L) gözlemlendi. Fizik muayenede kot altında splenomegali mevcuttu. Ensefalit, menenjit, non- konvulsif status, non-biyokimyasal metabolik stroke, sekonder HLH tabloları ayırıcı tanıda düşünüldü. Lomber ponksiyon incelemesine ait örneklerde üreme saptanmadı. Elektroensefaloogram (EEG) tetkiki ensefalopatik olarak değerlendirildi. Yatışından bir ay önce elektif olarak poliklinik şartlarında çekilmiş beyin MRG ile yeni çekilen Beyin MRG karşılaştırıldığında bilateral serebral hemisferde korteks düzeyinde ve bilateral kaudat nükleus ve putamende belirgin diffüz intensite artışı izlendi. Metabolik stroke olarak değerlendirildi. Trombositopeni ve anemi nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapılamadı. Koma tablosunda olan ve uyaran cevabı olmayan hastada tedavide vakit kaybetmemek adına hematolojik parametreleri ile sekonder HLH tanısı düşünüldü. IVIG ve steroid tedavileri başlandı. 48 saat sonra halen ensefalopatik seyreden hastaya plazmaferez tedavisi başlandı ve beş gün boyunca devam edildi. Spontan göz açma ve sorulara anlamlı cevap vermeye başlayan ancak halen uykuya meyili devam eden hastada 36 saat boyunca renal replasman tedavisi (CRRT) uygulandı. İzlemde hastanın pansitopeni tablosu düzeldi. Glaskov koma skoru 15'e yükselerek letarjik ve ensefalopatik tablosu kayboldu ve tekrar bağımsız şekilde mobilize olmaya, sorulara anlamlı bir şekilde cevap vermeye başladı. Mental ve motor olarak bazal klinik durumuna dönen hastada herhangi bir nörolojik sekel bulgu gelişmedi. Kontrol çekilen MRG'de bazal ganglionlardaki hiperintensite bulgusunun gerilediği ve EEG'nin normal zemin aktivitesine döndüğü gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç

Propiyonik asidemi hastalarında metabolik stroke tablosu; fokal nörolojik bulgu, hemipleji, ensefalopati, basal ganglion tutulumu sonucu hareket bozuklukları ile prezente olabilir. Akut metabolik dekompanseasyon ataklarında görülen metabolik asidoz, hiperamonemi gibi biyokimyasal bulgu olmaksızın nörolojik bulgularla dekompanseasyon atakları olan vakalar bildirilmiştir. Ayrıca organik asidemilerde sekonder HLH tablosu, organik asitlerin kemik iliğindeki sekonder oluşturduğu baskılanmaya bağlı olarak görülebilir (1-5). Bu iki ağır tablo ile izlediğimiz olgumuzda; HLH'ye yönelik tedavilerin erken başlanması (IVIG, steroid, plazmaferez) ve renal replasman tedavisinin koma, ensefalopati ve metabolik stroke gibi ağır nörolojik tablolarda dahi tam düzelmeye etkisini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: plazmaferez; renal replasman tedavisi; metabolik stroke

Keywords: plasmapheresis; renal replacement therapy; metabolic stroke

Kaynaklar

- 1-Nyhan, W. L., Bay, C., Beyer, E. W., & Mazi, M. (1999). Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. *Archives of neurology*, 56(9), 1143-1147.
- 2-Gokce, M., Unal, O., Hismi, B., Gumruk, F., Coskun, T., Balta, G. Ü. N. A. Y., ... & Tokatlı, A. Y. Ş. E. G. Ü. L. (2012). Secondary hemophagocytosis in 3 patients with organic acidemia involving propionate metabolism. *Pediatric hematology and oncology*, 29(1), 92-98.
- 3-Yetimakman, A. F., Kesici, S., Tanyildiz, M., & Bayrakci, B. (2019). Continuous renal replacement therapy for treatment of severe attacks of inborn errors of metabolism. *Journal of Pediatric Intensive Care*, 8(03), 164-169.
- 4-Scholl-Bürgi, S., Haberlandt, E., Gotwald, T., Albrecht, U., Sigl, S. B., Rauchenzauner, M., ... & Karall, D. (2009). Stroke-like episodes in propionic acidemia caused by central focal metabolic decompensation. *Neuropediatrics*, 40(02), 76-81.
- 5-Almuqbil, M., Chinsky, J. M., & Srivastava, S. (2019). Metabolic strokes in propionic acidemia: transient hemiplegic events without encephalopathy. *Child neurology open*, 6, 2329048X19873242.

Miyopati ile seyreden Nötral Lipid Depo Hastalığı' na yol açan yeni bir *PNPLA2* varyantı**Hüseyin Bahadır Şenol¹, Pelin Teke Kısa², Bahar Kulu², Hale Ören³, Nur Arslan², Uluç Yiş¹**¹: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir²: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir³: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir**Giriş**

Miyopati ile seyreden nötral lipid depo hastalığı (NLDH); adipoz trigliserit lipazı (ATGL), kodlayan *PNPLA2* genindeki mutasyonlar çeşitli dokularda anormal trigliserit (TG) birikimi ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir metabolik hastalıktır. Genellikle erişkin dönemde ortaya çıkar, miyopati ve kardiyak tutulum ön planda olmak üzere; işitme kaybı, hepatosteatoz, kronik pankreatit, diabetes mellitus, boy kısalığı, katarakt ve diyare görülür. Bu olgu sunumunda tekrarlayan karın ağrısı atakları, kas güçsüzlüğü, nöromotor gelişim geriliği ile başvuran kız hasta paylaşılmıştır.

Olgu Sunumu

On dört yaşında kız hasta tekrarlayan karın ağrısı, nöromotor gelişim geriliği, alt ekstremitte kaslarında güçsüzlük nedeni ile başvurdu. Soygeçmişinde ebebeynlerinde 2.kuzen evliliği, özgeçmişinde gelişim basamaklarında yürümede gecikmesi ve pankreatit nedeni yatışı mevcuttu. Fizik muayenesinde boy kısalığı, alt ekstremitte proksimal kaslarda bilateral 4/5 güçsüzlüğü, hepatomegalisi vardı. Tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde, TG ve kreatin kinaz değeri yüksek; periferik yaymasında lökosit içerisinde lipid birikimleri vardı. Batın manyetik rezonans görüntülemesinde hepatosteatoz, kronik pankreatit uyumlu bulguları ve kesite giren alanda gluteal kaslarda lipid birikimi de görüldü. Klinik ekzom panelinde *PNPLA2* geninde (NM_020376.4) homozigot, anlamsız c.496G>C p.Asp166His varyantı saptandı. İnsan Gen Mutasyon Veri Tabanında ve Clinvar mutasyon veri tabanlarında tanımlanmamıştı; ancak Varsome ve Franklin programları ile American College of Medical Genetics and Genomics kriterlerine dayanarak muhtemel patojenik olarak sınıflandırıldı; miyopatili tip NLDH tanısı aldı.

Tartışma- Sonuç

Pediyatrik grupta oldukça nadir görülür. Literatürde bugüne kadar çocukluk çağında on bir miyopatili NLDH bildirilmiştir. *PNPLA2* gen mutasyonlarının tanımlanması miyopatili



NLDH teşhisi için önemlidir; olgumuzda yeni bir varyant tanımlanmıştır. Miyopatili NLDH vakalarının yönetiminde tanı ve kapsamlı değerlendirmenin tedaviye katkısı olacaktır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Saffa Ahmadzada ¹, Ali Haydar Turhan ¹, Tahsin Yakut ¹**1. BAU Medical Park Göztepe Hastanesi****Giriş**

Konjenital Glikozilasyon Defektleri (CDG) glikoprotein ve glikolipid gibi karbonhidrat içeren moleküllerin biyosentezinde (glikozilasyon) görev alan enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Glikolizasyonun gerçekleşmesinde 400'den fazla gen rol oynar ve bu genlerin yaklaşık 130'da bulunan mutasyonlar çeşitli CDG tiplerinin oluşmasına neden olur ve çoğunlukla otozomal resessiv kalıttır. CDG'li hastalar çok geniş bir klinik belirti yelpazesi gösterirler.

Bu yazıda CDG'nin nadir görülen tiplerinden biri olan ALG9-CDG olgusundan bahsedilecektir. Şuana kadar literatürde 17 ALG9-CDG olgusu bildirilmiştir. ALG9 geni mutasyonlarında klinikte hipertelorizm, burun kökü basıklığı, kısa boyun gibi dismorfik bulgular, septal defektler gibi kardiyovasküler bulgular, içe çökük meme uçları, hepatomegali, kas ve iskelet bulguları ve çeşitli nörolojik bulgular görülebilir.

Olgu

Aralarında 1. derece kuzen evliliği olan baba ve anneden G3P3A0C0 doğan hasta postnatal 15. gününde tonik tarzda nöbet geçirme nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılmıştır. Başvuru fizik muayenesinde dismorfik yüz bulguları (hipertelorizm, antevert burun yapısı), derin tendon reflekslerinde azalma gibi bulgular görülmüştür. Radyolojik görüntülemelerinden Kranial MR'da ileri hipoplazik korpus kallozum, lateral ventriküllerde ektazi, kavum septum pellucidum varyasyonu görülmüştür. Batın ultrasonografisinde patolojik bulguya rastlanmamış, ekokardiyografisinde sekundum ASD saptanmıştır. Elektroensefalogramında sağ hemisferde baskın olmak üzere sol hemisferde de görülen asenkron keskin dalga aktivitesi dikkati çekmiştir. Hastadan çalışılan temel metabolik tetkiklerden hemogram, glukoz, transaminazlar, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, GGT, ALP, LDH, kan gazı, laktat, amonyak, ürik asit ve koagulasyon parametrelerinde patolojik değere rastlanmamıştır. Gönderilen ileri metabolik tetkiklerden Tandem MS ile asilkarnitin profilinde, kantitatif plazma aminoasit analizinde, idrar organik asit analizinde, çok uzun zincirli yağ asitleri, fitanik asit, pristanik asit, biotinidaz aktivitesi tetkiklerinde spesifik bir anormalliğe rastlanmamıştır. Mevcut klinik tabloya yol açma ihtimali olan

kalıtsal hastalıklar açısından çalışılan genetik panelde ALG9 geninde c.1173+2T>A homozigot mutasyon saptanmıştır. Bunun üzerine transferrin izoelektrik focusing analizi gönderilmiştir.

Sonuç

Yenidoğan döneminde nöbet nedeniyle tetkik edilen ve özellikle dismorfik ve radyolojik bulguları olan hastalarda CDG ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir hastalık grubudur.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Mitokondriyal Hastalığı Taklit Eden Nadir Bir Gen: *MORC2***Suzan Süncak¹, Pelin Teke Kısa², Semra Gürsoy¹, Bahar Kulu², Özlem Giray Bozkaya¹, Nur Arslan²**¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Bilim Dalı

GİRİŞ: *MORC2* gen mutasyonu gelişim geriliği, mikrosefali, aksonal nöropati ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) Leigh Sendromu bulgularına benzeyen bir fenotipe neden olabilmektedir. Gen, kromatin modifikasyonu yolu ile epigenetik susturma için önemli olan DNA-bağımlı ATPaz'ı kodlar. Aynı zamanda ATP sitrat liyaz enzimi üzerinden lipogenez ve lipid homeostazında rol aldığı da bildirilmiştir. Ancak, *MORC2* mutasyonlarının mitokondriyal fonksiyonları etkileyip etkilemediği henüz aydınlatılamamıştır. Biz de bu çalışmamızda, kraniyal MRI bulgularının mitokondriyal hastalığı düşündürdüğü, *MORC2* gen mutasyonu olan bir olguyu sunduk.

OLGU: 20 aylık kız hasta, tarafımıza gelişim geriliği ve dismorfik bulguları nedeniyle yönlendirildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Hasta 37. GH'da sezaryen ile 3130 gr olarak doğmuştu. Postnatal solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen olgunun, motor gelişim basamakları geri idi. Desteksiz yürümesi olmayan hastanın anlamlı kelimesi de yoktu. Ağırlığı 9 kg (-1,69 sds), boyu 79 cm (-1,34 sds) ve baş çevresi 43,7 cm (-2,78 sds) idi. Fizik muayenesinde hipotoni, eklem laksitesi ve arefleksi mevcuttu. Derin yerleşimli gözler, yüksek damak, uzun filtrum ve ince anti-heliks dismorfik bulguları arasındaydı. İlk kraniyal MRI'da gecikmiş myelinizasyon dışında patoloji saptanmadı. Bir yıl sonraki kontrol görüntüleme ise, serebellar ve serebral hacim kaybı ve periventriküler beyaz cevher lezyonları saptandı. Ayrıca; mitokondriyal hastalıkları düşündüren, bilateral bazal gangliyonlarda, sol medial talamik, bilateral serebral pedinkül ve periakvaduktal alan içerisinde küçük kavitasyonlar da dikkat çekmekteydi. Göz bakışı ve işitme testi normaldi. Ekokardiyografide anormal sağ subklaviyan arter mevcuttu. Kromozom analizi, SMA MLPA ve kromozomal microarray sonucunda anormallik saptanmadı. Mt-DNA dizi analizi normaldi. Tüm ekzom dizileme analizinde ise, *MORC2* geninde daha önce literatürde bildirilmemiş heterozigot, c.556T>C;p.Y186H, değişimi saptandı. Anne baba analizinde varyant izlenmedi. Bu bulgular doğrultusunda olguya mitokondriyal destek tedavisi başlanarak hasta takibe alındı.



SONUÇ: *MORC2* geni ile mitokondriyal fonksiyon arasındaki ilişki güncel bilgiler ışığında henüz netlik kazanmamıştır. Ancak, mitokondriyal hastalık benzeri MRI bulguları olan olgularda etyolojide *MORC2* geni de düşünülmedir.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Nadir Bir Hipotoni Nedeni; S-Adenosilhomosistein Hidrolaz Eksikliği

Bahar Kulu¹, Pelin Teke Kısa¹, Özge Kamer Karalar Pekuz¹, Mustafa Halk², Uluç Yiş², Nur Arslan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş

S-Adenosilhomosistein hidrolaz eksikliği (SAHHD), metiyonin-homosistein döngüsü bozukluğuna yol açan, AHCY genindeki patojenik varyantların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Bu enzim metilasyon ve transmetilasyonda kritik rol oynar. Yüksek metiyonin, kreatin kinaz ve bozulmuş karaciğer fonksiyonları şeklinde bulgu verebilir. Şu ana kadar 15 hasta bildirilmiştir. Bu çalışmada kas güçsüzlüğü ve epilepsi nedeniyle tetkik edilen ve SAHHD tanısı alan 8 yaş kız hasta sunulmuştur.

Olgu

7 yaş kız hasta nöbet ve motor güçsüzlük nedeniyle tarafımıza başvurdu. Musküler distrofi ön tanısı ile çocuk nöroloji bilim dalı tarafından takip edilen hastanın, miadında 2800 gr, normal yolla doğduğu ve hipotonik olması nedeniyle ilk bir ay yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yattığı öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Dört aylıkta başını tutmuş, bir yaşında oturmuş, 2 yaşında yürümüş ve konuşmaya başlamıştı. Fizik muayenesinde, vücut ağırlık SDS:2.77, boy 0.14, baş çevresi ise-2.48 idi. Sol gözde şaşılık, ekstremitelerde myopatik görünüm ve kognitif gerilik gözlemlendi. Batında organomegali saptanmadı. Kas gücü dört ekstremitelerde azalmıştı ve derin tendon refleksleri zayıf alınıyordu. Laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımı normal, ALT: 203U/L, AST:172U/L, CK:5975U/L, INR: 1.4, plazma metiyonin: 808 µmol (9-44), homosistein: 33.6 umol/L saptandı. Diğer metabolik tetkikleri normaldi ancak tekrarlanan analizlerde metiyonin yüksekliği ve CK değerleri yükselme gösterdi. Pompe hastalığı ve diğer lizozomal hastalıkların enzim düzeyleri ve batın ultrasonografisi normaldi, ekokardiyografide ise mitral yetmezlik izlendi. Beyin MR görüntülemesinde derin beyaz cevherde T2 sinyal artışları gözlemlendi. Nöromusküler hastalık düşünülen hastanın yapılan genetik analizinde, metabolik hastalıklar panelinde AHCY geninde c.428A>G (p.Tyr143Cys) ve c.326A>C (p.Glu109Ala) patojenik değişim saptandı. SAHHD tanısı alan hastaya metiyonin kısıtlı diyet, fosfotidilkolin ve kreatin suplementasyonu başlandı. Diyet ile kognitif fonksiyonlarında kısmi düzelme sağlanan hastanın plazma metionin düzeylerinde de stabilizasyon sağlandı.

Sonuç

Açıklanamayan hipotonisi, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya yüksek CK'si olan hastalarda S-Adenosilhomosistein hidrolaz eksikliği akılda tutulmalıdır. Metiyoninin diyetle kısıtlanması, fosfotidilkolin ve kreatin gibi takviyelerin, etkilenen hastalarda klinik fayda sağladığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler:

S-adenosilhomosistein, metiyonin yüksekliği, hipotoni, CK.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Niemann- Pick Tip C Hastasında Kombine Miglustat ve Ketojenik Diyet Tedavi Etkinliği

Bahar Kulu¹, Pelin Teke kısa¹, Esra Er², Zeynep Akisin³, Nur Arslan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları, İzmir

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir

Giriş

Niemann-Pick tip C (NP-C) hastalığı, non esterifiye kolesterol ve glikolipidlerin lizozomal birikimine bağlı gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. Nörolojik belirtileri stabilize etmede yalnızca miglustat etkilidir ancak gastrointestinal yan etkileri nedeniyle beraberinde karbonhidrattan fakir diyet önerilmektedir. Ketojenik diyet tedavileri (KDT), çeşitli kalıtsal metabolik hastalıklar ile epilepsi hastalarında, nöbet sıklığını ve ilaç gereksinimini azaltmak ve nöroproteksiyon sağlamak için kullanılmaktadır. Bu çalışmada eş zamanlı miglustat ve ketojenik diyet tedavisine yanıt veren 14 yaşında kız hasta sunulmuştur.

Olgu

14 yaşında kız hasta ataksi ve bilişsel fonksiyonlarda gerileme olması nedeniyle başvurdu. Anne baba akrabalığı olmayan hastanın 3 yaşında iken motor ve dil gelişim geriliğinin farkedildiği, 9 yaşında kendine zarar verme, ataksik yürüyüş, disfaji ve tekrarlayan nöbetlerinin başladığı öğrenildi. Fizik muayenede vertikal bakış paralizisi ile serebellar testlerde uyumsuzluk farkedildi. Motor hareketlerde yavaşlama gözlemlendi, batin muayenesinde dalak ele geliyordu. Ayrıntılı metabolik testleri normaldi. NP-C şüphe indexi 100 olan hastanın oxysterol incelemelerinde, 7-Ketocholesterol: 163 ng/mL (10.1-73.7) ve kolestan: 95 ng/mL (4.4-29.8) saptandı. *NPC1* gende kompond heterozigot varyant saptanan hastaya NP-C tanısı konularak miglustat tedavisi başlandı. Antiepileptik tedaviye rağmen nöbet sıklığı ve şiddeti artan hastaya farklı tedavi seçeneği olarak klasik 4:1 oranında ketojenik diyet başlandı ancak uyum gösteremeyen hastanın diyetine 2:1 oranında Modifiye Atkins Diyeti şeklinde devam edildi. Miglustat ve ketojenik diyet birlikteliğinde hastalık şiddetini değerlendiren NPC klinik skorlama hızı yavaşladı. İzleminin üçüncü yılında nörolojik bulguları stabil olan hastada herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç

NP-C hastalarında miglustat tedavisi ile birlikte ketojenik diyetin, nöbet aktivitesinin azaltılmasında, ilacın gastrointestinal sistem yan etkilerinde ve kognitif fonksiyonların iyileştirilmesinde faydalı olabileceği ve güvenle kullanılabileceği önerilebilir.



Anahtar kelimeler: Nieman Pick C hastalığı, ketojenik diyet, NPC Klinik Skorlama, miglustat.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Nadir bir glikojen depo hastalığı olgusu**Ayça Aydoğan¹, Hüseyin Şimşek²**¹Mersin Şehir Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları, Mersin²Mersin Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Mersin**GİRİŞ**

Glikojen depo tip 4 (GDH) glikojen dallandırıcı enzim eksikliğine bağlı multiorganlarda amilopektin benzeri glikojen birikimi ile karakterizedir. Konjenital nöromusküler tipinde ise yenidoğan döneminde ağır hipotoni, solunum sıkıntısı ve dilate kardiyomyopati gibi klinik bulgular görülebilir.

OLGU

Postnatal 1 günlük hasta doğum sonrası solunum eforu olmaması nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda izleme alındı. Hasta 38 hafta 3380 gr, boyu 49 cm, baş çevresi 37 cm olarak C/S ile doğdu. Perinatal dönemde polihidroamnios öyküsü ve anne baba arasında 2. derece kuzen evliliği mevcuttu. Hastanın iki kardeşi süt çocukluğu döneminde nedeni bilinmeyen sebeple exitus olmuştu. Hastanın fizik muayenesinde kalp tepe atımı 138/dk, tansiyon 78/43 mmHg saturasyon (Spo2) 97, 2/6 sistolik üfürüm, aksiyel hipotonisitesi ve hipoaktif DTR mevcuttu. Moro ve emme refleksleri alınamadı. Dismorfik özellikleri ve artrogripozisi yoktu. Biyokimyasal tetkikleri tablo 1’de verilmiştir. Tandem MS, plazma aminoasit, idrar aminoasit, idrar organik asit, lizozomal enzim analizleri ve çok uzun zincirli yağ asitleri normal saptandı. Ekokardiyografisinde biventriküler hipertrofi, secundum ASD, eser AY saptandı. Radyolojik değerlendirmelerinde batın usg’de patoloji izlenmedi. Kranial MR’da bulgular yeni doğan dönemi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Beyaz cevherde yaygın T2A hiperintens alanlar mevcut olup görünüm öncelikle myelinizasyonu tamamlanmamış alanlar lehine değerlendirilmişti. Hastada exom dizi analizi sonucunda ACMG kriterlerine göre *GBE1* geninde “olası patojenik” homozigot c.313+2_313+3insTT mutasyonu saptandı ve glikojen depo tip 4 tanısı aldı. Mekanik ventilatörde takip edilen hasta postnatal 24. günde exitus oldu.

Tablo 1: Laboratuvar değerleri

Hemogram	WBC: 20,34 10 ³ /uL, Hgb: 18,7 g/dL, Hct: %55,1 Plt:262.000 10 ³ /uL
-----------------	--



Biyokimya	AST/ALT:109/64 U/L, CK :1698 U/L, BFT: normal, Albümin:3,2 g/dl Elektrolit:normal Ürik asit 2,4 mg/dl, Glukoz 72 mg/dL
Kan gazı	pH:7,39 HCO ₃ : 21,8 mEq/L BE:-2,5 mmol/L Laktat:1,3 mmol/L
Amonyak	58,6 ug/dL (33,9 mmol/L)

SONUÇ

Glikojen depo tip 4 nöromuskuler varyantı ile ilişkili literatürde 20'den az vaka mevcuttur. Polihidroamnios öyküsü ve hipotonisi olan yenidoğanlarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulanan Fenilketonürlü Hastaların Serbest Sebze Meyve Uygulamasının Metabolik Kontrolü ve Fenilalanin Toleransları Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Esma Uygur^{1,2}, Selin Akbulut¹, Sedanur Akça Yeşil¹, Tanyel Zübarioğlu¹, Ertuğrul Kıyıkım¹, Nihan Çakır Biçer³, Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek¹

1. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı
2. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
3. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Giriş ve Amaç

Fenilketonüri (FKU), fenilalanini (FA) tirozine çeviren fenilalanin hidroksilaz enzim aktivitesinin azlığı ile karakterize intoksikasyon tipi metabolik hastalıktır. Ülkemizde yenidoğan tarama programında hastalar klinik belirtiler başlamadan önce erken dönemde tedaviye başlanmaktadır. FKU’da tıbbi beslenme tedavisinin (TBT) temel özellikleri hastaların kan FA düzeylerini istenilen aralıklarda tutabilecek, optimal büyüme ve gelişmeyi sağlayabilecek fenilalanini sebze, meyve ve tahıllardan sağlarken, FA içermeyen amino asit karışımlarıyla hem fenilalaninin plazmada birikimini engellemeye hem de protein gereksiniminin geri kalan kısmını karşılanması amaçlanmaktadır. Klasik TBT yaklaşımlarında tüm doğal protein kaynaklarının tartılarak verilmesi yer alırken güncel literatürler FA içeriği <75 mg/100 g olan besinlerin serbest hale gelerek hastaların tedavi uyumlarını ve fenilalanin toleranslarının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada klasik TBT yaklaşımları yerine serbest sebze ve meyve uygulamasının FKU’lu hastaların metabolik kontrolleri ve FA toleransları üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya klasik TBT alan fenilketonüri hastaları dahil edilmiştir. Çalışmanın başlangıcından itibaren hastalara serbest sebze ve meyvelerin neler olduğu diğer doğal protein kaynaklarının nasıl porsiyonlanması gerektiği anlatılıp mevcut tedavileri yeni sisteme göre değiştirilmiştir. Çalışma başlangıcından önceki ve sonraki 6 ay boyunca hastaların kan fenilalanin tirozin düzeyleri, kullandıkları amino asit karışımlarından ve doğal protein kaynaklarından karşıladıkları protein miktarları ve fenilalanin toleransları kaydedilerek iki dönem birbiri arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 28 hasta alınmıştır. Hastaların medyan yaşlarının 7'dir. Hastaların %32'si TBT yanında BH₄ tedavisi de almaktaydı. Çalışma öncesi 6 ayda hastaların ortalama amino asit karışımı miktarları 1.5 ± 0.4 g/kg/gün iken çalışma sonrası 6 ayda 1.6 ± 0.4 g/kg/gün olduğu saptanmıştır. Çalışma öncesindeki kan FA düzeyleri 257 ± 181 µmol/l iken çalışma sonrası 6 ayda 263 ± 170 µmol/l olduğu görülmüştür. Çalışma boyunca hastaların ortalama FA alımları çalışma öncesinde 265 ± 144 mg/gün'den 458 ± 154 mg/gün'e arttığı görülmüştür.

Tartışma ve Sonuç

Güncel literatürlerde klasik TBT yaklaşımlarına göre belirli doğal protein kaynaklarının serbest olarak eklenmesinin hastaların FA alımlarını güvenli bir şekilde arttırdığı görülmüştür. Çalışma sonucunda hastaların tamamında güvenli bir şekilde FA toleransının arttığı ve plazma FA düzeylerinin hedef tedavi aralıklarında kaldığı saptanmıştır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

3β-dehidrogenaz eksikliği tanısı alan bir olgu sunumu

Merve Yoldaş Çelik¹, Burcu Köşeci¹, Hitay Telefon¹, Didem Gülcü Taşkın¹, Kanay Yanarbaş², Ümit Çelik¹

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Sapiens Genetik Hastalıklar Merkezi

Giriş ve Amaç: 3β-dehidrogenaz eksikliği, safra asit sentezindeki hem nötral hem asidik yolu etkileyerek kolestatik karaciğer hastalığına, yağ ve yağda çözünen vitaminlerin malabsorbsiyonuna neden olur. Yenidoğan döneminde uzamış sarılık, steatore, yağda eriyen vitamin eksikliğine bağlı raşitizm ve kanama klinik bulgular arasındadır. Uzamış sarılık ile başvuran 3β-dehidrogenaz eksikliği olgusu sunacağız.

Olgu Sunumu: 3 aylık erkek olgu, uzamış sarılık ile başvurdu. Postnatal 7 günlükken sarılık şikayeti başlamıştı. Özgeçmişinde miadında, sezaryen ile 2900 gram doğum öyküsü vardı. Anne baba arasında 2.derece kuzen evliliği vardı. Fizik muayenede vücut ağırlığı -2.1 SDS , boy -1.7 SDS, baş çevresi -2.2 SDS idi. Dismorfik özellikleri (kraniosinotoz, hipertelorizm) vardı. Organomegalisi yoktu, nöromotor muayenesi olağandı. Laboratuvarında AST:185 U/L (N<45) , ALT:129 U/L (N<45), GGT:29 U/L (N<122), total bilirubin: 4.6 mg/dL (N<1.2), direk bilirubin:2.5 mg/dL (N<0.2), ALP:1399 U/L (N<383) olarak saptandı. Uzamış sarılık etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde CMV IGM pozitifliği vardı, CMV PCR negatif idi. Göz muayenesi ve işitme testi normaldi. Beyin tomografisinde kalsifikasyon yoktu. Metabolik örneklemelerde açilkarnitin profili, kan aminoasitleri, idrar organik asit analizi, çok uzun zincirli yağ asitleri normaldi. Çalışılan safra asit sentez defekti gen panelinde *HSD3B7* geninde c.531+1G>C homozigot muhtemel patojenik varyant saptandı. Hastaya A vitamini, E vitamini, D vitamini, K vitamini desteği başlandı. Kolik asit başlandı. Kenodeoksikolik asit desteği başlanması planlandı.

Tartışma ve Sonuç: Uzamış sarılık ile başvuran hastalarda safra asit sentez defekti akılda tutulmalıdır. AST belirgin yüksek iken GGT normal olması uyarıcı bir bulgudur. Tedavide kolik asit ve kenodeoksikolik asit desteği verilir. Safra asit desteği kolesterol 7α-hidroksilazı baskılayarak toksik metabolit birikimini azaltır. Tedavinin erken döneminde yağda eriyen vitamin desteği gerekebilir.

PS80

Hipertrigliseridemi ayırıcı tanısından nadir bir hücre trafik bozukluğu: Seipin Eksikliği

Merve Yoldaş Çelik¹, Burcu Köşeci¹, Gürkan Tarçın¹, Serdar Ceylaner²

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²İntergen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Giriş ve Amaç: Seipin eksikliği, lipid damlacık füzyonunda ve adiposit farklılaşmasında bozulmaya neden olan bir hücre trafik bozukluğudur. Seipin eksikliği, jeneralize lipodistrofi ve nörodejeneratif hastalık olmak üzere iki farklı klinik tabloya neden olur. Jeneralize lipodistrofi kliniği ile prezente olan seipin eksikliği olgusu paylaşacağız.

Olgu Sunumu: 3 yaş 8 aylık kız olgu. Dismorfi ve konuşma geriliği ile başvurdu. Öyküsünden infantil dönemden itibaren dismorfik özellikleri olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde 38 haftalık sezaryen ile 2850 gr doğduğu, prenatal-natal-postnatal bir özellik olmadığı öğrenildi. Motor gelişim basamakları yaşitlarıyla uyumluydu, konuşma kazanımı 3 yaşında olmuştu. Beslenme özellikleri değerlendirildiğinde katı gıdalarda disfaji tarif ediliyordu. Uykusu düzensizdi, gece sık uyanma ve uykuya dalarken zorlanma oluyordu. Anne baba arasında 2. derece kuzen evliliği öyküsü ve halada benzer dismorfik özellikler vardı. Fizik muayenede vücut ağırlığı 0.9 SDS, boy 0.5 SDS, baş çevresi -0.4 SDS idi. Kaba yüz, büyük ağız, geniş burun delikleri, jeneralize lipodistrofi ve hepatosplenomegali vardı. Yürüyüşü geniş tabanlı idi, konuşması geriydi. Laboratuvar analizinde trigliserid 1312 mg/dL (N <150), AST 55 U/L (N<45), ALT 84 U/L (N<45) insülin 69.5 mU/L (N:1.9-23) saptandı. Leptin düzeyi <0.70 ng/mL (N:0.7-11) düşüktü. Batın ultrasonografide karaciğer ve dalak boyutları artmıştı, parankim ekojenitesi hepatosteatoz lehine saptandı. Ekokardiyografi, elektromyelografi ve göz bakısı olağandı. Yapılan konjenital lipodistrofi gen panelinde *BSCL2* geninde homozigot c.631delG (p.Val211Ter) patojenik varyant saptanarak Seipin eksikliği tanısı konuldu. Hastaya düşük yağlı MCT zengin diyet ve omega-3 takviyesi başlandı. Leptin düzeyinin düşük olması üzerine metreleptin tedavisi başlanması planlandı.



Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada jeneralize lipodistrofi, disfaji, uyku problemleri, hepatosteatoz, hipertrigliseridemi ile prezente olan seipin eksikliğine bağlı hücre trafik bozukluğu olgusu sunduk. Hücre trafik bozuklukları sayı ve çeşitliliği giderek artan bir hastalık grubudur. Jeneralize lipodistrofi, hipertrigliseridemi ile başvuran olgularda seipin eksikliği akılda tutulmalıdır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

PS81

Fosfoserin aminotransferaz eksikliği tanısı alan bir olgu sunumu

Merve Yoldaş Çelik - Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Burcu Köşeci - Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Habibe Koç Uçar - Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş ve Amaç: Serin esansiyel olmayan bir aminoasittir. Kan beyin bariyerinin zayıf geçirgenliği nedeniyle beyinde sentezlenmesi gerekir. Fosfoserin aminotransferaz, serin biyosentezinin ikinci basamağında rol alan bir enzimdir. Eksikliğinde mikrosefali, epilepsi, hipertoni ve psikomotor gerilik görülür. Bu çalışmada fosfoserin aminotransferaz eksikliği olan bir olgu sunumu paylaşmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: 12 yaş erkek olgu, nöromotor gerilik ve nöbet şikayetiyle başvurdu. Öyküsünde yenidoğan döneminden itibaren gelişme geriliği olduğu öğrenildi. İlk nöbeti 1 yaşında iken atonik vasıfta başlamış olup zamanla jeneralize, tonik klonik olarak devam etmişti. Hasta üçlü antiepileptik (valproat, levetiresetam, klobazam) tedavisine rağmen hergün nöbet geçiriyordu. Özgeçmişinde miadında, sezaryen ile, 3000 gr doğduğu öğrenildi, solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım yatışı olmuştu. Global gelişim geriliği vardı, baş tutma kazanımı hiç olmamıştı. Anne baba arasında 2. derece kuzen evliliği vardı. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı -4.9 SDS, boy -5.9 SDS, baş çevresi -5.9 SDS idi. Mikrosefalikti, kepçe kulak, yüksek damak arkı, pektus karinatumu vardı. Göz teması yoktu. Spastik kuadriplejisi ve klonusu vardı, derin tendon refleksleri artmıştı. Laboratuvar analizinde açilkarnitin profili, kan aminoasitleri, çok uzun zincirli yağ asitleri, idrar organik asit analizi normaldi. Ayırıcı tanıya yönelik yapılan klinik ekzom analizinde *PSAT1* geninde homozigot p.Ser43Arg (c.129T>G) varyant saptandı. Genetik analiz sonucu üzerine yapılan BOS incelemesinde; BOS serin 9.63 $\mu\text{mol/L}$ (N:21 - 51), kan serin 67.96 $\mu\text{mol/L}$ (N:60 - 170), BOS/ kan Serin oranı 0.14 serin sentez defekti ile uyumlu olarak düşük bulundu. Hasta fosfoserin aminotransferaz eksikliği tanısı aldı. L-Serin tedavisi 500 mg/kg/gün 4 dozda başlandı. Tedavinin birinci ayında hastanın nöbetleri devam etmekle birlikte sıklığı haftada 2-3 kez olacak şekilde azaldı.

Tartışma ve Sonuç: Dirençli nöbet ve nöromotor gerilik öyküsü olan hastalarda serin sentez defekti ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Serin sentez defekti olgularında L-serin tedavisi, nöbetlerin kontrolünde antiepileptik ilaçlardan daha etkilidir. Tedaviye rağmen hastalarda nörogelişimsel gerilik devam edebilir. Hastaların erken tanı alarak tedaviye ulaşması çok önemlidir.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Kalıtsal metabolik hastalıkları penceresinden göçmen hastaların klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi**Merve Yoldaş Çelik¹, Burcu Köşeci¹**¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş ve Amaç: Kalıtsal metabolik hastalıkları (KMH), klinik ve genetik heterojenitenin geniş olduğu nadir hastalıklardır. Akraba evliliğinin yüksek olduğu Orta Doğu ülkelerinde KMH sıklığının yüksek olduğu bilinmektedir. Suriye'de başlayan iç savaş sonrasında, nüfusun bir bölümü Türkiye gibi komşu ülkelere göç etmiştir. Bu çalışmada, KMH açısından göçmen hastaların klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Temmuz 2023 - Şubat 2024 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Bölümü'ne başvuran Suriyeli mülteci hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 110 hasta (69 erkek, 41 kız) dahil edildi. Hastaların başvuru median yaşı 13.5 ay (28 gün – 14 yaş) idi. 93 (%84.5) hastada anne baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Başvuru bulguları nöromotor gerilik (%33.6), büyüme geriliği (%7.2), hipoglisemi (%6.3), transaminaz yüksekliği (%4.5), epilepsi (%3.6), kolestaz (%3.6), kardiyomyopati (%2.7), ensefalopati (%2.7), dismorfik (%2.7), hipotoni (%1.8), hepatosplenomegali (%1.8), spontan kemik kırıkları (%0.9), kreatin kinaz yüksekliği (%0.9), döküntü (%0.9) idi. Hastaların %16.3'üne KMH tanısı konuldu. Hastaların tanıları glikojen depo hastalığı tip I (n=3), hiperfenilalaninemi (n=2), mitokondriyal hastalık (n=2), biyotinidaz eksikliği (n=1), Gaucher hastalığı (n=1), infantil Pompe hastalığı (n=1), glutarik asidüri tip I (n=1), galaktozemi (n=1), GM2 aktivatör eksikliği (n=1), safra asit sentez defekti (n=1), lipoprotein lipaz eksikliği (n=1), akçaağaç şurubu idrar hastalığı (n=1), fosfoenolpiruvat karboksikinaz eksikliği (n=1), primer karnitin eksikliği (n=1) idi. KMH tanısı alan hastaların %33.3'ünde en az bir kez çocuk yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü vardı. Tanı alan hastaların %44.4'üne diyet tedavisi, %27.7'sine kofaktör tedavisi başlandı. Pompe hastamız enzim replasman tedavisine tanı aldıktan 4 ay sonra insani erişim programı dahilinde ulaşabildi, tedavinin üçüncü ayında hasta komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Gaucher tanılı hastamız kayıtlı

mülteci programına dahil olmadığı için tedaviye ulaşamadı. Değerlendirilen 6 (%5.4) hastaya KMH dışı tanı (konjenital CMV enfeksiyonu, adiponektin eksikliği, renal tubuler asidoz, Joubert sendromu, akrodermatitis dismetabolika, malnutrisyon) konuldu. 29 (%26.3) hasta yenidoğan topuk kanı tarama programı ile başvurdu. Yenidoğan tarama programı ile yönlendirilen hastaların metabolizma polikliniğine başvuru yaşı ortanca 8 ay (28 gün - 17 ay) idi. Bu hastaların %72.9'u ikinci topuk kanı örneği vermemiş olması nedeniyle yönlendirilmişti. Topuk kanı tarama programıyla 2 hasta hiperfenilalaninemi, 1 hasta biyotinidaz eksikliği tanısı aldı.

Tartışma ve Sonuç: Mülteci nüfusu, çeşitli sağlık sorunlarına yönelik özel programlara ihtiyaç duyan hassas bir gruptur. Akraba evliliği oranı yüksek olması nedeniyle KMH görülme sıklığı yüksektir. Mülteci yenidoğanlar, ulusal topuk kanı tarama programına başarı ile dahil edilmiştir. Buna rağmen, çalışmamızda hastaların ikinci topuk kanı örneğini vermek üzere sağlık kuruluşuna geç başvurusu dikkati çekmektedir. Tedavi merkezlerinde mültecilerin özel sorunlarına yönelik disiplinler arası eğitimler verilmesi teşhis ve tedavi stratejilerini iyileştirebilir.

Üre Döngüsü Bozukluğu Tanılı Çocukların Ebeveynlerinin Deneyimleri; Sosyo-demografik Veriler Ve Karşılaşılan Zorluklar

Büşranur Tırtır¹, M.Cihan Balcı², Meryem Karaca², Fatmahan Atalar², Gülden Fatma Gökçay²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Giriş: Üre döngüsü bozuklukları, hastalar kadar aile bireylerini de önemli ölçüde etkileyen zorlu bir sağlık sorunudur. Üre döngüsü bozuklukları olan bireylerin fenotipik çeşitliliği ve uzun vadeli tedavi protokollerine dair kapsamlı bilgiler literatürde mevcuttur. Ancak, bu bireylerin aileleri üzerindeki duygusal, psikolojik ve sosyal yükün etkisi hakkında sınırlı bilgilere rastlanmaktadır. Bu tek merkezli pilot çalışmanın amacı, Türkiye’de üre döngüsü bozukluğu tanılı çocukların ebeveynlerinin deneyimlerini inceleyerek hastalıkların yarattığı duygusal, psikolojik ve sosyal etkileri belirlemektir.

Metodlar: Üre döngüsü bozukluğu tanısı almış çocukların ebeveynlerinin aile yükünü değerlendirmek için geçerli anketler kullanılmıştır. Sosyo-demografik özellikler incelenmiş ve *Nadir Hastalıklar için Ebeveyn Gereksinim Ölçeği*’nin uyarlanmış bir versiyonu kullanılmıştır. Anket çalışması, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniği’nde takibi yapılan üre döngüsü bozukluğu tanılı hastaların ailelerinde yapılmıştır.

Bulgular: Eylül 2023-Mart 2024 tarihleri arasında, 28 katılımcıyla görüşme yapılmıştır (anneler n = 18, babalar n = 9). Hasta kohortunda en çok ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTC-E) (kadın n = 8, erkek n = 2) ve argininosüksinat sentetaz eksikliği (ASS-E, n = 8) tanılı hastalar mevcuttu. Katılımcıların tamamı sağlık profesyonellerinin hastalık bilgisinden “aşırı memnun” olduklarını; ancak yaklaşık %30’u “çocuğuna hastalığı öğretmek” konusunda kendilerine güvenmediklerini belirtmiştir. Ayrıca, katılımcıların %50’si çocuklarının gelişimi hakkında "ek bilgiye orta veya yüksek düzeyde ihtiyaç duyduklarını" ve %55’i "mevcut hizmetler hakkında bilgiye orta veya yüksek düzeyde ihtiyaç duyduklarını" bildirmiştir. Katılımcıların çoğunluğu (%75), genetik danışmanlık (%40) ve/veya psikolojik danışmanlık (%37) gibi hizmetlerle ilgili ek destek ihtiyacı olduğunu bildirmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, üre döngüsü bozukluğu tanısı almış çocukların ebeveynlerinin, süregelen bir belirsizlik durumunun içinde olduklarını ve tıbbi tedavilerin getirdiği stres ve duygusal zorluklarla nasıl mücadele ettiklerini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu sürecin, aile içi ilişkiler üzerindeki etkilerini ve sosyal etkileşimlerin nasıl şekillendiği hakkında da bilgi vermektedir. Bu çalışmanın bulguları, Türkiye’de üre döngüsü bozuklukları ile mücadele eden ailelere yönelik daha etkili destek ve danışmanlık hizmetlerinin geliştirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

L-2-hidroksiglutarik asidüri tanılı hasta grubunun genetik, klinik ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Ayşenur ENGİN ERDAL¹, Sümeyra Zeynep ÖZBEY¹, Gülten Burcu CİVELEK ÜREY¹, Aynur KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ¹, Avni Merter KEÇELİ², Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ¹, Esra KILIÇ³, Aydan DEĞERLİYURT⁴ Mehmet GÜNDÜZ¹, Çiğdem Seher KASAPKARA^{1,5}

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolik Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Radyolojisi, Ankara, Türkiye

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolik Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: L-2-hidroksiglutarik asidüri (L2HGA), vücut sıvılarında L-2-hidroksiglutarik asit brikimine neden olan, hücre fonksiyonu bozan ve oksidatif strese neden olan otozomal resesif geçişli bir metabolik bozukluktur. Başlıca klinik özellikleri nöbetler, gelişimsel gecikme, hareket bozukluğu ve davranış bozukluklarıdır. Nörogörüntüleme sonucunda yaygın subkortikal beyaz madde tutulumu hastalığı kuvvetle düşündürülen bir bulgudur. Beyin hücrelerinde oksidatif hasar gelişmesi ve l-2-hidroksiglutarik asidin toksik etkisi sonucu hastalarda beyin neoplazm gelişme riski artmaktadır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde L2HGA kesin tanılı 10 hasta dahil edildi. Hastaların biyokimyasal sonuçları, saptanan varyantlar, klinik ve nörogörüntüleme bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubu güncel yaşlarına göre 5 pediatrik (1 erkek ve 4 kadın) ve 5 yetişkin (2 kadın ve 1 erkek) hastadan oluşmaktadır. Hastaların idrar organik asit analizinde saptanan l-2-hidroksiglutarik asit seviyeleri 83-550 mmol/mol kreatinin (normal aralık: 5-26,8 mmol/mol kreatinin) aralığında tespit edildi. Epileptik nöbetler, nöromotor gelişimsel gecikme ve bilişsel işlev bozukluğuydu sıklıkla rastlanan başvuru semptomlarıydı. Erişkin hasta grubunda anksiyete bozukluğu, baş ağrısı, tekrarlayan abortus, tip 1 diyabet ve inflamatuvar barsak hastalığı mevcuttu. Tüm hastalarda beyin manyetik rezonans görüntülerinde hastalığın karakteristik özelliği olan, iki taraflı subkortikal U liflerini içeren beyaz madde hiperintensitesi gözlemlendi. Bazı olgularda periventriküler beyaz madde, bazal ganglionlar, serebellar dentat nükleus, korpus kallozum, pons tutulumları ve serebral ve

serebellar atrofi saptandı. Vakaların %50'sinde L2HGDH geni ekzon 7'de patojenik homozigot varyant c.905C>T (p.Pro302Leu) saptandı. İki hastada, daha önce ACGM tarafından bilinmeyen klinik öneme sahip bir varyant (VUS) olarak sınıflandırılan, ekzon 6'da c.738G>A (p.Lys246Lys) varyantı homozigot saptandı. Riboflavin ve levokarnitin tedavisi başladıktan sonra belirgin klinik iyileşme gözlenmedi ancak hastalarla yapılan görüşmelerde bozukluğun ilerlemesinin yavaşladığı sonucuna varıldı.

Sonuç: Günümüzde, nöromotor ve bilişsel gerilikle başvuran vakalarda metabolik tarama ve ileri genetik analiz yöntemlerinin yaygınlaşması ile L2HGA gibi nadir metabolik bozuklukların erken tanınabilme olasılığı artmıştır. Bu durum hastalıkla ilgili klinik ve genetik bilgilerimizin artmasına katkı sağlayacaktır.

FENİLKETONÜRİDE KOFAKTÖR TEDAVİSİNİN YARARI

Gülşah Ortan Efe - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Havva Yazıcı - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı
Ayşe Yüksel Yanbolu - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı
Yasemin Atik Altınok - İzmir Tınaztepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik
Fehime Erdem - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı
Merve Yoldaş Çelik - Adana Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı
Güneş Ak - Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı
Ebru Canda - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı
Sema Kalkan Uçar - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı
Mahmut Çoker - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

GİRİŞ:

Fenilketonüri (FKU) ve hiperfenilalaninemi (HFA), yenidoğan tarama testleri ile saptanan ve acil tedavi planlanması gereken bir durumdur. Tedavide temel yaklaşım fenilalanin (FA) kısıtlı beslenmedir. Ancak son zamanlarda metabolik yolda yer alan tetrahidrobiopterin (BH4) kofaktörünün seçilmiş hastalarda kullanımı da giderek yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada BH4 tedavisi uygulanan FKU ve HFA'lı hastaların izlem sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

MATERYAL VE METOT:

Araştırmamız, tanımlayıcı ve retrospektif çalışmadır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında takipli ve BH4 kullanan, HFA ve FKU tanısı ile izlenen 154 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar anamnez, HFA ve FKU tanı kriterleri (kan FA değerleri), BH4 yanıtılık testi, moleküler test ve BH4 tedavisine klinik, beslenme ve laboratuvar yanıtları açısından değerlendirilmiştir.

BULGULAR:

Retrospektif olarak BH4 tedavisi alan HFA ve FKU tanılı 154 hasta incelendi. Bu olguların 61'i (% 39,61) HFA, 93'ü (%60,39) FKU (hafif, orta, ağır) olarak sınıflandırıldı. Hastaların

%75,97'si (75 FKU, 42 HFA) yaşamın ilk bir ayında tanı almışlardı. Tanı yaşı ile tanı değeri arasında ilişki olmadığı görüldü.

154 hastada 44 farklı mutasyon tespit edildi. En sık görülen üçü sırasıyla; c.782G>A, c.1066-11G>A ve c.1208C>T.

Olgularının izlem süresi HFA için ortalama 78 (5-215), FKU için ortalama 78 (3-364) idi. BH4 kullanım süreleri ortalama 57 aydı (1-142). Son değerlendirmede HFA için yaş (yıl) ortalama 6,85 (0,66-17,94), FKU için ortalama 6,69 (0,33-33,38) idi. Sadece BH4 alan 59 HFA, 47 FKU olgusu, BH4 ve FA kısıtlı diyet alan 2 HFA, 46 FKU olgusu vardı. Yani toplam 61 HFA olgusunun % 96,72'si sadece BH4 kullanarak, diyet kısıtlaması yapılmaksızın tedavi edilmişti. Ayrıca 93 FKU olgusunun 47'si (% 50,53) de diyet tedavisi uygulanmadan BH4 desteği ile tedavi edildiler. Bu gruptaki olguların 35'i hafif, 11'i orta ve 1'i de ağır FKU tanısı almışlardı. Besin tüketim listelerine bakıldığında çalışma grubunda yeterli protein alan olguların daha yüksek oranda iyi metabolik kontrollü olduğu görüldü. Olguların büyüme ve gelişmelerinin yaşlıtlarına benzer ve normal olduğu, kan FA değerlerinin de normal sınırlarda seyrettiği görüldü.

SONUÇ:

Ulusal Yenidoğan Tarama Programı erken tanı ve tedavi ile daha iyi prognoz ve yaşam kalitesine kavuşma imkânı sağlamıştır. Tanı alan hastalarda tedavi seçeneği olarak BH4 tedavisinin per oral kullanımı ile hem sağlıklı büyüme ve gelişme hem de yaşam kalitesinde artma sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler

Fenilketonüri, hiperfenilalaninemi, tetrahidrobiopterin, diyet, büyüme

PIGM PROMOTER MUTASYONUNA BAĞLI GLİKOSİLFOSFATİDİL İNOSİTOL EKSİKLİĞİNDE PORTAL VEN TROMBOZU, SİROZ VE DİRENÇLİ EPİLEPTİK NÖBETLER

Özlem GÜLPINAR AYDIN¹, Serenay ÇETİNOĞLU², Tayfun ÇİNLETİ³, Tahir ATİK⁴, Havva YAZICI⁵, Betül AKSOY¹, Sinem KAHVECİ¹, Şenay ONBAŞI KARABAĞ¹, Yeliz CAĞAN APPAK², Maşallah BARAN²

¹ İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, İzmir.

² Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, İzmir.

³ İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik BD, İzmir.

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik BD, İzmir.

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma BD, İzmir.

ÖZET:

Konjenital glikozilasyon bozuklukları, vücuttaki glikoproteinlerin biyosentezi için gerekli enzimleri kodlayan genlerde mutasyon sonucu gelişen nadir görülen kalıtsal hastalıklar grubudur. Glikosilfosfatidilinositol (GPI) yolağındaki kusurlar ise heterojen fenotiplere sahip konjenital glikozilasyon bozukluklarının yeni ortaya çıkan bir alt grubunu oluşturur. GPI, yaklaşık 150 proteine translasyon sonrası eklenen bir glikolipiddir ve bu proteinlerin membran geçişi ve lipid taşıyıcı proteinler için gereklidir. Kalıtsal glikosilfosfatidilinositol eksikliği (IGD), hücre yüzeyi GPI eksikliği ile tanımlanır. IGD hastaları nöral, kraniofasial, kardiyak, renal, hepatik, oftalmolojik, iskelet, diş, dermatolojik ve sensörinöral kusurlar dahil olmak üzere çok çeşitli klinikler ile gelebilir.

Bugüne kadar, hastalığa neden olan ilk PIG geninin 2006 yılında keşfedilmesinden bu yana GPI eksikliği bozukluklarından toplam 19 genin sorumlu olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu büyük gen ailesinde 2006'dan günümüze bildirilen toplam hasta sayısı 250'den azdır ve hastaların yarıdan fazlası son 5 yılda sunulmuştur. 2006 yılında, Almeida ve arkadaşları , PIGM'deki homozigot promoter mutasyonunun absans nöbetleriyle birlikte portal ven trombozu kliniği ile prezente olan yeni bir kalıtsal GPI eksikliği hastalığı tanımladılar. Bu

olgu raporundan bu yana literatürde benzer klinik bulgular ile gelen vaka sayısı 10 u geçmemiştir.

Olgu sunumumuzda epilepsi tanısı aldıktan sonra 5 ve 3 yaşında iki erkek kardeşin kronik karaciğer bozuklukları açısından incelenmesiyle başlayan, nadir hastalık IGD tanısı alana dek yaşanan zorlukları sunuyoruz. İlk aşamada 5 yaşındaki olguya tüm ekzon analizi yapıldı ve *PIGM NM_145167.3 c.-270C>G homozigot gen mutasyonu* saptandı. Ebeveynler ve 3 yaşındaki olgunun genetik sonuçları beklenmektedir. Olgular halen kliniğimizde takip edilmekte siroz ve özofagus varis tedavileri almaktadır.

Sunumda öne çıkan bulgular; Kardeşlerden birinin beyin MR'ı normalken diğerinde gliozis ve ensefalomalazik bulgular görülmesiydi. Sadece bir hastada portal ven trombozu gözlenirken, her iki hastada siroz bulguları vardı. Sonuç olarak bu olgular bize, *PIGM mutasyonu* ilişkili IGD'nin portal ven trombozuna bağlı karaciğer hasarlanması dışında sadece primer karaciğer hasarlanması ile de prezente olabileceğini gösterdi. Ayrıca literatürde hastalığın tedavisinde, karaciğer nakil ile ilgili bir veri olmamasına rağmen hasta bazında karaciğer nakil kararı alınabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Glikozilfosfatidilinositol eksikliği, *PIGM* mutasyonu, karaciğer

PORTAL VEIN THROMBOSIS, CIRROSIS AND RESISTANT EPILEPTIC SEIZURES IN GLYCOSYLPHOSPHATIDYL INOSITOLE DEFICIENCY DUE TO *PIGM* PROMOTER MUTATION

Ozlem GULPINAR AYDIN¹, Serenay CETINOGLU², Tayfun CINLETI³, Tahir ATIK⁴, Havva YAZICI⁵, Betul AKSOY¹, Sinem KAHVECI¹, Senay ONBAŞI KARABAG¹, Yeliz CAGAN APPAK², Masallah BARAN²

¹Izmir City Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology, Izmir.

² Katip Çelebi University Faculty of Medicine - Izmir City Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology, Izmir.

³Izmir City Hospital, Child Genetics BD, Izmir.

⁴ Ege University Faculty of Medicine Child Genetics BD, İzmir.

⁵ Ege University Faculty of Medicine Child Metabolism BD, İzmir.

ABSTRACT:

Congenital glycosylation disorders are a group of rare inherited diseases that develop as a result of mutations in the genes that encode the enzymes necessary for the biosynthesis of glycoproteins in the body. Defects in the glycosylphosphatidylinositol (GPI) pathway

constitute an emerging subgroup of congenital glycosylation disorders with heterogeneous phenotypes. GPI is a glycolipid that is post-translationally added to approximately 150 proteins and is required for membrane passage of these proteins and lipid carrier proteins. Inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency (IGD) is defined by a lack of cell surface GPIs. IGD patients can present with a wide variety of clinical presentations, including neural, craniofacial, cardiac, renal, hepatic, ophthalmological, skeletal, dental, dermatological, and sensorineural defects.

To date, a total of 19 genes have been reported to be responsible for GPI deficiency disorders since the discovery of the first disease-causing *PIG* gene in 2006. However, the total number of patients reported in this large gene family since 2006 is less than 250, and more than half of the patients have been identified in the last 5 years. In 2006, Almeida and colleagues described a new inherited GPI deficiency disease presenting with the clinic of portal vein thrombosis with absence seizures of the homozygous promoter mutation in *PIGM*. Since this case report, the number of cases with similar clinical findings in the literature has not exceeded 10.

In our case report, we present the difficulties experienced, starting with the examination of two brothers, aged 5 and 3, for chronic liver disorders after being diagnosed with epilepsy, until they were diagnosed with the rare disease IGD. In the first stage, whole exon analysis was performed on the 5-year-old case and *PIGM* NM_145167.3 c.-270C>G homozygous gene mutation was detected. Genetic results of the parents and the 3-year-old case are awaited. The cases are still being followed up in our clinic and receiving treatment for cirrhosis and esophageal varicose veins.

Highlights of the presentation include; While one of the siblings had a normal brain MRI, the other had gliosis and encephalomalacia findings. While portal vein thrombosis was observed in only one patient, both patients had signs of cirrhosis. In conclusion, these cases showed us that *PIGM* mutation-related IGD can present only with primary liver damage, in addition to liver damage due to portal vein thrombosis. In addition, although there is no data regarding liver transplantation in the treatment of the disease in the literature, we think that liver transplantation decisions can be made on a patient basis.

Key words: Glycosylphosphatidylinositol deficiency, *PIGM* mutation, liver

OLGU 1 SUNUMU:

5 yaşında erkek hasta dirençli epilepsi tanısıyla izlenmekte iken splenomegali saptanması nedeni ile kliniğimize sevk edilmişti. Özgeçmişinde 2 yaşındayken afebril jeneralize flask nöbetlerinin başladığı öğrenildi.

Anne baba 2. derece akrabaydı.

Ultrasonografide portal ven tromboze, karaciğer parankimi heterojen, granüler görünümde idi.

Labaratuar tetkiklerinde siroz ve portal hipertansiyon bulguları vardı.

Endoskopide, özofagus ve fundik varisleri görüldü.

Primer karaciğer hastalıkları ve diğer trombüs etyolojileri açısından ayrıntılı tetkik edildi ve bir sonuca ulaşamadı.

Portal tromboz , epilepsi etyolojisi açısından Çocuk genetik bölümünün tüm ekzon analizi sonucunda *PIGM NM_145167.3 c.-270C>G homozigot gen mutasyonu* saptandı (Tablo1).

Hastanemizde çocuk metabolizma kliniği olmadığı için Ege Üniversitesi Ç. Metabolizma bölümüne yönlendirildi.

Tablo 1. Olgu Verileri

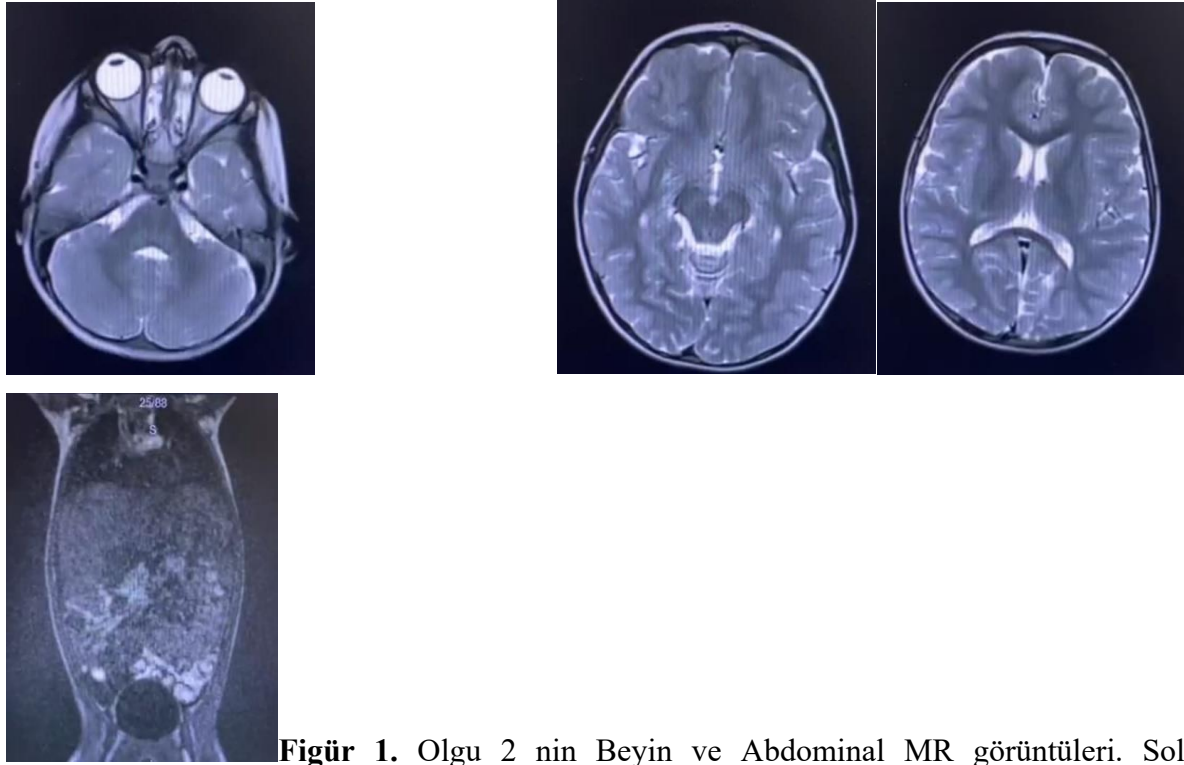
	Olgu I	Olgu II
Başvuru Yaşı / Cinsiyet	5 yaş erkek	3 yaş erkek
Konvülzyon komponenti	Afebril jeneralize flask konvülzyon	Afebril fokal konvülzyon
Fizik muayene	Makrosefali	Makrosefali
Kraniyal MR	Normal	Sol paryetalde ve bilateral santral gyrusta sağda belirgin gliosis ve ensefalomalazik sinyal değişiklikleri
Beyin BT Anjio	Normal	Normal
Batın BT Anjio	Yapılmadı	Normal
EEG	Sol temporooksipital , sağ santrotemporooksipital bölge kaynaklı fokal epilepsi bulguları	Bilateral oksipital bölge kaynaklı fokal epilepsi bulguları
Micro Array	Normal	Normal
Epilepsi etyolojisine yönelik genetik inceleme	<i>CACNA1A</i> geni <i>ENST00000360228.5:c.5626C>T p.Arg1876Trp Missense Variant,</i>	Yapılmadı

	<i>Splice Region Variant heterozigot mutasyon</i>	
Batın USG	Karaciğer parankimi heterojen, granüler görünümde idi Splenomegali	Karaciğer parankimi heterojen, granüler görünümde idi
Portal dopler USG	Portal ven tromboze, portal hipertansiyon bulguları	Normal
ALT / AST (U/L)	13 / 37	28 / 46
GGT / ALP (U/L)	15 / 248	25 / 305
Albumin (g/dL)	4.1	4.0
PT (sn)	15.8	16.4
INR	1.3	1.3
Endoskopi	Özofagus proksimaline uzanan red sign vermeyen iki kolon halinde özofagus varisleri ve fundik varis görüldü.	Özofagus proksimaline uzanan red sign vermeyen iki kolon halinde özofagus varisleri görüldü.
Karaciğer İğne Biyopsisi	Yapılmadı	Periportal veya periseptal interfaz hepatit: 3, Konfluent nekroz: 5, Fibrozis: 6/6 olarak raporlandı.
Tüm Ekzon analizi	<i>PIGM NM_145167.3 c.-270C>G homozigot gen mutasyonu</i> saptandı.	Henüz sonuçlanmadı.

OLGU 2 SUNUMU:

Kardeş 3 yaşında erkek hasta, fokal konvülzyon ve karaciğer parankim heterojenitesi tanıları ile başvurdu. Özgeçmiş olağandı.

Tetkikleri incelendiğinde; Kraniyal MR’da, ensefalomalazik değişiklikler, EEG de fokal epilepsi bulguları raporlanmıştı (Tablo1, Figür 1).



Figür 1. Olgu 2 nin Beyin ve Abdominal MR görüntüleri. Sol paryetalde ve bilateral santral gyrusta sağda belirgin gliosis ve ensefalomalazik sinyal değişiklikleri, Abdominal BT de karaciğer parankim değişiklikleri izlenmektedir.

MR magnetik rezonans, BT bilgisayarlı tomografi

Labaratuar ve görüntülemelerde siroz ve portal hipertansiyon bulguları vardı (Tablo 1).

Sadece hastada kardeşinin aksine portal ven trombozu görülmedi.

Endoskopide, özofagus varisleri vardı.

Hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopside ; Periportal veya periseptal interfaz hepatit: 3, Konfluent nekroz: 5, Kronik hepatit için fibrozis evrelemesi: 6/6 olarak raporlandı (Tablo1).

Primer karaciğer hastalıkları açısından ayrıntılı tetkik edildi ve bir sonuca ulaşılamadı.

Olgul de homozigot mutasyon saptanması haliyle hastaya ve ebveynerine genetik incelemeler yapıldı. Genetik sonuçları bekleniyor. Hastalar halen kliniğimizde takipli olup portal ht, varis ve siroz açısından semptomatik tedavilerini almaktadır.

TARTIŞMA:

Kalıtsal glikosilfosfatidilinositol eksikliği (IGD), hücre yüzeyi glikosilfosfatidilinositol (GPI) eksikliği ile tanımlanır (1-3). GPI, yaklaşık 150 proteine translasyon sonrası eklenen bir glikolipiddir ve bu proteinlerin membran geçişi ve lipid taşıyıcı proteinler için gereklidir

(1-4). IGD hastaları nöral, kraniyofasiyal, kardiyak, renal, hepatik, oftalmolojik, iskelet, diş, dermatolojik ve sensörinöral kusurlar dahil olmak üzere çok çeşitli klinikler ile gelebilir (1-4) (Figür 2).

GPI biyosentezini etkileyen ilk tanımlanan insan genetik bozukluğu, hemolitik anemi, tromboz eğilimi ve kemik iliği yetmezliği ile karakterize edilen bir hastalık olan paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) idi (5,8,9). Bugüne kadar, hastalığa neden olan ilk PIG geninin 2006 yılında keşfedilmesinden bu yana GPI eksikliği bozukluklarından toplam 19 genin sorumlu olduğu rapor edilmiştir (6,10). Ancak bu büyük gen ailesinde 2006'dan günümüze bildirilen toplam hasta sayısı 250'den azdır ve hastaların yarısından fazlası son 5 yılda sunulmuştur (6). 2006 yılında, Almeida ve arkadaşları, *PIGM'deki* hipomorfik promoter mutasyonunun absans nöbetleriyle birlikte benzersiz bir portal ven trombozu klinik sendromuna neden olduğu yeni bir kalıtsal GPI eksikliği hastalığı tanımladılar (10). Bu olgu raporundan bu yana literatürde benzer klinik bulgular ile gelen vaka sayısı 10 u geçmemiştir (5,11).

Bu iki kardeş olgusunda açıklaması gerekli olan bilgi, sadece Olgu 1 e tüm ekzon analizi yapılırken, sadece Olgu 2 ye karaciğer biyopsisi yapılmasıdır. Her ne kadar aynı olmasalarda benzer klinik bulguları olması ve tüm ekzon analizi testinin özel labartuarda çalışılması, ekonomik nedenlerden dolayı tek bir kişiye yapılmıştır. Olgu 2 de ise portal ven trombozunun görülmemesi nedeniyle karaciğer biyopsisi ihtiyacı doğmuştur.

Olgu sunumumuzda, moleküler olarak doğrulanmış bir etkilenen çocukla (muhtemel kardeşinde) olan deneyimimiz, bu benzersiz bozukluğa ilişkin birçok önemli içgörüyeye katkıda bulunmaktadır. Birincisi, bir hastanın beyin MR'ı normalken diğer hastanın beyin görüntülemesinde gliosis ve ensefalomalazik bulgular görüldü. İkincisi, sadece bir hastada portal ven trombozu gözlenirken, her iki hastada siroz bulguları vardı. Anlaşılan o ki IGD portal ven trombozuna bağlı karaciğer hasarlanması dışında sadece primer karaciğer hasarlanması ile de prezente olabilmektedir.

Sonuç olarak; IGD son derece nadir olduğundan ve fenotipik spektrum geniş olduğundan, net bir klinik tanıya ulaşmak çoğu zaman zorlayıcı ve anlaşılması güçtür. Yeni nesil dizilemeye artan erişim, bu vakalarda tanıyı sıklıkla kolaylaştırmıştır. Hastalıkta ketojenik diyet, Piridoksin, Fenil bütirat tedavileri uygulanmaktadır fakat yararları tartışmalıdır (5,6,12-14). Şu anda tek yaklaşım semptomatik tedavidir. Vaka bazında siroz ve komplikasyonları farmakolojik ve cerrahi olarak tedavi edilmektedir (5,14). Şuana kadar

literatürde karaciğer nakil ile ilgili bir veri olmamasına rağmen hasta bazında karaciğer nakil kararı alınabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Lukacs M, Blizzard LE, Stottmann RW. CNS glycosylphosphatidylinositol deficiency results in delayed white matter development, ataxia and premature death in a novel mouse model. *Human Molecular Genetics*, 2020; Vol. 29, No. 7 1205–1217
2. Kinoshita T. Biosynthesis and deficiencies of glycosylphosphatidylinositol. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2014; 90, 130–143. 2
3. Bellai-Dussault, K., Nguyen, T.T.M., Baratang, N.V., Jimenez Cruz, D.A. and Campeau, P.M. Clinical variability in inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency disorders. *Clin. Genet.* 2019; 95, 112–121
4. Kinoshita T. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchors: biochemistry and cell biology: introduction to a thematic review series. *J. Lipid Res.* 2016; 57, 4–5
5. Pode-Shakked B, Heimer G, Vilboux T, Marek-Yagel D, Ben-Zeev B, Davids M, et al. Cerebral and portal vein thrombosis, macrocephaly and atypical absence seizures in Glycosylphosphatidyl Inositol deficiency due to a PIGM promoter mutation. *Mol Genet Metab.* 2019 ; 128 (1-2): 151–161.
6. Wu T, Yin F, Guang S, He F, Yang L, Peng J. The Glycosylphosphatidylinositol biosynthesis pathway in human diseases Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020; 15:129.
7. Ferguson MA, Williams AF. Cell-surface anchoring of proteins via glycosylphosphatidylinositol structures. *Annu Rev Biochem* 1988; 57:285–320.
8. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993;73(4):703–11.
9. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86(9):3277–86.
10. Almeida AM, Murakami Y, Layton DM, et al. Hypomorphic promoter mutation in PIGM causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat Med* 2006;12(7):846–51.
11. Knaus A, Pantel JT, Pendziwiat M, Hajjir N, Zhao M, Hsieh TC et al. Characterization of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects by clinical

-
- features, flow cytometry, and automated image analysis. *Genome Medicine* 2018; 10:3
12. Ilkovski B, Pagnamenta AT, O’Grady GL, Kinoshita T, Howard MF, Lek M, et al. Mutations in PIGY: expanding the phenotype of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiencies. *Human Molecular Genetics*, 2015; Vol. 24, No. 21 6146–6159
13. Kuki I, Takahashi Y, Okazaki S, Kawawaki H, Ehara E, Inoue N, et al. Vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology*. 2013;81: 1467–9. 38.
14. Joshi C, Kolbe DL, Mansilla MA, Mason S, Smith RJH, Campbell CA. Ketogenic diet – a novel treatment for early epileptic encephalopathy due to PIGA deficiency. *Brain and Development*. 2016;38:848–51.
15. Almeida, A.M., Murakami, Y., Baker, A., Maeda, Y., Roberts, I. A., Kinoshita, T., Layton, D.M. and Karadimitris, A. (2007) Targeted therapy for inherited GPI deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 356, 1641–1647.

BEŞ OLGUYLA SEREBROTENDİNÖZ KSANTOMATOZİSTE TANI YOLCULUĞU

Nazmiye TÜZEL GÜNDÜZ¹, Ezgi BURGAÇ¹, İrem KAPLAN¹, Fatma Derya BULUT¹, Mehmet İlker YÖN², Ayça SARI³, Şükrü Hakan KALEAĞASI⁴, Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN¹, Deniz KOR¹

¹Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Çukurova Üniversitesi, Adana, ²Nöroloji AD, Ankara Şehir Hastanesi, ³Göz hastalıkları AD, ⁴Nöroloji AD, Mersin Üniversitesi

GİRİŞ:Serebrotendinöz ksantomatozis(CTX), *CYP27A1* genindeki biallelik varyantların neden olduğu, OR kalıtılan, nadir ve tedavi edilebilir bir lipit depo hastalığıdır. Sterol 27-hidroksilaz eksikliği tüm dokularda kolesterol-kolestanol birikimine neden olabilir. İnfantil dönemde inatçı diyare, juvenil katarakt, erişkinde tendon ksantomları, ataksi, epilepsi ve kişilik değişikliği gibi bulgularla seyreder. Tedavide kenodeoksikolik asitin(CDCA) gastrointestinal sistem semptomlarını hafiflettiği ve nörolojik tutulumun stabilizasyonunu sağladığı bildirilen bu hastalıkta, farkındalığın az olması tanı gecikmesi/yanlış tanıya neden olmaktadır.

Olgu-1,2,3: Takibimize giren 43, 47 ve 52 yaşlarındaki kız kardeşlerin anne-babaları akrabaydı. Ataksi, ayak bileği, diz ve dirseklerdeki ksantomlarla başvurduklarında CTX tanısı almışlardı. Hastalarda fark edilen ilk bulguların 11-12 yaşlarında katarakt, 30’lu yaşların başında ksantomlar olmasına rağmen, her sistem bulgusu için farklı hekimler gördüğünden tanıları 32 yıllık gecikmişti. Kardeşlerden en büyüğünde demans vardı, yürüyemiyor ve konuşamıyordu. Diğer kardeşlerde dizartri, hiperrefleksi, spastisite ve pes-kavus saptandı. MRG’de serebellumda yaygın beyaz cevher tutulumu görüldü. *CYP27A1* geninde c.808C>T biallelik varyantı saptanan, kolestanol düzeyleri yüksek olan hastalara başlanan CDCA tedavisine devam edildi.

OLGU-4:On üç yaşındaki kız hasta katarakt-9 yaşında operasyonu öncesi sağ dirsekte ksantomu fark edildiği için yönlendirilmişti. Büyüme geriliği, febril konvulziyon ve öğrenme güçlüğü olan hastanın muayenesinde hiperrefleksi ve ataksi saptandı. Kolestanol düzeyi yüksekti. *CYP27A1* geninde c.808C>T biallelik varyantı saptanarak CTX tanısı aldı. MR’da serebellar beyaz cevher tutulumu görülen hastaya CDCA başlandı.

OLGU-5:Kırk dört yaşındaki kadın hasta ataksi, katarakt öyküsü-10 yaş ve aşıl ksantomu nedeniyle danışılmıştı. Sık düşme/beceriksizlik yakınmaları olan hastanın muayenesinde, dizartri, hiperrefleksi, spastisite, pes-kavus ve hepatosplenomegali vardı. Kolesterol yüksekliği ve *CYP27A1* geninde biallelik c.774delC varyantı saptanmasıyla 37 yaşında CTX tanısı aldı ve CDCA başlandı.

TARTIŞMA-SONUÇ:Farkındalığı yetersiz olduğundan erken yaşlarda CTX tanısını koymak güç olabilir. Ancak, geriye dönüşümsüz nörolojik bulgular gelişmeden tedaviye başlamak kritik öneme sahiptir. Dört hastamızda, katarakt etiyojisi araştırılmadığı ve sistemik/nörolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı alabildikleri için ciddi etkilenmişlerdi. Olgularımız, CTX'in erken bulgularına atıf yapılarak tanı yolculuğundaki gecikme ve tedaviyle komplikasyon gelişiminin önlenilebileceğine vurgu yapmak amaçlarıyla sunuldu.

Anahtar sözcükler: Serebrotendinöz Ksantomatozis, Katarakt, Ataksi, Kenodeoksikolik asit

BİPOLAR KİŞİLİK BOZUKLUĞU İLE PREZENTE OLAN BİR NAGS EKSİKLİĞİ

**Nazmiye TÜZEL GÜNDÜZ¹, İrem KAPLAN¹, Ezgi BURGAÇ¹, Fatma Derya Bulut¹,
Gülen Gül MERT², Çetin Okuyaz³, Ayşegül TAHIROĞLU⁴, Neslihan Önenli
MUNGAN¹, Deniz KOR¹**

¹Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, ²Çocuk Nöroloji BD, Çukurova Üniversitesi, Adana ³Çocuk Nörolojisi BD, Mersin Üniversitesi, Mersin, ⁴Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çukurova Üniversitesi, Adana

Giriş: N-asetilglutamat sentaz (NAGS) eksikliği üre-döngüsü bozuklukları arasında en nadir görülenidir. Kliniğinde yenidoğan/erken süt çocukluğunda hiperamonemiden kaynaklanan beslenme reddi, kusma, bilinç değişiklikleri, akut karaciğer yetmezliği ve nöbetler görülebilir. Geç başlangıçlı formunda hastalar kronik baş ağrıları, nöbet ve davranış bozukluğu gibi bulgularla başvurabilirler. Plazma glutamin düzeyi yüksek, sitrülün düzeyi ise düşüktür. Orotik asit yükselmez. Tedavisinde hiperamonemiye temel yaklaşım ilkelerinin yanı sıra, karbamil glutamata dramatik yanıt önemli özelliğidir.

Olgu: Anne-babası arasında akraba evliliği olan on-üç yaşındaki kız hasta, yenidoğan döneminde sarılık, emmeme ve uyuklama nedeniyle başvurusunda hiperamonemi, metabolik asidoz ve CK yüksekliği saptanarak yatırılmış ve diyaliz uygulanmıştı. Metabolik incelemelerinde özgün hastalık bulgusu saptanmayan olgu, ağır bir klinik tabloyla başvurduğu ve edinsel hiperamonemi nedenleri dışlandığı için düşük proteinli diyetle takibe alınmıştı. Sonrasında hiç metabolik dekompanzasyonu olmayan ve defalarca metabolik tetkikleri normal bulunan hasta, 6-yaşında yatırılarak diyetteki proteini kademeli olarak arttırılmıştı. On-üç yaşına kadar atağı olmayan hastanın duygu durum bozukluğu, baş ağrısı, kekeleme, agresif davranışlar gibi nöropsikiyatrik bulgularla başvurusunda, on-bir yaşında şüpheli bir nöbet nedeniyle dış merkezde yatırıldığı, tekli antiepileptik tedavi başlandığı ve nöbetinin bununla kontrol altında alındığı öğrenildi. Son başvurusundaki laboratuvar incelemede ılımlı amonyak ve glutamik asit yüksekliği bulunan hasta yatırıldı. Ciddi duygu durum bozukluğu için danışıldığı çocuk psikiyatri bipolar bozukluk tanısı koyarak tedavisini düzenlendi. Etiyolojik değerlendirmede gönderilen NAGS geninde biallelik c:1552G>A (p.Ala518Thr) varyantı saptanan hastaya karbamil glutamat başlandı.

Tartışma: Üre-döngüsü enzim defektleri prezentasyon yaşı ve rezidüel enzim düzeylerine bağlı olarak kliniğinde; yaşamı tehdit eden hiperamonemi ve bilinç değişikliklerinden, protein aversiyonu ve büyüme geriliğine, hepatostaetoza ve çoğunluğu erişkinde olmak üzere baş ağrısı ve davranış sorunlarına yol açabilen bir kalıtsal metabolik hastalık grubudur. Özellikle atak dışı dönemler başta olmak üzere her zaman metabolik tetkikler özgün tanıya ulaştırmayabilir. Olgumuzu, 13 yıla uzanan NAGS eksikliği tanı yolculuğu, ciddi hiperamonemi olmadan görülen klinik bulguları ve literatürde çok nadir olarak bildirilen bipolar bozukluk ile ilişkisini vurgulamak amaçlarıyla sunduk.

Anahtar kelimeler: N-asetilglutamat sentaz, karbamilglutamat, ensefolatopati, hiperamonemi

NEFROTİK SENDROM, MALİGN HİPERTANSİYON VE HEMOLİTİK ANEMİ İLE PREZENTE OLAN KOBALAMIN C EKSİKLİĞİ OLGUSU**Halil Tuna Akar¹, Harun Yıldız¹, Zeynelabidin Öztürk², Deniz Karakaya³, Abdullah Sezer⁴, Asburçe Olgaç¹****¹ T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara****²T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Ankara****³T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara****⁴T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara**

Giriş: Nefrotik sendromun etiyolojisi, altta yatan metabolik hastalıklara bağlı olabilir. Kobalamin C (cblC) kusuru, *MMACHC* genindeki mutasyonların neden olduğu, B12 vitamini işlenmesinin bozulmasına neden olan, otozomal resesif, doğuştan gelen bir metabolizma hatasıdır. CblC defekti tipik olarak hematolojik ve nörolojik semptomlarla ortaya çıkarken, böbrek tutulumu giderek daha fazla tanınmaktadır ancak nadirdir.

Olgu Sunumu: Yedi aylık erkek hasta plevral efüzyon ve solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle merkezimize kabul edildi. Öyküsünden hastanın 1-2 aydır halsizlik şikâyeti ile çocuk hastalıkları kliniğine başvurduğu öğrenildi. Başvurusunda pansitopeni saptandı. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda blast görülmedi. Tam idrar tetkikinde hematüri ve proteinüri saptandı. Sonografide parankim ekojenitesinde artış ve nefromegali görüldü ve hipertansif kriz nedeniyle hasta yoğun bakıma alındı. Desatürasyon nedeniyle hastaya toraks tüpü takıldı. Takibinde sağ hemitoraksta plevral efüzyona bağlı solunum sıkıntısı nedeniyle entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon, eşlik eden malign hipertansiyon nedeniyle hastaya intravenöz esmolol infüzyonu başladı. Hematüri, proteinüri, dirençli hipertansiyon ve hemolitik anemisi olan hasta metabolizma tarafından değerlendirildi. Öyküsünde hastanın anne ve babasının akraba olmadığı ve ailede dikkat çekici bir tıbbi öykü olmadığı öğrenildi. Homosistein 1700,5 mikromol/L bulundu. Taramalarında C3 propionil karnitin 9,16 mmol/L, metiyonin 2,85 mikromol/L bulundu. İdrar organik asit analizinde metilmalonik asit atılımı vardı. Yüksek homosistein ve düşük metiyonin ve C3 nedeniyle kobalamin C defekti düşünüldü. IM hidroskobalamin, folik asit ve betain başlandı. Homosistein düzeyi 232.000 mikromol/L yükseldiği için tedavi dozları iki katına çıkarıldı. *MMACHC* geninde homozigot:c.484G>T:p.(Gly162Trp) varyantı tespit edildi. Nefrotik sendromu ve pansitopenisi düzelen ve solunum sıkıntısı gerileyen hasta taburcu edilerek takibe alındı.

Tartışma/Sonuç: Olgumuz nefrotik sendromun atipik prezentasyonlarında cblC defekti gibi metabolik bozuklukların tanınmasının önemini vurgulamaktadır. Erken tanı ve tedavi böbrek hasarını önlemek için hayati öneme sahiptir. CblC defektleri daha çok atipik hemolitik üremik sendromla ilişkili olsa da, bu vaka, özellikle hemoliz gibi eşlik eden bulgularla ilişkili olduğunda, nefrotik sendromun ayırıcı tanısında kobalamin defektlerinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

HETEROZİGOT MPS-I OLGULARINDA α -L-İDURONİDAZ DÜZEYLERİ TANISAL ZORLUKLARA NEDEN OLABİLİR Mİ?

Abdurrahman Akgün

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD, Elazığ

Giriş: Mukopolisakkaridozis tip I (MPS-I), lizozomal glikozaminoglikan birikimine neden olan α -L-iduronidaz eksikliğine bağlı ortaya çıkmaktadır. MPS I hastaları ağır fenotipten hafif fenotipe kadar değişen bir spektrumda presente olur (1). Bu çalışmadaki amacımız düşük enzim düzeylerinin hetrozigotlarda da görülebileceği ve heterozigot vakalardaki enzim düzeyi referanslarının belirlenmesi gerektiğini vurgulamaktır.

Yöntem: Çocuk beslenme ve metabolizma polikliniğine MPS-I tanısıyla başvuran 3 kardeşin klinik, biyokimyasal ve genetik analizleri değerlendirildi.

Bulgular: Dış merkezde 2 yaşındayken (olgu-1) nefes darlığı ve kaba yüz görünümü nedeniyle MPS-I tanısı alan index vakanın; 1,2 (olgu-2) ve 6,8 (olgu-3) yaşlarındaki kardeşlerinde MPS-I taraması yapılmış. Olguların α -L-iduronidaz düzeyleri sırasıyla $<0,10$ nmol/mg.saate (>1.00); 9,3 nmol/mg.saate (>1.00) (kontrol: 21,8); ve 7,5 nmol/mg.saate (>1.00) (kontrol: 22) tespit edilmiş. Ayrıca olgularda IDUA (NM_000203) geninde c.1650+5G>A varyantı sırasıyla homozigot, heterozigot ve heterozigot olarak saptanmış. Olgu-1’de klinik bulgular MPS-I ile uyumlu iken, olgu-2’de belirgin klinik bulgu yoktu. Olgu-3 ise yenidoğan döneminde meningomyelosele nedeniyle opere olmuştu. Paraplejik olduğundan yürüyemiyordu ve kifoskolyozu vardı. Zekâ normal sınırlardaydı. Her 3 olguya da enzim replasman tedavisi (ERT) başlanmıştı. Tarafımızca değerlendirilen olgulardan olgu-2 ve olgu-3’ün kontrollere göre enzim düzeyleri düşük olsada, genetik olarak heterozigot olmaları ve klinik bulgularının MPS-I ile uyumlu olmaması nedeniyle ERT kesilip takibe alındı.

Tartışma: Brezilya’da sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada kuru kan örneklerinde α -L-iduronidaz düzeyleri (n:164) $3,45 \pm 1,21$ μ mol/L/h olarak saptanmış (2). Hollanda’da 1981’de 24 heterozigot olgunun α -L-iduronidaz düzeyleri çalışılmış. α -L-iduronidaz aktiviteleri tüm heterozigotlarda hastalara kıyasla açıkça farklı olduğu, ancak ara sıra kontrol aktivitesinin %15’i kadar düşük aktiviteler de ölçüldüğü belirtilmiş. Ayrıca tüm heterozigotlarda ortalama aktivite, normal aktivitenin %48’i olduğu saptanmış (3).

Sonuç: MPS-I tanısı konulurken α -L-iduronidaz düzeylerinin kontrollere göre düşük olup olmadıklarına bakılmaktadır. Özellikle MPS-I hastalarında enzim düzeyleri oldukça düşük olurken, heterozigotlarda enzim düzeyleri kontrollerin düzeyleri ile bazen örtüşebilmektedir.

Bu nedenle doğru tanıya varabilmek açısından heterozigot olguların da α -L-iduronidaz referans değerlerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Hurler sendromu, Mukopolisakkarozis tip-1, IDUA geni, α -L-iduronidaz

Kaynaklar

1. Müller KB, Pereira VG, Martins AM, D’Almeida V. Evaluation of α -iduronidase in dried blood spots is an accurate tool for mucopolysaccharidosis I diagnosis. J Clin Lab Anal. 2011;25(4):251–4.
2. Müller KB, Rodrigues MDB, Pereira VG, Martins AM, D’Almeida V. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - A Brazilian experience. Diagn Pathol. 2010 Aug 11;5(1).
3. Kleijer WJ, Hensing-Wolffers GM, Thompson EJ, Niermeijer MF. The Hurler heterozygotes syndrome: detection of patients and using a microassay for α -iduronidase in fibroblasts. Clin Chim Acta. 1987;164:1–10.

NADİR GÖRÜLEN N (5,10)-METİLEN TETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ AKTİVİTESİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI HOMOSİSTİNÜRİ TANILI BİR VAKA

Bilge Noyan, Merve Aslantaş, Elif Çoban, Aşlı Cabiri, Hasan Önal
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği

Giriş:5,10-Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliği, homosisteinin metiyonine remetilasyonunun bozulmasına yol açan ciddi ve nadir bir metabolik hastalıktır. Yenidoğan ve erken başlangıçlı hastalarda çoğunlukla yaşamı tehdit eden akut nörolojik bozulma ve erken vasküler hastalık görülür. Ayrıca erken başlangıçlı hastaların uzun vadeli sonuçlarına ilişkin veriler azdır. Yenidoğan tarama yöntemi ile zamanında teşhis, erken tedaviye olanak tanır ve klinik gidişin iyileşmesini sağlar (1).

OLGU: 3 aylıkken hipotonisite nedeni ile çocuk nöroloji bölümü tarafınca izlenirken,4 yaşında çekilen kranial görüntülemelerinde sağ serebeller mikrohemorajik odak saptanan ve tarafımıza danışılan hastada kan homosistein düzeyi: 120 µmol/L (N:0-10) tespit edilmiştir. Eş zamanlı bakılan metionin: 11 µmol/L (N:11-30), b12:276 pg/ml olup normal değerlerde ve idrarda metilmalonik asit atılımı tespit edilmemiştir. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan hastanın klinik bulgularında belirgin özellik olmayıp, çocuk psikiyatri tarafınca dikkat eksikliği hiperaktivite ve yaygın gelişimsel bozukluk tanıları ile izlenmektedir. Hastadan homosistinüri açısından genetik çalışması yapılmış ve MTHFR geninde homozigot c.1690T>G (Phe564Val), klinik önemi belirsiz varyant saptanmıştır. Hastaya klinik ve laboraturar bulgularının MTHFR eksikli ile uyumlu olması nedeni ile betain ve folinik asit tedavisi başlanmıştır. Klinik olarak düzelme gözlenen hastanın homosistein düzeyinde %25 azalma tespit edilmiştir.

Sonuç: MTHFR enziminin iki yaygın MTHFR varyantı, c.665C>T p.(Ala222Val, rs1801133) ve c.1286A>C p.(Glu429Ala, rs1801131) sırasıyla hafif MTHFR eksikliği formuyla ilişkilendirilmiş. Bu iki mutasyonu homozigot veya birleşik heterozigot olarak taşıyan hastalarda homosistein düzeylerinde bir miktar yükseklik ve trombofiliye yatkınlık bildirilmiştir. Şimdiye kadar MTHFR enzim eksikliğinin yaygınlığını bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak artan yenidoğan tarama sonuçlarının yayınlanması ile MTHFR eksikliğinden etkilenen az sayıda hasta bildirilmiştir. Bildirilen bu hastalarda da fonksiyonel çalışma yapılmamıştır. Tarafımızca takip edilen hastada tespit edilen MTHFR genindeki c.1690T>G homozigot varyant da klinik olarak nöromotor geriliği olan ve

homosistein yüksekliği tespit edilen iki ayrı yenidoğanda tarama programı çerçevesinde saptanmıştır (metionin düşüklüğü, metionin/fenilalanin düşüklüğü, homosistein yüksekliği ile tarama yapılmıştır) (2), (3). MTHFR eksikliğine bağlı homosistinüri tanılı hastaların erken teşhisi ve tedaviye erken başlanması ile hastalıkta oluşabilecek nörolojik sekellerin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

1) Barretta, F., Uomo, F., Fecarotta. (2023). Contribution of Genetic Test to Early Diagnosis of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Deficiency: The Experience of a Reference Center in Southern Italy. *Genes*, 14(5), 980.

2)Maier, E. M., Mütze, U., Janzen. (2023). Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples. *Journal of inherited metabolic disease*, 46(6), 1043–1062.

3)Gramer, G., Fang-Hoffmann, J., Feyh, (2018). High incidence of maternal vitamin B₁₂ deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. *World journal of pediatrics : WJP*, 14(5), 470–481

Mikrosefalinin Nadir Bir Nedeni: Asparajin Sentetaz Eksikliği**Duygu EKİNCİ¹, Hatice GÜNEŞ¹, Mehmet CANPOLAT², Fatih KARDAŞ¹****¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri****² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri**

Giriş: Asparajin sentetaz eksikliğinde (OMIM #108370), konjenital mikrosefali, ciddi gelişimsel gecikme ve aksiyal hipotoni ardından spastik kuadriplejiden oluşan bir triad görülür. Plazma ve beyin omurilik sıvısında asparajin seviyesi genellikle düşüktür. Doğumdan hemen sonra başlayan nöbetler, apne ve aşırı iritabilite görülür. Beslenme güçlükleri (gastroözofeal reflü, sık kusma, yutma disfonksiyonu...vb.) ve kortikal körlük etkilenen bireylerin çoğunda önemli bir sorundur. MR bulguları non-spesifiktir ancak yaygın atrofi görülebilir. Tanısı, asparajin sentetaz (ASNS) genindeki biallelik patojenik varyantların moleküler genetik testlerle tanımlanmasıyla konur.

Olgu: 20 aylık erkek hasta kliniğimize mikrosefali, myoklonik nöbetler ve gelişme geriliği nedeniyle yönlendirildi. Hasta 6 aylıktan itibaren antiepileptik kullanmaktaydı. 10 aylıkken metopik sinostoz nedeniyle beyin cerrahisi tarafından opere edildi. Fizik muayenesinde aksiyel hipotonisite, mikrognati, brakisefali ve belirgin mikrosefali mevcuttu. Etiyolojiye yönelik yapılan değerlendirmelerde TORCH paneli tanısal anlamlı değildi. Metabolik testler normal olarak değerlendirildi (plazma asparajin düzeyi 21.5 nmol/ml (N:20-77)). BOS aminoasit değerlendirmesi planlandı ancak aile kabul etmedi. Kranial MR’da periferik BOS mesafesi beklenenden geniş ve atrofiyle uyumlu, korpus kallozum beklenenden ince, myelinizasyonu yaşa göre beklenenden geri olarak değerlendirildi. EEG’de yaygın keskin dalga aktiviteleri vardı. İşitme testi normaldi. Yapılan psikometrik değerlendirmeye göre, hastanın gelişimi yaşına göre belirgin geri idi. Moleküler genetik analiz sonucunda; ASNS geninde birleşik heterozigot missense VUS c.290A>G p.(Asp97Gly)/c.1492C>T p.(Arg498Cys) varyantı saptandı. Hasta asparajin sentetaz eksikliği tanısıyla takibe alındı. Palyatif destek tedavisi ve antiepileptik tedavileri başlandı.

Sonuç: Olgumuzda olduğu gibi mikrosefali, gelişimsel gerilik, dirençli epilepsi, MR’da yaygın beyin atrofisi olan vakalarda ayrııcı tanımlar arasında asparajin sentetaz eksikliği de düşünülmelidir.



PS100

Renitis Pigmentosa ile Ortaya Çıkan Pantotenat kinaz ile ilişkili Nörodejenerasyon Olgusu

Duygu EKİNCİ¹, Hatice GÜNEŞ¹, Hüseyin PER², Fatih KARDAŞ¹

¹ *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri*

² *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri*

Giriş: Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN), beyinde demir birikimi ile giden nörojenetik hastalıkların en yaygın görülenidir. Sorumlu olan PANK2 enzimi koenzim A biyosentezindeki ilk basamağı katalize eder. Klinik olarak 'klasik', 'atipik' veya 'ara form' olarak sınıflandırılmıştır. Klasik PKAN, erken çocukluk döneminde başlayan ilerleyici distoni, dizatri ve koreoatetoz ile karakterizedir. Pigmenter retinopati yaygındır. Hızlı ilerleme görülür. Atipik PKAN'da klinik bulgular daha geç yaşta başlangıç (>10 yaş) gösterir. Konuşma kusurları ve psikiyatrik bozukluklar belirgindir, retinopati nadirdir. Ara formda hastalarda erken başlangıçlı ve yavaş ilerleme veya geç başlangıçlı ve hızlı ilerleme görülür. Erken başlangıçlı hastalarda pigmenter retinopati gelişme eğilimi görülürken, geç başlangıçlı hastalarda konuşma bozuklukları ve psikiyatrik özellikler görülme eğilimi gösterir. Beyin MR'ında tipik "kaplan gözü" işareti (globus pallidusun koronal veya transvers T2 ağırlıklı görüntülerinde hipointens bir çerçeve ile çevrelenmiş merkezi bir hiperintens bölge) bulunur. Moleküler genetik testlerde biallelik PANK2 patojenik varyantlarının tanımlanması tanıyı doğrular.

Olgu: 9 yaş kız hastanın 3 yıl önce gece görüşünde bozulma şikayeti nedeniyle yapılan göz muayenesi retinitis pigmentosa ile uyumlu olarak değerlendirilmiş. Hastanın nöromuskuler sistem muayenesi normaldi. Psikometrik değerlendirmede zeka puanı 74 olarak saptandı. Hastanın çekilen Kranial MR'ında globus palliduslarda SWI hipointens görünüm ve T2A'da santrali hiperintens çevresi hipointens görünüm (eye of tiger sign) saptandı. Bakılan moleküler genetik sonucunda PANK2 geninde homozigot muhtemel patojen varyant tespit edildi. Lipit paneli kendi yaş grubuna göre normal aralıktaydı ve periferik yaymada % 1-2 akantosit mevcuttu. Hasta mevcut bulgularla erken başlangıçlı ara form PKAN olarak değerlendirildi. Hastaya B5 vitamini destek tedavisi başlandı.

Sonuç: Pigmenter retinopati ile gelen hastalarda, nadir nedenlerinden biri olmasına rağmen PANK2 gen mutasyonu tespiti eşlik edebilecek ek bulguları ve ileriki yıllarda gelişebilecek semptomları öngörmede önemlidir.

ÇOCUKTAN EBEVEYNE UZANAN TANI YOLCULUĞU: TOPLUMDA TANISIZ FENİLKETONÜRİ OLGULARI**Aliye Gülbahçe¹, Hatice Güneş¹, Fatih Kardaş¹****¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı**

Yenidoğan taramaları başlangıçta klinik bulgu vermeyen ancak erken tedavi ile uzun dönemdeki ciddi komplikasyonların önlenemediği hastalıkları tanımlayabilmek için oluşturulmuş programlardır. Ülkemizde Fenilketonüri (1993) ve Biotinidaz eksikliği (2008) olmak üzere 2 kalıtsal metabolik hastalık ulusal tarama programında yer almaktadır. Tarama programı öncesinde doğan bireylerde toksik fenilalanin metabolitinin yaşamın erken/geç dönemindeki geri dönüşümsüz etkilerine günümüzde hala rastlanmaktadır.

Aşağıda son 1 yıl içerisinde bebeğinde hiperfenilalaninemi saptanması ile kliniğimize başvuran, çocuğundan yola çıkarak tanı alan 3 ebeveyn olgu sunulmuştur.

İlk olgu; akraba olmayan ebeveynlerden doğan 12 günlük kız bebek hiperfenilalaninemi ile kliniğimize yönlendirilmişti. 2400 gram düşük doğum ağırlığı dışında perinatal öyküsünde ve fizik muayenesinde mikrosefali (baş çevresi -3.3 SDS), trigonosefali dışında özellik yoktu. Plazma

fenilalanin düzeyi 1.8 mg/dl saptandı. 9 Yaşında bilişsel gerilik ile izlenen (etyoloji tetkikleri normal) kız kardeşi vardı. 38 yaşındaki annenin alınan numunesinde fenilalanin düzeyi 21.6 mg/dl saptandı.

İkinci olgu; akraba olmayan ebeveynlerden doğan 6 günlük kız bebek fenilalanin yüksekliği ile kliniğimize yönlendirilmişti. Perinatal öyküsünde özellik olmayan olgunun fizik muayenesinde mikrosefali (Baş Çevresi -2.08 SDS), dismorfik yüz görünümü ve sakral gamze dışında özellik yoktu. Plazma fenilalanin 1.4 mg/dl saptanan olgunun 35 yaşındaki annesinin fenilalanin düzeyi 31.3 mg/dl saptandı.

Üçüncü olgu; akraba olan ebeveynlerden doğan, perinatal öyküsünde özellik olmayan 10 günlük kız bebek, fenilalanin yüksekliği ile kliniğimize yönlendirilmişti., fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Olgunun fenilalanin düzeyi 4.7 mg/dl saptandı. Genetik analiz planlanan olgudan tetkik alınırken genetik bölümü tarafından hastanın anne ve babasından da eş zamanlı numune alınmıştı ve babasının PAH c.1169A>G Homozigot patojenik varyant taşıdığı saptandı. Babanın plazma fenilalanin düzeyi 8.9 mg/dl saptandı.

Ulusal topuk kanı taraması öncesinde doğan olgular nedeni ile maternal fenilalanin toksisitesinden etkilenmiş birey sayısının toplumda sıklığı oldukça fazladır ve bu olgular sadece bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ile karşımıza çıkabilirler. Farkındalıktaki artışın geçte olsa tanı alan olguların yaşam kalitesini arttıracak ve fenilalanin toksisitesine maruz kalabilecek yeni doğumların önlenebileceğini düşünüyoruz.

Çocuk Olgular	Doğum Haftası	Doğum Tarihi	Baş Çevresi	Ekokardiyografi	Abdomen Ultrason	Göz Muayenesi	İşitme Muayenesi	Fenilalanin	Anne/Baba Genetik	Anne/Baba Fenilalanin	Anne/Baba Eğitim Durumu
1	37	2400 gr	31 cm (-3.3 SD S)	Normal	-	Normal	Normal	1.8 mg/dl	PAH c.839 A>C Heterozigot PAH c.10.28A>G Heterozigot	21.6 mg/dl	Okur yazar
2	40	2600 gr	51 cm (-0.89 SD S)	Normal	Normal	Normal	Normal	1.7 mg/dl	PAH c.839 A>C Heterozigot PAH c.10.28A>G	21.6 mg/dl	Okur yazar

									Heter ozigot		
3	38	290 0 gr	32 cm (- 2.0 8 SD S)	-	-	-	Nor mal	1.4 mg/dl	-	31.3 mg/dl	Okur yazar değil
4	36 ⁺ 4	308 0 gr	35 cm (- 0.5 6 SD S)	-	-	-	Nor mal	4.7 mg/dl	PAH c.116 9A>G Homo zigot	8.9 mg/dl	Lise terk, beled iye işçisi

Farklı Klinik Sunumlarla Karakterize İki Sitosterolemi Olgusu**Hatice GÜNEŞ¹, Duygu EKİNCİ¹, Aliye GÜLBAHÇE¹, Munis DÜNDAR², Fatih KARDAS¹****¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri****²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Kayseri**

Fitosterolemi veya Xenosterolemi olarak adlandırılan Sitosterolemi (OMIM #618666, #210250) erken kalp hastalığı, anemi, splenomegali gibi diğer komplikasyonlara yol açabilen *ABCG5* ve *ABCG8* genlerindeki homozigot mutasyonlar sonucu oluşan kalıtsal lipit metabolizması hastalıklarındandır. Kanda bitki sterollerinin aşırı birikmesi ile karakterizedir. Klinik olarak tanı konulduktan sonra laboratuvar testleriyle teşhis edilebilir, ilaç ve yaşam tarzı değişikliği kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Biz burada farklı şikayetlerle kliniğimize başvuran sitosterolemi tanısı koyduğumuz iki olguyu sunduk.

OLGU 1: Ebeveynleri kuzen olan 10^{5/12} erkek hasta, hiperkolesterolemi ile 3 yıldır takipli. Hastanın kliniğimize kabulüdeki T.Kolesterol:235mg/dl, LDL-C:161,2 mg/dl, HDL-C:44mg/dl, Trigliserit:149mg/dl idi. Hastaya %25 yağdan kısıtlı diyet başlanılmış, takiplerinde diyetle rağmen değerleri düzelmeyen hastanın tedavisine Atorvastatin 1x10 mg eklenmiş ancak değerleri halen yüksek seyretmişti. Ekokardiyografik incelemesi normal seyretti. Yapılan genetik analizde *ABCG8* geninde novel, homozigot muhtemel patogen c.192G>A p.Trp64* varyantı tespit edilmesi üzerine hastaya sitosterolemi tanısı konuldu. Plant steroller finansal nedenlerden dolayı çalıştırılmadı. Hastaya 5 mg/gün ezetimib tedavisi ile plant sterollerden fakir diyet tedavisi başlandı. Takiplerinde hastanın T.kolesterol 179mg/dl, LDL-C:120,3'e düştü.

OLGU 2: Ebeveynleri kuzen olan 9 yaş kız hasta hipoparatiroidi, boy kısıklığı, glokom, epilepsi, anemi, trombositopeni ile takipli olduğu kliniklerden olası metabolik hastalıklar şüphesi ile yönlendirilmişti. Hasta 1 haftalıkken infantil glokom nedeniyle opere olmuş, 8 aylıkken hipokalsemik konvülsiyonu olması nedeniyle hipoparatiroidi tanısı almış, 3 yıl önce 2 kez konvülsiyonları ve anormal EEG bulguları nedeniyle epilepsi nedeniyle levetirasetam başlanmıştı. Nöromotor gelişimi normal seyreden hastanın kranial MR'ı normaldi. Ekokardiyografik anomalisi yoktu. Fizik muayenesinde buftalmus, uzun kirpikler, boy kısıklığı (-2,20SDS) mevcuttu. Bazal metabolik testleri normal geldi. T.Kolesterol:134 mg/dl LDL-C:64,1mg/dl, hemoglobin:8g/dl, trombosit:99000/μl idi. Genetik analizinde *ABCG5* geninde homozigot patogen c.1336C>T p.Arg446* varyantı tespit edilerek sitosterolemi tanısı konuldu. Plant sterollerden fakir diyet başlandı.



Klinik olarak ailesel hiperkolesterolemi ile karışılabilen bu bozukluğun yüksek kolesterol seviyelerinin statin yanıtıslığı olması durumunda ve aynı zamanda splenomegali, anemi, trombositopeni etyolojilerinde de akla gelmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

ARREST SONRASI ORTAYA ÇIKAN NÖROLOJİK BULGULARI İLE ATİPİK SEYİRLİ ADRENOLÖKODİSTROFİ OLGUSU

Müge Çınar - Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Meral Bahar İster - Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özlem Ünal Uzun - Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenolökodistrofi (ALD), *ABCD1* genindeki mutasyon ile ortaya çıkan, X'e bağlı geçişli, nörodejeneratif peroksizomal hastalıktır. Klinik bulguları fenotipine göre ağır nörolojik bulgular, adrenal krizden, asemptomatik tabloya kadar değişkendir. Tanı, çok uzun zincirli yağ asitlerinin birikimi ve mutasyon analizi ile konulur. Erken dönemde yapılan hematopoietik kök hücre transplantasyonunun demiyelinizasyonu önemli ölçüde engelleyebileceği bilinmektedir. Arrest sonrası gelişen bulguları ile ALD tanısı alan, tedavisi devam etmekte olan olgunun klinik izlem bulguları sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Ateş, kusma ile hastane başvurusunda arrest olan 11 yaş erkek hasta, resüsitasyon sonrası yoğun bakım ünitesinde 5,5 ay entübe şekilde takip edildikten sonra tetkik ve takip için merkezimize sevk edildi. Öncesinde bilinen hastalığı olmayan hastanın 4-5 yıldır cilt renginde koyulaşma olduğu, kliniğimize ağır nörolojik etkilenme ile başvurusundan 5,5 ay önce olan arrest anında hiperpotasemisinin olduğunun öğrenilmesi üzerine çalışılan tetkiklerinde adrenal yetmezlik saptandı. Kraniyal MR'ında oksipital, periventriküler beyaz cevher ve serebellumda yaygın sinyal artışı izlendi. Çok uzun zincirli yağ asitlerinde C26: 2,65 mikromol/L (0-1,32), C26/C22 oranı:0,093 (0-0,023) bulunması üzerine çalışılan moleküler analizinde *ABCD1* geninde patojenik mutasyonu gösterildi. Hasta halen merkezimizde trakeostomi ve nazogastrik sonda ile izlenmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Adrenolökodistrofi klinik olarak ağır nörolojik bulgulardan, asemptomatik duruma, yalnızca adrenal yetmezliğe kadar değişen prezentasyonlar gösterebilir. Serebral ALD genellikle okul başarısında düşüklük, hiperaktivite, işitsel, görsel bozukluklar, içe kapanıklık gibi bulgular ile başlayıp ilerleyen hemiparezi, spastik tetraparezi, serebellar ataksi ve nöbetler ile seyir gösterir. Bu aşamada klinik oldukça hızlı ve yıkıcıdır. Adrenal yetmezlik nörolojik bulgulardan önce ya da sonra gelişebilir. Olgumuzda önceden gözlenen nörolojik bulgu yoktu. Birkaç yıldır olan cilt renginde koyulaşma bulgusu, arrest ile eş zamanlı hiperpotasemi öyküsü vardı. Enfeksiyon sırasında gelişen adrenal kriz ve hiperpotaseminin olgumuzda



arreste sebep olmuş olabileceği, resisütasyon ve hipoksi ile ani ve hızlı bir demiyelinizan süreç, derinleşen ağır bir nörolojik tablo ortaya çıkarmış olabileceğini düşünmekteyiz.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

ETİLMALONİK ENSEFALOPATİ: 3 OLGU SUNUMU**Meral BAHAR İSTER¹, Müge ÇINAR¹, Özlem ÜNAL UZUN¹****¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Kliniği, Kocaeli****Giriş ve Amaç:**

Etilmalonik ensefalopati (EE), *ETHE1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, otozomal resesif geçişli, nörogelişimsel gecikme ve gerileme, hipertoni, spastisite, generalize hipotoni, tonik-klonik nöbetler gibi nörolojik bulgular, tekrarlayan peteşi, purpura, mukozal yüzeylerin hemorajisi, ortostatik akrosiyanoz ile karakterize ciddi bir metabolik hastalıktır. Kliniğimizde takip edilen 3 etilmalonik ensefalopati olgusu sunulmuştur.

Olgu 1:

2 yaş kız hasta, 9 aylıkken gelişiminde gerileme şikayetiyle çocuk nöroloji polikliniğine başvuran akrabalık öyküsü olmayan hasta tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede alt ekstremitelerde belirgin tonus artışı, hiperaktif DTR ve klonusu olan hastanın tetkiklerinde Etilmalonik asit - 107,18 mmol/mol krea (1,7-14,6) ve *ETHE1* geninde exon4 delesyonu/c.3G>T (p.Met1Ile) birleşik heterozigot mutasyon saptandı. 3 yaş 9 aylıkken gelişiminde tekrar regresyona sebep olan bir koma atağı olan 4 yaş 5 aylıkken septik şok sebebiyle kaybedildi.

Olgu 2:

8 yaş 2 ay kız hasta, dış merkez çocuk nörolojide 1 yıl önce başlayan yürüme bozukluğu olması üzerine tetkik edilen hasta WES sonucunda *ETHE1* geninde c.3G>T (P. Met1?) homozigot mutasyon saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Öyküsünde kronik ishal ve tekrarlayan cilt döküntüsü öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde üst-alt ekstremitelerde kas gücü 4/5; DTR ler artmış, alt ekstremitelerde belirgin klonus saptandı. Tetkiklerinde Etilmalonik asit- 133,88 mmol/mol krea (<8,4) saptandı. Şu anda 8 yaş 6 ay olan hastanın izlemi devam ediyor.

Olgu 3:

4 yaş 8 ay kız hasta, yürümede güçlük sebebiyle çocuk nörolojiye başvuran hastanın WES sonucunda *ETHE1* geninde homozigot exon1 c.3G>T p.(Met1?) mutasyon saptanmış,

tarafımıza yönlendirildi. Anne baba 1. Derece kuzen olan hastanın doğumdan beri ishali varmış, 1 yaşında yürüme bozukluğu, sık düşme ve konuşma gecikmesi fark edilmiş. Muayenede ataksik yürüyüş, ağız gerginliği, pes cavus saptandı. . Tetkiklerinde Etilmalonik asit- 64 mmol/mol krea (<8,4) saptandı. Şu anda 7 yaş 10 ay olan hastanın izlemi devam ediyor, destekli yürüyebiliyor.

Tartışma ve Sonuç:

Etilmalonik ensefalopati (EE), nörogelişimsel gecikme ve gerileme ve çeşitli nörolojik bulgular ile karakterize şiddetli, erken başlangıçlı ve ilerleyici multisistemik hastalıktır. Olgularımızda başvuru bulguları gelişim geriliği ve yürüme güçlüğüydü. Her üç hastamızda da idrar organik asit analizinde etilmalonik asit artışı ve ETHE1 geninde mutasyon saptandı. Hastalara riboflavin, Koenzim Q10, N-asetil sistein ve metronidazol tedavileri başladık. Etilmalonik ensefalopatinin belirti ve semptomları yaşamın ilk birkaç ayında başlar, nörolojik bulgular zamanla kötüleşir. Gelişim geriliği, ishal, akrosiyanoz ve peteşiyal döküntüleri olan hastalarda etilmalonik ensefalopati ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

AİLESEL HİPERŞİLOMİKRONEMİLİ, ANNE SÜTÜ ALAN BEBEKTE İKİNCİ DÜZEY KAMU HASTANESİ DİYET YÖNETİMİ DENEYİMİ**EMİNE ŞENOL - DENİZLİ DEVLET HASTANESİ
FATMA YENİ - DENİZLİ DEVLET HASTANESİ****GİRİŞ VE AMAÇ**

Ailesel hiperşilomikronemi çocukluk çağında ortaya çıkan, şiddetli hipertrigliseridemi, eruptif ksantom, korneada lipid birikimi, hepatosplenomegali, karın ağrısı ve/veya tekrarlayan akut pankreatit ile karakterize, çok nadir görülen bir resesif genetik bozukluktur. İkinci düzey bir kamu hastanesinde; 15 aylık, vücut ağırlığı 8,5 kg ailesel hiperşilomikronemi tanısı alan hastada ilk diyet tecrübemizi sunuyoruz.

MATERYAL VE METHOD

Karın ağrısı ve karında şişlik şikayetleri ile başvuran kan trigliserid düzeyi 3 kez 900 mg/dl ve üzerinde ölçülen ikincil nedenler dışlanan hastaya diyet düzenlendi. Günlük toplam yağ oranı %27, doymuş yağ oranı %8, olan 130 kkal/kg/gün olan bir diyet verildi. Anne sütü kesildi. Hasta anne sütü almaya devam etti ve diyetle tam uyamadı. Kan trigliserid düzeyi 1833 mg/dl'ye yükseldi.

Hastanemizde iki gün oral alım kesilerek intravenöz sıvı verildi ve trigliserit düzeyi 416 mg/dl'ye düşürüldü. Başlangıçtaki diyet yağı oranları sabit tutulup tıbbi MCT yağı (9 g/gün) eklenerek diyet tekrar düzenlendi. Anne sütü kesildi ve diyetle uyum sağlandı.

Tablo-1: Klinik Bulgular

Takip Edilen Kan Lipitleri	08.01.2024 (ilk geliş)	18.01.2024 (diyetle uyum sağlanmadı)	22.01.2024 (oral alım yok, parenteral sıvı desteği)	19.02.2024 (anne sütü yok, MCT kullanıldı)	06.03.2024 (diyetle uyumu iyi)
Trigliserid (mg/dl)	935	1833	416	252	241
Total kolesterol(mg/dl)	246	203	267	164	121
HDL(mg/dl)	1,9	7,4	21	21,5	17,8
LDL(direk) (mg/dl)	98,6	45,8	136,2	92,1	55



Vücut ağırlığı(kg)	8,5	8,5	8,5		9,10
--------------------	-----	-----	-----	--	------

BULGULAR VE SONUÇ

Çocukluk döneminde tek etkili tedavi diyetdir. Diyetin uygulanması ve sürdürülebilirliği açısından aile ile uzman ekibin iletişimi önemlidir. Düzenli takiplerle ailenin diyetle uyumu artırılmıştır. Diyetin yeterli ve dengeli olması vücut ağırlığında artış sağlamıştır.

Anne sütünün diyetten çıkarılması ve MCT yağların taşınmasında şilomikronlara ihtiyaç olmaması ilk metabolik hasta takibimizde diyet yönetimini kolaylaştırmış ve bize bir deneyim ve bakış açısı kazandırmıştır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

İZOLE GÖZ BULGULARIYLA TANI ALAN FABRY OLGUSU

Merve MEMİÇOĞLU TURAN¹, Meral BAHAR İSTER², Müge ÇINAR², Özlem ÜNAL UZUN²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Kliniği, Kocaeli

Giriş ve Amaç:

Fabry hastalığı, α -galaktozidaz A genindeki (GLA) mutasyondan kaynaklanan X'e bağlı geçiş gösteren ve α -galaktosidaz enzim aktivitesinin azalması neticesinde tüm hücrelerde lizozomal globotriasileramid (GL-3) birikimi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Genellikle çocukluk veya puberte döneminde başlayan ekstremitelerde nöropatik ağrı (akroparestezi), vasküler deri lezyonları (angiokeratomlar), gözde vasküler tortuoze, subepital kahverengi çizgilenmeler (cornea verticillata), korneal opasiteler, hipohidrozis ve proteinüri görülür. Kornea bulgularının tespitinden sonra Fabry hastalığı tanısı alan bir kız hastanın klinik bulguları sunulmuştur.

Olgu Sunumu:

13 yaş 9 ay kız hasta, 6 ay önce gözde kuruma, batma ve ağrı şikayeti başlamış, 1 hafta önce yapılan göz muayenesinde bilateral korneal lipid birikimi saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Anne baba akrabalığı olmayan hastanın babasında böbrek yetmezliği, Reynaud fenomeni, ağız ve göz kuruluğu, işitme cihazı kullanımı, kalp pili takılması ve geçirilmiş bypass öyküsü olması üzerine hastadan Fabry ön tanısıyla gönderilen α -galaktozidaz:25 nmol/mg/saat (R:>23), Lyso-Gb3:6,99 ng/ml (R:<1) ve GLA geninde c.1025G>A (p.R342Q) heterozigot mutasyon saptanması üzerine hastaya Fabry tanısı konuldu. Eş zamanlı babadan da tetkik gönderildi ve baba 58 yaşında tanı aldı. Hafif hepatomegalisi, EKO da sol pulmoner darlığı saptanan nadiren karın ve ayaklarda ağrısı olan hastaya ERT başlandı. Hasta şu anda 14 yaş 3 aylık, babasıyla beraber ERT almak üzere 2 haftada bir kliniğimizde izlemi devam ediyor.

Tartışma ve Sonuç:

Fabry hastalığı enzim replasmanı ile tedavisi mümkün olan, erken tanı ile ciddi sistemik komplikasyonların ortaya çıkması engellenebilen bir hastalıktır. Olgumuzda eşlik eden sistemik bulguların olmaması sebebiyle tanı gecikmesi yaşanabilecekken, göz muayenesi ile erken tanı ve tedavi mümkün olmuştur. Ayrıca bu sayede multisistemik bir çok semptomu olan, yıllardır nefroloji, kardiyoloji, romatoloji ve KBB gibi bir çok bölüm tarafından takip



edilen 58 yaşında baba da tanı almıştır. Fabry hastalığında semptomların hastamızda olduğu gibi izole bir sistemi etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalı, hastaların aile öyküleri dikkatlice alınmalı ve her hastanın aile taraması mutlaka yapılmalıdır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Kobalamin A Defekli MMA Tanısı Alan İki Farklı Olgu

Selin Karataş¹, Havva Yazıcı², Fehime Erdem Karapınar², Ayşe Yüksel Yanbolu², Sakina Mammadova², Sedef Alpdoğan², Yasemin Atik Altınok², Ebru Canda², Sema Kalkan Uçar², Sara Habif³, Mahmut Çoker²

1. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
2. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir
3. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya

Abstract

Giriş: Metilmalonik Asidemi (MMA), metilmalonil-KoA mutaz enziminin eksikliğinin yol açtığı otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Metilmalonil-KoA mutaz enziminin çalışması için gerekli olan Kobalamin A (*cblA*) 'dan sorumlu *MMAA* genindeki mutasyona bağlı (*cblA*) tipi MMA oluşmaktadır. Hastalığın belirtileri farklı yaşlarda kendini gösterebilir. Çoğu hasta daha iyi prognozla ilişkili olan yüksek dozda hidroksikobalamin tedavisine duyarlıdır.

Materyal ve Metot: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2019-2024 yılları arasında izlenen, Kobalamin A (*cblA*) defekti saptanan MMA tanılı iki olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların klinik, laboratuvar ve izlem verilerine Metabolizma Bilim Dalı poliklinik arşiv dosyalarından ulaşıldı.

Bulgular: **Olgu 1:** Ateşli enfeksiyon sonrası gelişen ensefalopati bulgusu ile başvuran 15 aylık erkek hastanın laboratuvar bulgularında metabolik asidoz ve hiperamonyemi saptandı. Nöromotor gelişiminde gerilik, ailesinde akraba evliliği ve bebek ölüm öyküsü olan hastanın bakılan metabolik tetkiklerinde kan MMA düzeyi 666.2 nmol/ml, serbest karnitin düzeyi 4.2 µmol/L, C3 karnitin düzeyi 9.8 µmol/L, idrar MMA atılımı 7396 mmol/mol olarak sonuçlanan hastanın genetik analizde *MMAA* geninde homozigot c.1075C>T mutasyonu saptandı. Laboratuvar ve moleküler analiz sonuçları *cblA* MMA ile uyumlu olan hastaya düşük proteinli diyet, Sodyum Benzoat, L-karnitin ve hidroksikobalamin tedavisi başlandı. Tedavisi sonrası idrar MMA atılımı 55 mmol/mol düşen hastanın diyet içeriğinde doğal protein oranı artırılarak izlemine devam edilmektedir.

Olgu 2: Nöromotor gelişimi yaşıtlarına göre geri olan 6 aylık erkek hastanın yapılan metabolik tetkik sonuçlarında idrarda MMA atılımı 13800 mmol/mol saptandı. MMA öntanısı ile protein kısıtlı diyet ve hidroksikobalamin tedavisi başlandı. Genetik analizinde *MMAA* geninde c860C>A homozigot varyantı saptandı. Hidroksikobalamin testi sonrası

idrar MMA atılımında >50 azalma saptanan hastanın kademeli olarak diyeti açıldı. Tam açık diyetle izlemine devam edilmektedir.

Sonuç: *cblA* tipi MMA klasik MMA gibi gürültülü bir klinik veya daha hafif bulgular ile karşımıza gelebilir. Tedavisinde B12 vitamininin kullanımı serum metilmalonik asit konsantrasyonunda ve bunun idrarla atılımında önemli bir azalma sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metilmalonik asidemi, Kobalamin A defekti, Hidroksikobalamin



PS115

Chanarin-Dorfman Sendrom Tanısına Giden Yol: Beş Hastanın Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Sakina Mammadova¹, Havva Yazıcı¹, Fehime Erdem Karapınar¹, Ayşe Yüksel Yanbolu¹, Sedef Alpdoğan¹, Yasemin Atik Altınok¹, Ebru Canda¹, Sema Kalkan Uçar¹, Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

Giriş: Chanarin-Dorfman Sendromu *ABHD5* geninde defekt sonucu CGI-58'in eksikliği ile ortaya çıkan bir nötral lipid depo hastalığıdır. Triaçilgliserolden zengin sitozolik lipid damlacıkları keratinosit, lökosit, hepatosit, iskelet kası- miyosit ve santral sinir sisteminde birikir. İktiyozis, hepatomegali, myopati, nörosensoryal sağırlık, katarakt, ataksi, spastisite, kardiyomyopati ve renal tutulum bildirilmiştir. Çalışmamızda Chanarin-Dorfman Sendromu tanısı alan beş hastanın klinik, laboratuvar ve izlem verilerini paylaşarak farkındalık oluşturma amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2011-2024 yılları arasında, Chanarin-Dorfman Sendromu tanısı alan ve izlenen 5 hasta dahil edildi. Olguların, klinik ve laboratuvar verilerine Metabolizma Bilim Dalı poliklinik arşiv dosyalardan ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 4 aileden 5 olgu dahil edildi. Hastalarımızın 4'ü (%80) erkek ve biri (%20) kız idi. Bütün hastalarda akraba evliliği öyküsü vardı. Hastaların 3'ünde (%60) *ABHD5* geninde c.343A>G mutasyonu vardı. Bulguların ortaya çıkış yaşı ortalama 23 ± 18.6 ay, ortanca yaş 15 ay (12-60) idi. Tanı konma yaşı ise ortalama 10.7 ± 14 yaş, ortanca tanı yaşı 4 yaş (1-36) idi. Olguların hepsinde (%100) iktiyozis, hepatomegali, hepatosteatoz ve miyopati bulguları vardı. Bir hastada (%20) katarakt, bir hastada (%20) nörosensoryal sağırlık, bir hastada (%20) santral sinir sistemi tutulumu, bir hastada (%20) ise pankreatit öyküsü vardı. Hiç bir hastada kardiyomiyopati saptanmadı. Tanı anında hastaların laboratuvar analizlerinde Aspartat Aminotransferaz (AST ortalama 182 ± 49.4 U/L, Alanin Aminotransferaz (ALT) ortalama 82 ± 23.9 U/L, Kreatin Kinaz (CK) ortalama 704 ± 264.7 U/L, Total Kolesterol ortalama 172 ± 76.4 mg/dL, Trigliserid (TG) ortalama 234 ± 188 mg/dL, LDL- Kolesterol ortalama 103 ± 50.4 mg/dl saptandı. Hastaların 3'ünde (%60) periferik yaymada Jordan's bulgusu görüldü. Hastaların tedavisinde lipid kısıtlı diyet ve MCT desteği başlandı.

Sonuç: Chanarin-Dorfman Sendromunda klinik çok heterojen olmakla birlikte iktiyozis, karaciğer tutulumu ve miyopati birlikteliği nötral lipid depo hastalıkları açısından önemli bir klinik ip ucudur.



Anahtar Kelimeler: Chanarin-Dorfman Sendromu, Jordan's anomalisi, iktiyozis

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Asparajin Sentetaz Eksikliği Üç Olgunun Sunumu

Metin Göksel Gök¹, Khanım Babazade², Tanyel Zübarioğlu², Ertuğrul Kıyıkım², Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek²

- 1. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul**
- 2. İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul**

Giriş

Asparajin sentetaz eksikliği (ASNSD), ASNS genindeki biallelik mutasyonlara bağlı gelişen asparajin sentetaz enzimindeki yetersizlikle karakterize otozomal çekinik kalıtılan bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Klasik bulguları, doğumsal mikrosefali ve dirençli epilepsidir. Olguların çoğunda belirgin gelişimsel gerilik, aksiyel hipotoni ve ilerleyici spastisite görülür. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anormal miyelinasyonu ve ilerleyici serebral atrofi mevcuttur. Hastalığın kesin etkili bir tedavisi olmamakla birlikte, erken dönemde başlanan L-asparagin desteğinden fayda görebilecekleri düşünülmektedir. Bu çalışmada, ASNSD tanılı üç olgu sunumu yapılmıştır.

Olgu 1: 2 yaş 9 aylık erkek hasta, ilk defa 9 aylıkken başlayan tedaviye dirençli epilepsi nedeniyle tetkik edilmeye başlandı. Anne babası arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Başvurusunda mikrosefalisi mevcuttu. Gelişimsel geriliği olan hastanın muayenesinde ince üçgen yüz, burun kökü basıklığı, büyük ve kepçe kulakları, yüksek damağı mevcuttu; derin tendon refleksleri artmıştı. Beyin MRG’de korpus kallosumda incelleme ve ak maddede hacim kaybı belirgindi. ASNS geninde c.144C>G varyantının homozigot olduğu gösterilen hastaya tanı konularak asparagin desteği başlandı. Tedavinin 5. ayında çevreye ilgisi artmış olan, nöbet sıklığı azalan hastanın tedaviden fayda gördüğü düşünüldü.

Olgu 2: 20 yaşında erkek hasta, nöromotor retardasyon, refrakter epilepsi ve mikrosefali nedeniyle tetkik ediliyordu. İlk defa 6 aylıkken nöbetleri başlayan hastanın beyin MRG’sinde korpus kallosumda incelleme saptandı. Otizm spektrum bozukluğu ile uyumlu bir davranış paterni mevcuttu. Kardeşinde hastalık tanısı konulduktan sonra yapılan genetik analizinde ASNS geninde c.144C>G homozigot varyantı saptandı.

Olgu 3: 2 yaş 3 aylık kız hasta nöromotor retardasyon ve konjenital mikrosefali nedeniyle tetkik edilmekteydi. Muayenesinde piramidal sistem bulguları mevcuttu. Beyin MRG’sinde

ventrikülleri geniş, pons hipoplazik, korpus kallosum ince görüldü. Tüm egzom dizilemede ASNS geninde c.144C>G homozigot varyantı saptanan hasta 2.5 yaşında geçirdiği bir nöbet sırasında ex oldu.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Olan Çocukların Diyet Fruktoz Tüketiminin Karaciğer Sağlığı Üzerindeki Etkisi

Selin Akbulut ^{1,2}, Aşlı Çitçibaşı Örmeci ³, Zerrin Önal ⁴

1 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

2 İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları) Yüksek Lisans Programı

3 İstanbul Üniversitesi- İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

4 İstanbul Üniversitesi- İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Nonalkolik Karaciğer Yağlanması (NAFLD), diğer karaciğer hastalığı nedenleri dışlanmış bir hastada hepatositlerde %5 veya daha fazla makroveziküler ve mikroveziküler yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Çocuk ve ergenlerde sıkça görülür ve spektrumu basit yağ birikiminden (NAFL) başlayarak alkolsüz steatohepatite (NASH), siroz ve son dönem karaciğer hastalığına kadar uzanır (1). NAFLD gelişiminde obezite önemli bir risk faktörüdür ve NAFLD sıklığı dünya genelinde artmaktadır (2). Diyet ve beslenme alışkanlıkları, NAFLD'nin gelişimi ve ilerlemesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yüksek miktarda doymuş yağ ve trans yağ tüketimi, fazla ve rafine karbonhidrat alımı ve şeker içeren içecekler ve işlenmiş gıdalar, özellikle fruktoz ve şeker içeriği açısından zengin olanlar, NAFLD riskini artırabileceği bildirilmektedir (3). Bu çalışmanın amacı NAFLD'li çocukların fruktoz alım miktarlarının metabolik parametreler ve karaciğer sağlığı üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya abdominal ultrasonografi ile tanı almış 67 NAFLD'li obez ve 45 NAFLD'li olmayan fazla kilolu veya obez çocuklar dahil edildi. Katılan hastaların diyet bileşenleri besin tüketim kayıtları ile alındı. Fruktoz alımları ise besin tüketim sıklığı anketi ile hesaplandı. Katılımcıların antropometrik verileri ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. NAFLD'li olan çocuklarda geçici elastografi (Fibroscan) ölçümü yapıldı.

Bulgular: NAFLD'li bireylerin yaş ortalaması 14,8, NAFLD'li olmayan grubun yaş ortalaması 13,3 idi. NAFLD sıklığı kızlarda %29,1, erkeklerde %70,1'dir. İki grup arasında ALT, AST, GGT, HDL, insülin ve HOMA-IR değerleri farklılaşmaktadır ($p < 0,05$). LDL, total kolesterol, trigliserid, açlık glikoz, HbA1c değerlerinde anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0,05$). NAFLD'li grup, NAFLD'li olmayan obez gruba göre istatistiksel olarak enerji, protein (g), karbonhidrat (g), yağ (g), doymuş yağ (g) lif, total fruktoz (g) ve eklenti fruktoz (g) alımı daha yüksektir ($p < 0,05$). Total fruktoz, eklenti fruktoz ve doğal fruktoz

alımları NAFLD'nin dereceleri arasında istatistiki olarak farklılaşmadı($p>0.05$). Total fruktoz, eklenti fruktoz ve doğal fruktoz alımları Fibroscan skorları ile ilişkilendirilmedi($p>0.05$)

Sonuçlar: Obez çocuklarda fazla fruktoz alımının ve diğer diyet bileşenlerinin NAFLD'nin gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. NAFLD'ye sahip aşırı kilolu çocukların genel sağlık durumu için şeker veya fruktoz alımını hedeflemenin faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Hedeflenen alım miktarının belirlenmesi için bu konuda örneklem sayısı daha büyük ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5888
2. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140908
3. Kohut T, Panganiban J. Lifestyle Intervention as the Primary Treatment for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2021;17(3):185-190.

Geç Başlangıçlı Dört Sitrülinemi Tip-1 Olgusu

SEDEF ALPDOĞAN - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA VE BESLENME BİLİM DALI
HAVVA YAZICI - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA VE BESLENME BİLİM DALI
FEHİME ERDEM KARAPINAR - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA VE BESLENME BİLİM DALI
SAKİNA MAMMADOVA - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA VE BESLENME BİLİM DALI
YASEMİN ATİK ALTINOK - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA VE BESLENME BİLİM DALI
EBRU CANDA - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA VE BESLENME BİLİM DALI
SEMA KALKAN UÇAR - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA VE BESLENME BİLİM DALI
SARA HABİF - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
MAHMUT ÇOKER - EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA VE BESLENME BİLİM DALI

Giriş: Sitrülinemi Tip1, aminoasit metabolizmasındaki argininosüksinat sentetazın eksikliğine bağlı, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İnsidansı 1/100.000-1/230.000 arasında değişmektedir. Yenidoğan dönemindeki ağır hastalık tablosundan, çocukluk çağı ve erişkinde ortaya çıkan çok hafif bulgular gibi farklı klinik tablolara neden olur. Başvuru sırasındaki klinik bulgular genellikle spesifik değildir ve metabolik dekompanzasyondan, ensefalopati formlarına kadar farklı şekillerde karşımıza çıkabilir.

Bu retrospektif olgu seri çalışmasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümünce izlenen dört geç başlangıçlı Sitrülinemi Tip 1 olgusunun klinik ve laboratuvar özelliklerini paylaşmayı hedefledik.

Olgular: 27 yaş kız olgu, 2 kez gebeliğinde akrani nedeni ile araştırılırken genetik tetkikinde saptanan ASS1 geninde homozigot c.535T>C (p.Trp 179Ang) patojenik varyant nedeniyle yönlendirildi. Hastanın başvurusunda kan amonyak düzeyi:20.3 µmol/L (N:0-60 µmol/L) ve kan sitrülin düzeyi:569 µmol/L(17-46 µmol/L) saptandı. İzleminde hiperamonyemi atağı olmadı. Tedavisinde RDA (Recommended Dietary Allowance) a göre alt sınırdaki hayvansal proteinden fakir diyet düzenlendi.

Beş yaş kız olgu, 1 yaşından beri nöbet nedeni ile izlenirken yapılan tetkiklerinde sitrülin düzeyi:569 µmol/L (N:17-46 µmol/L) saptanması üzerine yönlendirildi. Hastanın fizik bakışında motor ve zihinsel gelişim geriliği mevcuttu. İzlemlerinde

hiperamonyemi (max değer:100 $\mu\text{mol/L}$) atağı oldu. Kranyal MR’ında parietooksipital lobda periventriküler beyaz cevherde ve korpus kallosum splaniumda hafif hiperintens sinyal değişikliği saptandı. EMG’sinde sağ ulnar duysal iletim hızında ılımlı yavaşlama görüldü. Genetik analizinde ASS1 geninde homozigot c.6362V (c.10856>T) mutasyon saptandı. Tedavisi; sodyum benzoat 4,4mg/m²/gün, karnitin 2,5cc/gün, topiramet (300mg/gün) olarak ve diyet düzenlemesiyle (12-15gr/gün protein) takip edildi.

Yedi yaş kız olgu, 2 yıldır Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) nedeniyle takipli, metilfenidat tedavisi kullanmaktaydı. Hastanın akut gelişen ensefalopati bulguları nedeniyle izlemindeki tetkiklerinde hiperamonyemi (179.8 $\mu\text{mol/L}$) olması nedeniyle yönlendirildi. Hastanın kan sitrülün düzeyi:457 $\mu\text{mol/L}$ (N:11-45 $\mu\text{mol/L}$) saptandı. Genetik analizinde ASS1 geninde homozigot c.794G>A(p.R265H) mutasyon saptanarak tanı doğrulandı. Akut dönemde düzenlenen sodyum benzoat tedavisi izlemde kesilip, karnitin tedavisi ve 12-15gr/gün protein içeren diyet düzenlemesiyle takip edildi.

On bir yaş erkek olgu, daha önce bilinen bir hastalık öyküsü olmayan, akut gelişen ensefalopati bulguları nedeniyle yapılan tetkiklerinde hiperamonyemi (249,4 $\mu\text{mol/L}$) olması nedeniyle yönlendirildi. Hastanın sitrülün düzeyi: 9325.7 $\mu\text{mol/L}$ saptandı. Genetik tetkik sonucu takip edilmektedir. Akut dönemde düzenlenen sodyum benzoat tedavisi izlemde kesilip, karnitin ve L-arjinin tedavisi ile 0.9gr/kg/gün protein içeren diyet düzenlemesiyle takip edildi.

Sonuç: Geç başlangıçlı Sitrülinemi Tip 1 süt çocuğu döneminde sessiz ilerleyip; sonrasında DEHB, zihinsel ve motor yetersizlik ve ensefalopati gibi gürültülü bulgular ile ortaya çıkabileceği görülmüştür. Tüm olgularımızda akrabalık öyküsü olması dolayısıyla ve yaş spektrumunun genç erişkine kadar uzanmış olması ülkemiz koşullarında bu hastalığın daha sık akla gelmesini gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sitrülinemi, amonyak

TANISAL İPUÇLARINDAN TEDAVİ SEÇENEKLERİNE ALFA MANNOSİDOZ DENEYİMİ

Fehime Erdem Karapınar¹, Havva Yazıcı¹, Ayşe Yüksel Yanbolu¹, Sakina Mammadova¹, Gülcihan Özek², Ebru Canda¹, Serap Aksoylar², Sema Kalkan Uçar¹, Eser Sözmen Yıldırım³, Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Giriş: Alfa Mannosidoz; işitme kaybı, öğrenme güçlüğü, hepatosplenomegalinin görüldüğü ve mukopolisakkaridozlar ile karışabilen lizozomal oligosakkaridozlar grubu otozomal resesif nadir görülen heterojen hastalık grubudur. Tedavi seçenekleri; enzim replasmanı, kemik iliği replasmanı ve destek tedavisidir.

Materyal Metot: Alfa mannosidoz tanısı izlenen üç olgunun tedavi ve izlem durumları paylaşıldı.

Olgular:

1. Onbir yaş kız; üç yaş başvurusunda tekrarlayan bronşit, gelişme geriliği, yürüme 18/konuşma 30 ayda, 2 yaşında adenoidektomi, anne-baba akraba, kaba yüz, frontal bossing mevcut. Alfa mannosidoz: 0 nmol/ml/sa (15-91), MAN2B gende homozigot c.283G>C mutasyonu, batın USG'de safra taşı, kranial MR'da bilateral serebral beyaz cevherde hiperintens odaklar, kemik surveyde dizostosis multipleks mevcut. 10 yaşında yapılan gelişim testinin 3-3,5 yaşla uyumlu, VEP: solda latansta hafif uzama, ERA: bilateral 75db, EMG'de polinöropati olması nedeniyle KİT(kemik iliği transplantasyonu) uygulandı. KİT sonrası 1 yıldır izlemde, son muayenede eklenen nörolojik defisit yok, WISC-R hafif mental retarde (Total IQ: 45), batın USG-kranial MR normal, kimerizm %98, enzim düzeyi 16 nmol/ml/sa (15-91).

2. Sekiz yaş kız; 27 aylık başvurusunda; yürüme 19 aylık, konuşma net değil, 2 yaşta adenoidektomi, bilateral timpanik tüp operasyonu, anne baba akraba, ablada büyüme hormon eksikliği ve Trayer sendromu dışında özellik yok. Fizik muayene; tek anlamsız kelimeler, frontal bossing, kaba yüz görünümü, karaciğer kosta altında 2 cm palpable. EMG, EKO, batın USG, kranial MR normal. Alfa mannosidoz enzim düzeyi 2,6nmol/ml/sa (15-91), MAN2B geninde homozigot c.1394_1395delTT ve c.1321del(cis pozisyonunda) olarak saptandı. EMG'de ileti hız azalması, karpal tünel sendromu, kranial MR'da kemiklerde kalınlaşma, gelişimsel değerlendirmede dil bilişsel, ince motor alanlarında gerilik. 6 yaşında KİT uygulandı, izleminde kimerizm ve enzim düzeyi kademeli olarak düşmesi sonrası %29'a geriledi. Enzim düzeyinin tedavi öncesi düzeylere inmesi nedeniyle hastaya velmanaz alfa

başlanarak 6 aydır izlenmektedir. Eklenen patolojik muayene bulgusu yok, otit (ayda bir) sayısı azaldı (8-9 ayda 1 kez), kelime daracığında artma mevcut, enzim replasman tedavisi(ERT) devam etmektedir.

3. Onüç yaş erkek; yürümede gecikme (19 ay), işitme kaybı (2,5 yaş), 5 yaşta adenoidektomi, inguinal herni operasyonu, öğrenme güçlüğü, anne baba arasında akrabalık mevcut. Fizik muayenede geniş çene, yüksek damak, pektus karinatum dışında özellik yok. Alfa mannosidoz düzeyi 0,4 nmol/ml/sa(15-91), MAN2B1 geninde homozigot c.1358C>A mutasyon mevcut. Gelişim testi 4 yaş ile uyumlu, kranial MR, batin USG normal. Hastaya 5 aydır ERT verilmektedir.

Sonuç: Heterojen klinik bulgularla gelebilen bu hasta grubunda; tedavi seçeneği belirlenirken hastanın kliniği, hastalığın evresi önemlidir. KİT hastalık bulgularını tamamen ortadan kaldırmadan hastalık ilerlemesini durdurabilmektedir. KİT'in hayatı tehdit edecek komplikasyonları göz önüne alındığında ERT hastalık progresyonunun durdurulmasında iyi bir tedavi seçeneğidir.

FENİLKETONÜRİDE KOFAKTÖR TEDAVİSİNİN YARARI**Gülşah Ortan Efe - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları****Havva Yazıcı - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı****Ayşe Yüksel Yanbolu - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı****Yasemin Atik Altınok - İzmir Tınaztepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik****Fehime Erdem - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı****Merve Yoldaş Çelik - Adana Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı****Güneş Ak - Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı****Ebru Canda - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı****Sema Kalkan Uçar - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı****Mahmut Çoker - Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı****GİRİŞ:**

Fenilketonüri (FKU) ve hiperfenilalaninemi (HFA), yenidoğan tarama testleri ile saptanan ve acil tedavi planlanması gereken bir durumdur. Tedavide temel yaklaşım fenilalanin (FA) kısıtlı beslenmedir. Ancak son zamanlarda metabolik yolda yer alan tetrahidrobiopterin (BH4) kofaktörünün seçilmiş hastalarda kullanımı da giderek yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada BH4 tedavisi uygulanan FKU ve HFA'lı hastaların izlem sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

MATERYAL VE METOT:

Araştırmamız, tanımlayıcı ve retrospektif çalışmadır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında takipli ve BH4 kullanan, HFA ve FKU tanısı ile izlenen 154 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar anamnez, HFA ve FKU tanı kriterleri (kan FA değerleri), BH4 yanıtılık testi, moleküler test ve BH4 tedavisine klinik, beslenme ve laboratuvar yanıtları açısından değerlendirilmiştir.

BULGULAR:

Retrospektif olarak BH4 tedavisi alan HFA ve FKU tanılı 154 hasta incelendi. Bu olguların 61'i (% 39,61) HFA, 93'ü (%60,39) FKU (hafif, orta, ağır) olarak sınıflandırıldı. Hastaların %75,97'si (75 FKU, 42 HFA) yaşamın ilk bir ayında tanı almışlardı. Tanı yaşı ile tanı değeri arasında ilişki olmadığı görüldü.

154 hastada 44 farklı mutasyon tespit edildi. En sık görülen üçü sırasıyla; c.782G>A, c.1066-11G>A ve c.1208C>T.

Olgularının izlem süresi HFA için ortalama 78 (5-215), FKU için ortalama 78 (3-364) idi. BH4 kullanım süreleri ortalama 57 aydı (1-142). Son değerlendirmede HFA için yaş (yıl) ortalama 6,85 (0,66-17,94), FKU için ortalama 6,69 (0,33-33,38) idi. Sadece BH4 alan 59 HFA, 47 FKU olgusu, BH4 ve FA kısıtlı diyet alan 2 HFA, 46 FKU olgusu vardı. Yani toplam 61 HFA olgusunun % 96,72'si sadece BH4 kullanarak, diyet kısıtlaması yapılmaksızın tedavi edilmişti. Ayrıca 93 FKU olgusunun 47'si (% 50,53) de diyet tedavisi uygulanmadan BH4 desteği ile tedavi edildiler. Bu gruptaki olguların 35'i hafif, 11'i orta ve 1'i de ağır FKU tanısı almışlardı. Besin tüketim listelerine bakıldığında çalışma grubunda yeterli protein alan olguların daha yüksek oranda iyi metabolik kontrollü olduğu görüldü. Olguların büyüme ve gelişmelerinin yaşitlarına benzer ve normal olduğu, kan FA değerlerinin de normal sınırlarda seyrettiği görüldü.

SONUÇ:

Ulusal Yenidoğan Tarama Programı erken tanı ve tedavi ile daha iyi prognoz ve yaşam kalitesine kavuşma imkânı sağlamıştır. Tanı alan hastalarda tedavi seçeneği olarak BH4 tedavisinin per oral kullanımı ile hem sağlıklı büyüme ve gelişme hem de yaşam kalitesinde artma sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler

Fenilketonüri, hiperfenilalaninemi, tetrahidrobiopterin, diyet, büyüme



PS131

Gelişim basamaklarında gecikme ile başvuran X geçişli WDR45 olgusu

¹Serpil Dinçer, ¹Oya Kireker Köylü, ¹Zeynep Sümeysra Özbey, ²Deniz Yılmaz, ¹Aynur Küçükçongar Yavaş, ¹Berrak Bilginer Gürbüz, ¹Ümmühan Öncül Demircan, ¹Çiğdem Seher Kasapkara

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Beyinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıkların bir alt tipi Beta-probellar protein ilişkili nörodejenerasyon (BPAN), WIPI protein ailesinin bir üyesi olan WDR45' i kodlayan gendeki mutasyonların neden olduğu X' e bağlı nörodejeneratif bir hastalıktır. Etkilenen bireyler erişkin dönemde ilerleyici distoni, parkinsonizm ekstrapiramidal belirtiler ve demans ile kendini gösterirken erken çocukluk döneminde bilişsel ve motor becerilerin yavaş kazanımı ile karşımıza gelebilir.

Olgu: 3 yaş 8 aylık kız hasta, bilişsel gerilik ve yürümede gecikme nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Muayenesinde ataksik geniş tabanlı yürümesi dikkat çekiyordu. 29 aylıkken yürümeye başlamış ve anlamlı kelimesi yoktu. Asfiktik doğum hikayesi yoktu. Laboratuvar bulgularında transaminaz yüksekliği dışında bir patoloji saptanmadı. Kraniyal görüntülemelerde her iki lateral ventrikül posterior horn komşuluğunda T2A serilerde izlenen hiperintens görünüm, hipomiyelinize alanlar görüldü. Hastanın semptomları ve bulguları ön planda beyinde demir birikimi ile nörodejenerasyona neden olabilecek hastalıkları düşündürüyordu. Abdomen USG normal ve patolojik göz muayene bulguları olmayan hasta da yapılan tüm ekzon analizinde WDR45 geninde c.697 C>T (p.Arg233Ter) heterozigot patojenik varyant tespit edildi.

Sonuç: Herhangi bir alanda gecikme olan çocukların değerlendirilmesinde klinik özellikler ve beyin görüntüleme yöntemlerine dayanarak demir birikimi olmaksızın da hastalar NBIA tanısı alabilmektedir.

Anahtar kelimeler: WDR45 geni; Nörodejeneratif hastalıklar, Beyinde demir birikimi ile ilişkili nörodejenerasyon (NBIA), Beta-probellar protein ilişkili nörodejenerasyon (BPAN)



PS132

Yarık dudak orta hat defektli ilk *TMEM70* olgusu

¹Serpil Dinçer, ¹Zeynep Sümeysa Özbey, ¹Aynur Küçükçongar Yavaş, ¹Berrak Bilginer Gürbüz, ²Cavidan Nur Semerci Gündüz, ¹Çiğdem Seher Kasapkara

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Transmembran protein 70 (TMEM70) eksikliği, Mitokondriyal Kompleks V eksikliği nükleer tip 2 olarak da adlandırılmaktadır. Çocuklarda ensefalo-kardiyomiyopati ile sonuçlanan ATP sentaz eksikliğinin en sık nedenidir.

Olgu: Dörtbuçuk yaşında kız hasta, gelişim basamaklarında gecikme ve kilo alamama şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Prematürite, intrauterin gelişim geriliği, bilateral katarakt nedeniyle opere edilme öyküsü yanında başvurusundan bir hafta önce derin asidoz ve laktat yüksekliği nedeniyle dış merkezde yatırılarak takip edilmişti. Muayenesinde yarık dudak, mikrosefali vardı, sağ ayak içe basarak yürüyor, komutlara uyuyordu. Elektrokardiyogramda Wolf Parkinson White sendromu, ekokardiyografisinde ventriküllerde trabekülasyon artışı dikkat çekmekteydi. Kanda laktat/piruvat yüksekliği ve Tandem-MS' de alanin yüksekliğine idrar organik asitlerinde 3-metilglutakonik asit atılımının da eşlik etmesi ön planda mitokondriyal hastalık düşündürdü ve hastaya mitokondriyal kokteyl tedavisi başlandı. Yapılan tüm ekzon analiz sonucu *TMEM70* geninde c.359 delC (p.Thr120fs*34) varyasyonu ile sonuçlandı.

Sonuç: Vakamız yarık dudak orta hat defekti ile bildirilen ilk TMEM 70 vakasıdır. Ayrıca idrarda 3-metil glutakonik asit atılımı yapan hastalıkların ayırıcı tanısında akla gelebilecek birden çok mitokondriyal hastalık mevcuttur. Bu nedenle tüm ekzon analizinin önemi vurgulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: 3-metil glutakonik asidüri, TMEM 70 geni, Transmembran protein 70 eksikliği, Mitokondriyal kompleks 5 eksikliği, Tüm ekzon analizi(WES)



PS148

Fenilalanin Metabolizması Bozukluğu Olan Hastaların Analizi: Tek merkez deneyimi

¹Serpil DİNÇER, ¹Çiğdem Seher KASAPKARA ¹Aynur KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ,
¹Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ, ²Ahmet Cevdet CEYLAN, ¹Ümmühan ÖNCÜL,
³Özlem Ünal Uzun ¹Mehmet GÜNDÜZ

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik BD, Ankara

³Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara

Giriş:

Hiperfenilalaninemi, plazma fenilalanin düzeyinin 2mg/dl'nin üzerine çıkması olarak tanımlanmakta olup fenilalanin hidroksilaz enzimi veya bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin (BH4) döngüsündeki enzimlerin aktivitesindeki eksiklik sonucu gelişen bir doğuştan metabolik hastalık grubudur. Türkiye fenilketonüri hastalığının en sık görüldüğü ülkeler arasında olup, yenidoğan tarama programıyla taranmaktadır.

Materyal- Metod:

Çalışmamızda Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma kliniğine başvuran son 5 yılda hiperfenilalaninemi tanısıyla takip edilen 234 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik verileri, klinik, laboratuvar özellikleri, PAH gen analizleri, tedavi yöntemleri, tedaviye yanıtları ve gelişimsel analizleri değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Kliniğimizde fenilalanin yüksekliği nedeniyle takipli 234 hastanın 228'i fenilalanin hidroksilaz eksikliği, dördü DHPR, ikisi PTPS tanılı hastalardır. Fenilalanin hidroksilaz eksikliği olan hastalardan tanı anındaki plazma fenilalanin değerlerine göre %17'si klasik FKÜ (FA>20 mg/dl), % 6'sı orta FKÜ (FA: 15-20 mg/dl), % 20'si hafif FKÜ (FA:6-15 mg/dl) ve %56'sı hiperfenilalaninemi (FA:2-6 mg/dl) olarak sınıflandırıldı. Tedavisiz hiperfenilalaninemi ile takipli 128 hastadan 111'i ulusal yenidoğan tarama programından yönlendirilen, sekizi aile taraması, yedisi başka merkezde takipliyken kliniğimizin takibine giren, ikisi metabolik hastalık şüphesiyle araştırılırken tanı alan hastalardır. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde ikisinin fenilalanin kısıtlı diyet ve sekizinin sapropterin tedavi ihtiyacı doğmuştur.

Bu vakalarda *PAH* geninde en sık saptanan varyantlar c.898G>T (p.Ala300Ser) (%28), c.688G>A (p.Val230Ile) (%13) ve c.1139C>T (p.Thr380Met) (%13)'dir.

Klasik fenilketonüri tanısıyla takipli hastaların tamamı ulusal yenidoğan tarama programıyla başvuran hastalar olup tanı anındaki ortalama fenilalanin düzeyleri 26.8 mg/dl'dir. Bu hastaların %66'sının uzun dönem takiplerinde ortalama plazma FA değerleri >6 mg/dL olup ailelerin diyet tedavisine uyumları kötü olarak değerlendirildi. Bu grupta en sık c.1066-11G>A (%34), c.782G>A(p.Arg261Gln) (%23), c.842C>T(p.Pro281Leu) (%15) varyantları saptanmıştır.

Sonuç:

Bu çalışmada, fenilalanin metabolizması bozukluğu tanısıyla izlenen hasta grubunun 5 yıllık klinik ve laboratuvar verileri incelenmiştir. Geniş bir hasta grubunun fenotip ve genotip karşılaştırması yapılarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hiperfenilalaninemi, Fenilketonüri, *PAH* geni, BH4

HUNTER SENDROMU TANILI HASTADA İDURSÜLFAZ BETA (HUNTERASE) TEDAVİSİ İLE 5 YILLIK DENEYİM

Gonca KILIÇ YILDIRIM¹, Merve ATASOY KUTRİ¹, Yılmaz YILDIZ², Serap SİVRİ²

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Giriş: Mukopolisakkaridoz (MPS) tip II (Hunter sendromu), iduronat 2-sülfataz (IDS) enziminin eksikliğinin neden olduğu, nadir bir X'e bağlı resesif, lizozomal depo bozukluğudur. İdursülfaz alfa (Elaprase, Takeda Pharmaceuticals) ve idursülfaz beta (Hunterase, GC Biopharma Corp.) şu anda mevcut olan iki enzim replasman tedavisidir (ERT). Çoğunlukla iyi tolere edilmesine rağmen, ERT sırasında alerjik (IgE aracılı) veya alerjik olmayan reaksiyonlar gibi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR'ler) gelişebilir. Burada, idursülfaz alfa ile ERT'nin kesilmesini gerektiren tekrarlayan infüzyonla ilişkili reaksiyonlar yaşayan hastada idursülfaz beta kullanımına ilişkin başarılı uzun vadeli deneyimimizi bildiriyoruz.

Olgu sunumu: Yaklaşık bir yıldır karında şişlik şikayeti ile yapılan USG'de hepatosplenomegali saptanması üzerine hastanemize sevk edilen 4 yaşındaki erkek hasta, eşlik eden hiperlipidemi, dismorfik yüz görünümü nedeniyle metabolik hastalık şüphesi ile tarafımıza danışıldı. İki yaşından itibaren olan sık enfeksiyon geçirme öyküsü olduğu, uyku apnesi nedeni 8 ay önce tonsillektomi-adenektomi operasyonu geçirdiği, 14 aylıkken yürümeye başlayıp, 2 yaşında konuşmaya başladığı, ön fontanelinin geç kapandığı; özgeçmişinde özellik olmadığı, aralarında akrabalık olmayan anne-babanın 3. yaşayan çocuğu olduğu ve ailede metabolik hastalık öyküsü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 16 kg (25-50.p), boy 101,5cm (25.p), baş çevresi: 52 cm (50-75.p), BGVA: % 100 idi. Dismorfik yüz bulguları (kaba yüz görünümü, burun kökü basıklığı, antevort nostril, frontal bossing, makrosefali, mavi sklera) vardı. Tüylenme artışı, yüksek damak, bozuk diş yapısı, sternum solunda 1/6 üfürüm, göğüs ön arka çapı artmış, meme başları ayırık, pektus karinatum, karaciğer kot altı 5 cm palpable, traube kapalı, dalak kot altı 3 cm palpable, üst extremitelerde bilateral flexiyon ve ekstansiyon kısıtlılığı, bilateral dizlerde deformite ve umbilikal herni saptandı. Göz muayenesi ve ekokardiyografik değerlendirmesi normaldi. Denver gelişim testi yaşitlarına uygun olarak değerlendirildi. Mukopolisakkaridoz ön tanısı ile gönderilen idrarda **total GAG düzeyi 363,28 mg/g kreatin** (<85 mg/g kreatin normal)

yüksek, idrar GAG elektroforezinde **heparan sülfat ve dermatan sülfat bantları** saptanması üzerine MPS Tip-1, 2 ve 6 için enzim analizi yapıldı. **Lökosit iduronat-2-sülfataz enzim düzeyi 0 nmol/4 saat/mg protein (8-55)** saptanan hastaya MPS Tip-2 tanısı ile 0,5 mg/kg/hafta dozunda idursulfaz alfa enzim yerine koyma tedavisi başlandı. **IDS geninde hemizigot p.Gly374Gly** mutasyonu saptanarak tanısı doğrulandı. İdursulfaz alfa tedavisinin 8. dozunda döküntü ve karın ağrısı şikayetlerinin gelişmesi üzerine enzim tedavisi kesilerek hastaya antihistaminik ve sistemik steroid ile müdahale edildi. Bir sonraki infüzyon sırasında desensitizasyon protokolü ile yeniden idursulfaz infüzyonu sırasında karın ağrısı, döküntü, flushing semptomları gözlemlendi. Hasta Hacettepe üniversitesi çocuk metabolizma ve çocuk allerji bölümlerine refere edildi. Oradaki desensitizasyon protokolü esnasında benzer şekilde anafilaksi bulguları gözlenmesi üzerine ERT'si 0,5 mg/kg/hafta dozunda idursulfase beta ile değiştirildi. Yaklaşık 5 yıldır infüzyona bağlı herhangi bir ciddi yan etki görülmeden iyi tolere etti. Boy-kilo gelişimi yaşıtları ile uyumlu seyretti. 6 dakika yürüme testinde tedrici artış, 10,9 mg/g kreatin düzeyindeki azalmış idrar GAG'ları ile stabil kalmaya devam etmektedir.

Sonuç: Bazı durumlarda hastalarda infüzyon hızının yavaşlatılması ve premedikasyona rağmen tekrarlayan İİR'ler geliştiğinde, ERT'nin kesilmesi veya durdurulması gerekli olabilir. Ancak ERT'nin kesilmesi, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, ayakta durma ve yürüme güçlüğü ve eklem sertliğinin artması gibi klinik semptomların kötüleşmesiyle sonuçlanır. İdursulfaz beta tedavisi hastamızda ERT'nin uzun süreli olarak devam etmesine olanak tanıdı ve somatik semptomlarda ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağladı. Vakamız MPS II hastalarında idursulfaz betanın iyi tolere edildiğini ve güvenliğini göstermektedir. İdursulfaz alfayı tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak veya MPS II'de birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir.



PS133

PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİNİN ÇOK NADİR BİR NEDENİ: GAUCHER HASTALIĞI

**Gonca KILIÇ YILDIRIM¹, Merve ATASOY KUTRİ¹, Yusuf AYDEMİR², Zeren
BARIŞ²**

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

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

GİRİŞ: Gaucheroma, Gaucher hücrelerinin kemik iliği, lenf nodu, dalak ve karaciğer gibi organlarda birikerek psödötümör görüntüsüne neden olduğu nadir bir durumdur. Lenf nodu tutulumları, mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak çevresi, aksiller gibi bölgelerde olabilmektedir. Masif mezenterik lenfadenopatiye bağlı protein kaybettiren enteropati (PKE), Gaucher hastalığının (GH) nadir bir komplikasyonudur ve genellikle enzim replasman ve substrat azaltma tedavileriyle tedaviye dirençlidir. Büyümüş mezenterik lenf düğümleri, mezenterik lenfatik çıkışı bloke ederek lenfatik basıncın artmasına ve sonuçta PKE'ye yol açan bağırsak lenfanjiektazisine neden olur. Literatürde GH'A bağlı PKE nadir olarak bildirilmiştir.

VAKA SUNUMU: 1.5 yaşında masif hepatosplenomegali ve pansitopeni bulguları ile *GBA* geninde homozigot L444P mutasyonu saptanarak Gaucher Tip 3 tanısı alan ve düzenli olarak 60 Ü/kg'dan enzim replasman tedavisi almakta olan 11 yaş 5 ay kız hastanın, başvurusundan 10 gün önce başlayan, günde 3-4 defa olan, sıvı vasıfta ishal şikayeti olduğu, bu şikayetlerine ateş, kusma eşlik etmediği, batın distansiyonu ve bacaklarda bilateral ödem geliştiği öğrenildi. Başvurusunda yapılan muayenesinde batında asit ve pretibial 2 + ödem saptandı. Laboratuvar incelemelerinde ALT 101 U/L, AST 119 U/L, INR 1.14, albümin 2.33 g/dL; abdomen USG'sinde perihepatik, perisplenik, her iki parakolik alanda ve pelvik bölgede yaygın serbest sıvı (asit) saptandı. İzlemede albümin değeri en düşük 1.70 g/dL saptanan hastanın abdomen BT'si venöz yapılara bası yapan yaygın kitle büyüklüğünde mezenterik lenfadenopatiler, konglomere ve kalsifikasyon içeren lenfadenopatiler, karaciğer ve dalakta solid lezyon görünümü (gaucheroma lehine), ileal düzeyde daha belirgin olmak üzere barsak segmentlerinde diffüz duvar kalınlaşmaları ve mukozal kontrastlanma artışları izlendi. İmigluseraz IgG antikor düzeyi negatif saptandı. Hastaya akut dönemde albümin ve diüretik tedavileri verilerek, beslenmesi orta zincirli trigliserit (MCT) ile zenginleştirildi. Almakta

olduğu imigluseraz dozu 60 mg/kg'dan 120 mg/kg'a çıkarıldı. İzleminin ikinci haftasında ödemi geriledi, ishal şikayeti kalmadı. Yüksek doz ERT sonrası dokuz aylık takiplerinde benzer şikayet ve bulguları olmadı.

TARTIŞMA: Protein kaybettiren enteropati, uzun süreli yüksek doz ERT kullanımına rağmen gelişen GH'nin yaşamı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Özellikle ilerleyici karın şişliği, ödem, asit ve ishal ile başvuran GH'nda ya da halihazırda mezenterik lenfadenopati geliştirmiş olan hastaların takiplerinde bu komplikasyona karşı dikkatli olunmalıdır. Zamanında teşhis, daha önce önerilen cerrahi veya medikal tedavi seçenekleriyle erken müdahaleye olanak sağlayabilir. Spesifik ve etkili bir tedavisi olmamakla birlikte, ERT'ye ek olarak cerrahi ve agresif tıbbi müdahalelerin ishali giderdiği ve mezenterik lenfadenopatilerin ilerlemesini durdurduğu rapor edilmiştir. Hastalarda nötralize edici antikorların araştırılarak daha erken aşamada yararlı olabilecek yüksek doz ERT'ye ek olarak immünosüpresif tedavi seçeneği unutulmamalıdır.

TÜM EKZOM DİZİLEMESİ İLE TANI ALAN 3-METİLKROTONİL-KOA KARBOKSİLİZ EKSİKLİĞİ OLGUSU

Gonca Kılıç Yıldırım¹, Elif Nur Arıkan², Hüseyin Kayadibi²

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Eskişehir

Giriş-Amaç: Tüm ekzom dizilemesi (WES), günümüzde karmaşık genetik problemler ve birçoğu nadir görülen hastalıklar için tanısal anlamda ciddi katkı sağlayan etkili yöntemlerden biri haline gelmiştir. Özellikle klinik tanı konulamamış hastalar için hastalığın kesin tanısının konulmasında çok büyük önem taşımakta ve zaman açısından da ciddi avantaj sağlamaktadır. Burada nöroloji takibi esnasında WES analizi ile *MCC1* geninde patojenik mutasyon saptanan ve 3-Metilkrotonil-KoA Karboksilaz (3-MKK) eksikliği tanısı alan bir hastanın klinik ve biyokimyasal verilerinin incelenmesi amaçlandı.

Olgu: 11 yaşındaki erkek hasta WES analizinde *MCC1* geninde c.1527>A homozigot mutasyon saptanması üzerine yönlendirildi. Özgeçmişinden; ilk kez dört aylıkken baş-boyun kontrolü olmaması hastane başvurusu olduğu, hipotonisite nedeniyle takip edilmeye başladığı, 13 aylıkken destekli yürüyebildiği, 18 aylıkken anlamlı kelimeleri olduğu öğrenilen hastaya, 16 aylıkken kas güçsüzlüğü şikayeti ile Çocuk Nöroloji Hastalıkları bilim dalı tarafından anne babasının akraba olması ve kuzeninde Duchenne Musküler Distrofi tanısı olması nedeni ile genetik analizi yapılmış, negatif olarak sonuçlanmış. İki yıl takipsiz kalan hasta, 39 aylıkken uykuya meğil ve solunum sıkıntısı şikayetleri ile yoğun bakım ünitesine yatırılmış, dirençli asidoz nedeniyle BPAP cihazına bağlanarak taburcu edilmiş. Kas biyopsisinde miyopati ile uyumlu non-spesifik bulgular rapor edilmiş. Hasta izlemde iki kez daha solunum sıkıntısı ve dirençli asidoz nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatırılmış. Yedi yaşında santral hipoventilasyon ve rigid spine ön tanılarıyla *SEPN1* ve *FHL1* gen analizi normal saptanınca WES analizi yapılmış ve *MCC1* geninde c.1527>A homozigot mutasyon tespit edilmiş. Hasta 3-MKK eksikliği açısından değerlendirilmek üzere bilim dalımıza yönlendirildi. Başvurusunda BPAP cihazına ve tekerlekli sandalyeye bağımlı olan hastanın idrar organik asit analizinde **3-hidroksi izovalerik asit 1502 mmol/mol kreatinin, 3-Metil krotonil glisin 434 mmol/mol kreatinin;** Karnitin/açıl karnitin analizinde **C5-OH 3-OH izovaleril karnitin 18,1 mikromol/L** yüksek, **serbest karnitin ise 4,07 mikromol/L** düşük; kan amino asitlerinde **lösin 263,3 mmol/L** yüksek olarak saptandı. Serum amonyak 52,2

$\mu\text{mol/l}$, laktat $10,4 \mu\text{mol/L}$ ve pirüvat $0,6 \text{ mg/dL}$, **AST 60 U/L**, **ALT 74 U/L**, CK: 117 U/L , kreatinin $0,34 \text{ mg/dL}$ ölçüldü. Sonuçlar genetik analizinde tespit edilen 3-MKK eksikliği ile uyumlu olarak değerlendirildi ve lösinden kısıtlı diyet, karnitin ve biotin desteği başlanarak takibe alındı. Halen BPAP cihazına bağlı olarak hayatına devam eden hasta bir yıllık tedavi/takibi sonrasında ev içinde kendi öz bakımını yapabilecek kadar yürümeye başladı ve aralıklı olarak BPAP cihazından ayrı kalmayı tolere etti.

Sonuç: 3-MKK eksikliği, bebeklik döneminde ağır metabolik krizler, nöbet ve ölümle sonuçlanabildiği gibi erişkin döneme kadar asemptomatik seyredebilen, klinik fenotipi oldukça değişken lösün aminoasidi metabolizması bozukluğudur. Ülkemizde akraba evliliklerinin yaygın olması ve genişletilmiş yenidoğan taramasına halen rutin olarak geçilmemesi nedeniyle kalıtsal metabolik hastalıklardan şüphelenilmesi çok önemlidir. Rutin testlerle tanı konulamayan ve özellikle dirençli/tekrarlayan semptom ve bulguları olan hastalarda daha maliyetli olan genetik testler yapılmadan önce metabolizma testlerinin akılcı laboratuvar uygulamaları kapsamında etkin bir şekilde kullanılması birçok metabolik hastalığın erken dönemde tespitinin yapılarak gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilir.

Hipoketotik hipoglisemi ayırıcı tanısında nadir bir hastalık: HMG-CoA sentetaz eksikliği

Burcu Köşeci¹, Merve Yoldaş Çelik¹, Canan Zengin², Kanay Yararbaş³, İlknur Arslan⁴

¹Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları

²Adana Şehir Hastanesi Diyetisyenlik Bölümü

³Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi - Genetik Hastalıklar ve Tanı Merkezi

⁴Adana Şehir Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım

Giriş ve Amaç: Mitokondriyal HMG-CoA sentetaz eksikliği, keton cisim sentezini etkileyen otozomal resesif geçişli, nadir görülen kalıtsal bir metabolik bozukluktur. Akut ataklar sırasında kusma, uyuşukluk, hepatomegali, hipoketotik hipoglisemi, dikarboksilik asidüri ve ciddi vakalarda koma bulunur. Bazı durumlarda metabolik asidoz bildirilmiştir. Metabolik asidoz ve hipoglisemi kliniği ile başvuran HMG-CoA sentetaz eksikliği olgusunu sunacağız.

Olgu Sunumu: 13 aylık erkek olgu, üç gündür uyandırılmama şikayetiyle başvurdu. Öyküsünden bir hafta önce ishali olduğu, dış merkezde sıvı tedavisi aldığı öğrenildi. Özgeçmişinde 38 haftalık, vajinal yolla, 3000 gram doğmuştu. Perinatal öyküsünde özellik yoktu. Anne-baba arasında akrabalık vardı. 3 yaşındaki kızkardeşinde kusma ataklarıyla hastaneye yatışları ve transaminaz yüksekliği olduğu öğrenildi. İki sağlıklı kardeşi vardı. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı -1.5 SDS, boy -0.4 SDS, baş çevresi -2.3 SDS'di. Bilinci kapalı olan hasta takipneikti. Solunum sesleri olağandı, karaciğer 6 cm palpabldı. Laboratuvarında pH: 7.1 HCO₃: 8.7 laktat: 5 Anyon gap:32 idi, hipoglisemisi (kan şekeri 31 mg/dL) vardı, keton negatifti, transaminazları yüksekti, takiplerinde trombositopeni gelişti. Hasta çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı, üç gün hemodiyafiltrasyon uygulandı. Biotin, riboflavin, tiamin, koenzymQ10, karnitin desteği başlandı. Beslenmesi lipid ve lösin kısıtlı olarak düzenlendi. İdrar organik asit analizinde 3-OH 3-metilglutarik asit 17.51 mmol/mol crea. (n: 0 - 31) atılımı mevcuttu. Hastada ketogenez defekti ön tanısıyla yapılan ileri genetik incelemede *HMGCS2* geninde c.862C>T homozigot varyant saptandı. Hasta HMG-koA sentetaz eksikliği tanısı aldı. Beslenme tedavisi yağdan kısıtlı, sık aralıklı beslenme olacak şekilde düzenlendi. Hastanın izleminde nörolojik muayenesi olağandı, klinik olarak stabil seyretti.

Tartışma ve Sonuç: Metabolik asidoz, hipoglisemi ile başvuran hastalarda keton negatifliği saptandığında HMG-CoA sentetaz eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Benzer klinik

bulgular yağ asit oksidasyon defektlerinde de ortaya çıkabilir. Bu hastalarda sitopeni görülebilmektedir. Bizim hastamızda da trombositopeni gelişmiştir. Akut dekompanseasyon bulguları ile birlikte ortaya çıkan hematolojik bulgular HMG-CoA sentetaz eksikliği tanısını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: HMG-CoA sentaz eksikliği, hipoketotik hipoglisemi, trombositopeni

BROWN VIALETTTO VAN LAERE SENDROMU; AYNI AİLEDE 2 FARKLI KLİNİK SEYİR

**Burcu Köşeci¹, Nazmiye Tüzel Gündüz², Esra Kara³, Ezgi Burgaç², İrem Kaplan²,
Derya Bulut², Deniz Kor², Neslihan Önenli Mungan²**

¹Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü

²Çukurova Üniversitesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

³Gaziantep Şehir hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü

Giriş: Brown-Vialetto-Van-Laere sendromu (BVVLS) infantil dönemde başlayan solunum yetmezliği, nörolojik bulgular ve erken ölümle seyreder. İlerleyen dönemde sağırılık ve ilerleyici ponto-bulbar paralizi ile bulgu verir(1). Bu hastalığa riboflavin taşıyıcısını kodlayan *SLC52A3* genindeki mutasyonlar neden olur(2). En sık görülen nörolojik olmayan bulgu solunum sıkıntısıdır. Ekstremitelerde, yüzde ve omuzlarda güçsüzlük görülür. Göz bulguları olarak pitozis ve optik atrofi gözlenir. Sensorinöral sağırılık olguların çoğunda ilk semptomdur(3). Bu hastalarda klinik bulguların ortaya çıkış nedeni riboflavin eksikliğidir ve yüksek dozda başlanan riboflavin takviyesinin hayat kurtaran bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır(4).

Materyal-metot: Çukurova Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda Brown-Vialetto-Van-Laere sendromu tanısı almış iki hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla değerlendirildi.

Bulgular: Benzer şikayetlerle dış merkeze iki kez başvuran ilk hasta solunum yetmezliği nedeniyle başvurmuştu. Aile öyküsünde anne-baba arasında akrabalık vardı. Bir sağlıklı kardeşi olan hastanın ağabeyinde, operasyon sonrası sol gözünde düşüklük, stridor, mental-motor fonksiyonlarda bozulma olmuş, 2 yaşındayken hayatını kaybetmişti. Hastanın fizik muayenesinde sağ gözünde düşüklük vardı. Bilinci açıktı, üfleyemiyor, gözlerini tam kapatamıyor ve kaşlarını kaldıramıyordu. Kas tonusu-kuvveti azalmıştı. Ağır solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyona ihtiyaç duydu. İdrar organik asit analizinde etilmalonik-asit atılımı mevcuttu. Hastanın klinik durumunda düzelme olmaması üzerine BVVLS ön tanısı ile *SLC52A3* gen analizi için örnek alınarak 25 mg/kg/gün riboflavin tedavisi başlandı. Riboflavin tedavisi başladıktan sonra hastanın klinik durumunda belirgin düzelme gözlemlendi. Hastanın şikayetlerinin olduğu dönemde kardeşi dünyaya geldi. Solunum, metabolik ve nörolojik sorunu olmamasına rağmen tetkikleri alınarak 10 mg/kg/gün riboflavin tedavisi başlandı. Genetik çalışma sonucunda hem indeks vakada hem de yenidoğan asemptomatik kardeşinde *SLC52A3* geninde yeni bir c.44G>T(p.Gly15Val)

mutasyonu saptandı. Takipte indeks vaka stabil seyretti, kardeşinde erken tanıya rağmen sensorinöral işitme kaybı gelişti.

Sonuç: BVVLS nadir görülen, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastaların metabolik sonuçları yağ asit oksidasyonlarını taklit etmektedir. Polinöropati, stridor ve solunum yetmezliği gibi semptomların ayırıcı tanısında BVVLS düşünülmeli, genetik sonuçlar beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Erken tanı ve tedavi prognozu olumlu yönde etkilemektedir(4).

Anahtar Kelimeler: Brown-Vialetto-Van-Laere sendromu, stridor, riboflavin

Kaynakça:

1. Dipti, S., Childs, A. M., Livingston, J. H., Aggarwal, A. K., Miller, M., Williams, C., & Crow, Y. J. (2005). Brown-Vialetto-Van Laere syndrome; variability in age at onset and disease progression highlighting the phenotypic overlap with Fazio-Londe disease. *Brain & development*, 27(6), 443–446. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.10.003>
2. Green, P., Wiseman, M., Crow, Y. J., Houlden, H., Riphagen, S., Lin, J. P., Raymond, F. L., Childs, A. M., Sheridan, E., Edwards, S., & Josifova, D. J. (2010). Brown-Vialetto-Van Laere syndrome, a ponto-bulbar palsy with deafness, is caused by mutations in c20orf54. *American journal of human genetics*, 86(3), 485–489. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.02.006>
3. Sathasivam S. (2008). Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 3, 9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-9>
4. Horoz, O. O., Mungan, N. O., Yildizdas, D., Hergüner, Ö., Ceylaner, S., Kör, D., Waterham, H., & Coskun, T. (2016). Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: two siblings with a new mutation and dramatic therapeutic effect of high-dose riboflavin. *Journal of pediatric endocrinology& metabolism:JPem*, 29(2), 227–231. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0198>

İlerleyici Psikiyatrik Bulgular ve Ayak Deformitesi ile Başvuran Mitokondriyal Membran İlişkili Nörodejenerasyon Olgusu

Serdar Pekuz¹, Mehrişah Usta², Esra Er³

1. SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nöroloji B.D.
2. SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh ve Sinir Hast. B.D.
3. SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları B.D.

Giriş: Mitokondriyal membran protein ilişkili nörodejenerasyon (MPAN), C19orf12 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan ve beyinde demir birikimiyle seyreden nörodejeneratif hastalıklar grubunda değerlendirilen bir hastalıktır. Psikiyatrik bulgular, hareket bozuklukları ve spastisite hastalığın sık görülen klinik özelliklerindendir.

Olgu: Anksiyete ve ağlama atakları, odaklanmada zorluk, dikkat dağınıklığı ve dürtüsel bozukluklar nedeni ile 3 yıldır Çocuk Psikiyatri hekimisi tarafından izlenen 6 yaşındaki kız hasta, fluoksetin ve risperidon tedavilerine yan etkileri nedeni ile uyum gösterememiş, metilfenidat tedavisi ile de belirgin klinik düzelme sağlayamamıştır. Ebeveynler arasında akrabalık olan ve babasında çocukluk çağında epilepsi tanısı olan hastanın bilişsel testleri normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenesinde kas gücü ve serebellar muayenesi normal değerlendirilmekle birlikte internal tibial torsiyon nedeni ile ayakları içe dönük şekilde yürümesi farkedildi. Beyin ve omurilik manyetik rezonans (MR) görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Hastanın alt ve üst ekstremitelerde sinir ileti çalışmalarında anormallik saptanmadı. Klinik nöbeti olmayan hastanın elektroensefalografik incelemesinde santroparietal bölgelerde ender olarak keskin dalga aktiviteleri görüldü ve izlemi planlandı. Birinci yıl kontrol muayenesinde alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin canlı olduğu ve ayak deformitelerinin (pes cavus ve pes ekinovarus) geliştiği saptandı. Fundoskopik incelemede bilateral optik diskler soluk olarak değerlendirildi. Kontrol beyin MR görüntülemesinde bazal ganglion ve mezensefalonda paramanyetik madde birikimi ile uyumlu olabilecek flair/T2 ağırlıklı görüntülerde simetrik sinyal kayıpları izlendi. Hastanın kliniği ile ilişkili genetik tanısına yönelik çalışılan nöromusküler hastalıklar paneli DNA dizi analizinde C19orf12 geninde homozigot patojenik varyant saptandı. Hastanın klinik, nöroradyolojik ve genetik bulguları beyinde demir birikimiyle seyreden mitokondriyal membran proteini ilişkili nörodejenerasyon (MPAN) tanısı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Literatürde beyinde demir birikimiyle seyreden nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde

güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmiş deferipron tedavisi uygulanarak hastanın klinik ve radyolojik izlemi yapılmaktadır.

Sonuç: Dirençli nöropsikiyatrik bulguları olan hastalarda mutlaka ayrıntılı nöromusküler muayene yapılmalı ve beyinde demir birikimiyle seyreden nörodejeneratif hastalıklar akılda tutulmalıdır.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Orta zincirli açıl-koenzim A eksikliği; ACADM geninde heterozigot patojenik değişikliği olan anne ve babanın tüm çocuklarında yeni bir homozigot değişiklik tespit edilen aile

İzzet Erdal¹, Abdulkerim Kolkıran², Elifcan Taşdelen³

¹ T.C.S.B. Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

² T.C.S.B. Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniği

³ T.C.S.B. Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

Özet:

Giriş: Orta zincirli açıl-koenzim A dehidrogenaz (MCAD) defekti (OMIM 201450) yağ asidi beta-oksidasyon bozukluklarının en sık görüleni olup sıklığı etnik gruplarda değişkenlik göstermekle birlikte 1:10000 ile 1:30000 arasında değişmektedir (1). Otozomal resesif (OR) geçiş gösteren bu hastalıkta ACADM genindeki biallelik patojenik MCAD defekti olan hastalarda klinik bulgular oldukça değişken olup bazı hastalarda hiçbir bulgu ortaya çıkmazken bazı hastalarda hipoglisemi, hipotoni, nöbet, ensefalopati ve ölüm görülebilmektedir (2). Hastalığın tanısında plazma açilkarnitin analizinde belirgin C8 yüksekliği ile C6 ve C10 yükseklikleri ve C8/10 oranında artışın görülmesi önemlidir (3). Biz 5 çocuğun tamamının semptomatik olduğu ve hepsinde yeni bir homozigot genetik değişikliğin saptandığı bir aileyi sunmak istedik.

Vaka: Aralarında akrabalık bulunan 46 yaşındaki anne ile 52 yaşındaki babanın beşinci çocukları olarak dünyaya gelen 8 yaşındaki erkek hasta hipoglisemi nedeniyle başvurdu. Muayene esnasında halsizlik, bulantı ve karın ağrısı şikayeti başladı. Hipoglisemik olduğu anlaşılarak gönderilen kan açilkarnitin profilinde serbest karnitin (C0) düşüklüğü ile C8 ve C8/C10 oranında yükseklik saptandı. İdrar organik asit analizinde artmış hekzanoglisin, fenilpropionilglisin, suberik asit ve oktendioik asit atılımı görüldü. ACADM geninde 1p31.1 (76226846_76235355)x0 delesyon homozigot olarak saptandı. Segregasyon analizinde anne ve babanın daha geniş bir delesyon (1p31.1 (76216166_76235355)x0) açısından heterozigot oldukları görüldü. Tüm kardeşlerin semptomatik oldukları öğrenildi. Genetik analizlerinde ilk kardeşte görülen değişiklik diğer 4 kardeşte de homozigot olarak tespit edildi. Kardeşlerden ikisinin FMF açısından değerlendirilerek M694G geninde heterozigot mutasyon saptanmış ve kolşisin tedavisi başlandığı ancak fayda görmediği öğrenildi.

Tartışma: Hastalarımızda ACADM geninde saptanan delesyon literatürde daha önce bildirilmemiştir. Bu delesyonda ekzon 10, 11 ve 12 delesyona uğramıştır. Bu delesyonun normalden daha kısa bir protein üretilmesine veya mRNA translasyonunda bozulmaya neden olması beklenmektedir (4). Sonuç olarak Daha önce literatürde bildirilmemiş bir genetik

değişikliği rapor ederek bu ilişkinin kurulmasına katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz. Ayrıca bizim hastalarımızda olduğu gibi bu hastaların MACD eksikliği tanısı almadan önce başka tanılarda takip edildiğini hatta tedavi aldığını bilmekteyiz. Bu nedenle ataklar halinde karın ağrısı, halsizlik, bulantı gibi şikayetleri olan hastalarda yağ asidi beta oksidasyon bozukluklarının akılda tutulması hastalar açısından gereksiz tanı ve tedavi girişimlerinden kurtaracaktır. Hastaların klinik ve biyokimyasal olarak MACD eksikliği tanısı konulduktan sonra yapılacak genetik çalışmalar aile içerisindeki yeni hastaların tespitinde oldukça önem arz etmektedir.

Anahtar kelime: yağ asidi oksidasyon defekti; orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği; ACADM geni

Keywords: fatty acid oxidation disorder; medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; ACADM gene

1. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genetics in Medicine*. 2006;8(4):205-12.
2. Merritt 2nd JL, Chang IJ. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. 2019.
3. Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a global perspective. *Journal of inherited metabolic disease*. 2006;29(2-3):370-7.
4. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>.

PS139
EVEROLİMUS-HİPERLİPİDEMİ İLİŞKİSİ

SEVGİ DOĞAN - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA
ESRA SAYAR - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA
SUZAN İCİL - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA
SELEN HAS - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA
HARUN YILDIZ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA
MUSTAFA KILIÇ - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA

GİRİŞ

Hiperlipidemiler primer ve sekonder olabilir. Primer hiperlipidemiler lipid ilişkili genetik nedenlere bağlı iken sekonder hiperlipidemiler altta yatan ikincil diğer hastalıklara ve kullanılan ilaçlara bağlı olabilir (1). En yaygın bilinen ilaçlar glukokortikoidler, oral östrojen, anabolik steroidler, tamoksifen, retinoidler, siklosporin, sirolimus, tiyazid diüretikler, takrolimus, klozapin, proteaz inhibitörleri (leflinovir, indinivir, ritonavir), beta blokerler (propranolol, labetalol) olarak bildirilmiştir (1). ‘Mammalian Target of Rapamycin’ (mTOR); fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) aktivasyonunun sinyal iletiminde etkili temel bir kinazdır. mTOR; PI3K/AKT sinyal transdüksiyon yolağının bir bileşenidir. mTOR inhibitörü ilaçlar, hücre içi protein olan FK506 bağlayıcı protein-12 (FKBP-12) ile kompleks oluşturarak raptor’un mTOR’a bağlanmasını engelleyerek mTOR aktivitesini önlerler. Everolimus’da mTOR inhibitörü ilaçlardan birisidir (2). Tüberoskleroz nedeniyle Everolimus kullanmakta iken hiperlipidemi gelişen iki vaka sunuldu.

VAKA SUNUMU-1

Onbir yaşında erkek hasta Tüberoskleroz tanısı ile onkoloji bölümünde takip edilmekte ve 4 yıldır Everolimus tedavisi almaktaydı. Hastanın LDL kolesterol seviyesi 129 mg/dl iken, son üç ayda 160-192 mg/dl arasında seyretmişti. Lipid paneli total kolesterol 262 mg/dl, LDL 192 mg/dl, HDL 82 mg/dl, trigliserid 66 mg/dl idi. Çocuk onkoloji bölümü ile görüşüldü, Everolimus tedavisi hastanın kliniği için önemli olması nedeniyle tedaviye devam edildi. Yağdan kısıtlı diyet ve egzersiz önerileri verildi.

VAKA SUNUMU-2

Dört yaşında kız hasta, Tüberoskleroz ve West sendromu tanıları ile takip edilmekteydi. İki yıldır Everolimus tedavisi alan hastanın lipid paneli total kolesterol 265 mg/dl, LDL 223 mg/dl, HDL 23 mg/dl, trigliserid 185 mg/dl idi. Everolimus tedavisi azaltıldı, 15 gün sonra kontrol bakılan lipid paneli total kolesterol 178 mg/dl, LDL 127 mg/dl, HDL 36 mg/dl, trigliserid 178 mg/dl değerlerine düştüğü görüldü. Yağdan kısıtlı diyetine devam edildi.

SONUÇ

Everolimus bir sekonder hiperlipidemi nedeni olarak akılda bulundurulmalıdır. Primer hastalığın tedavisinde kullanılan ilaca ara verilmesinin ya da değiştirilmesinin mümkün olmadığı durumlarda dislipidemi tedavisi gerekebilir (3,4).

Kaynaklar

- 1- Blackett, P. R., Wilson, D. P., & McNeal, C. J. (2015). Secondary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *Journal of clinical lipidology*, 9(5), S29-S40.
- 2- Previtali, R., Prontera, G., Alfei, E., Nespoli, L., Masnada, S., Veggiotti, P., & Mannarino, S. (2023). Paradigm shift in the treatment of tuberous sclerosis: effectiveness of everolimus. *Pharmacological Research*, 106884.
- 3- Lee, L., Ito, T., & Jensen, R. T. (2018). Everolimus in the treatment of neuroendocrine tumors: efficacy, side-effects, resistance, and factors affecting its place in the treatment sequence. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(8), 909-928.
- 4- Davies, M., Saxena, A., & Kingswood, J. C. (2017). Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, 1-14.

SÜLFİT OKSİDAZ EKSİKLİĞİ TANISI ALAN VAKA SUNUMU

SEVGİ DOĞAN - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA

AYŞE KAÇAR BAYRAM - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK NÖROLOJİ HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA

ABDULLAH SEZER - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA

MUSTAFA KILIÇ - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA

GİRİŞ

İzole sülfıt oksidaz eksikliği spektrumu, klasik erken başlangıçlı (şiddetli) hastalıktan geç başlangıçlı (hafif) hastalığa kadar uzanır. Klasik formu, doğumdan sonraki ilk birkaç saat veya gün içinde dirençli nöbetler, beslenme güçlükleri ve hızla ilerleyen ensefalopati ile karakterizedir (1). Anormal tonus (özellikle opistotonus ve piramidal belirtiler), ardından ilerleyici mikrosefali ve ağır zihinsel gerilik gelişir. Geç başlangıçlı formu, 6 ay ile 18 ay arasında ortaya çıkar ve ektopia lentis (değişken olarak bulunan), gelişimsel gecikme/gerileme, distoni ve koreoatetozla karakterize hareket bozukluğu, ataksi ve (nadiren) metabolik inme sonucu akut hemipleji ile karakterizedir. Klinik seyir ilerleyici veya epizodik olabilir (1). İzole sülfıt oksidaz eksikliği tanısını düşündüren laboratuvar bulguları, idrarda sülfıt için pozitif olan dipstick testi, yüksek idrar tiyosülfat ve S-sülfosistein, düşük idrar organik sülfat ve plazma total homosistein seviyelerinde belirgin düşüşü içerir. Tanı, *SUOX* geninde biallelik patojenik varyantların moleküler genetik test ile belirlenmesiyle doğrulanır (2).

VAKA SUNUMU

10 aylık erkek hasta, hastanemize akciğer enfeksiyonu ön tanısı ile farklı bir merkezden sevk edildi. Hastada mikrosefali, epilepsi, serebral palsy ve kardeş ölüm öyküsü olması nedeni ile tarafımıza danışıldı. Zor doğum öyküsü vardı, ailede akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde mikrosefali, düşük kulak, mikroretrognati, aksiyel hipotoni ve periferik spastisite (bacaklar makas pozisyonunda) görüldü. Organomegali yoktu, kas gücü ve kas tonusu zayıf, derin tendon refleksleri artmıştı. Aktif nöbeti olmayan hasta Levetiracetam, Fenobarbital kullanmakta idi.

Hastanın göz muayenesinde bilateral optik disk atrofi tespit edildi. Hastanın EKO'sunda küçük sekundum ASD, kranyal MR görüntülemesinde ileri derecede diffüz serebral ve serebellar kortikal atrofi, korpus kallozumda agenezi vardı. Tahlillerinde metabolik spesifik bir bulgusu yoktu, ürik asit değeri normaldi. Mitokondiyal hastalık ön tanısı ile yapılan klinik ekzom dizileme (CES) de *SUOX* geninde c.1084G>A p.(Gly362Ser) homozigot patojenik mutasyon saptanan hastaya sülfite oksidaz eksikliği tanısı konuldu.

SONUÇ

Yenidoğan ve infant döneminde mikrosefali, dirençli nöbetler ve gelişimsel gerilik durumlarında özellikle izole sülfite oksidaz eksikliği/molibden kofaktör eksikliği ayırıcı tanı da düşünülmelidir(3). İzole sülfite oksidaz eksikliğinde ürik asit normaldir, bununla karşılaştırıldığında molibden kofaktör eksikliğinde genellikle düşüktür (2).

KAYNAKÇA

- 1- Bindu, P. S., Nagappa, M., Bharath, R. D., & Taly, A. B. (2017). Isolated sulfite oxidase deficiency.
- 2- Mhanni, A. A., Greenberg, C. R., Spriggs, E. L., Agatep, R., Sisk, R. R., & Prasad, C. (2020). Isolated sulfite oxidase deficiency: a founder mutation. *Molecular Case Studies*, 6(6), a005900.
- 3- Hong, S. Y., & Lin, C. H. (2023). Epilepsy in sulfite oxidase deficiency and related disorders: insights from neuroimaging and genetics. *Epilepsy & Behavior*, 143, 109246.

AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ TİP 2A VE HOMOZİGOT *LDLR* GEN DELESYONU: VAKA SUNUMU

SEVGİ DOĞAN - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK METABOLİZMA ÜNİTESİ, ANKARA
HALİL İBRAHİM AYDIN - BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI, ÇOCUK METABOLİZMA BİRİMİ
MUSTAFA KILIÇ - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA

GİRİŞ

Ailevi hiperkolesterolemi (FH), serum kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yüksekliği ile karakterize bir kalıtsal metabolik hastalıktır. İki alt gruba ayrılır: Otozomal dominant (OD) geçiş, ailevi hiperkolesteroleminin en yaygın türüdür. Fredrickson sınıflandırmasında, ailevi hiperkolesterolemi olan hastalar, tip 2a, 2b ve 3 hiperlipidemilerde görülmüştür; ancak tip 2a en yaygın ailevi hiperkolesterolemi tipidir. Ailevi hiperkolesterolemi olan hastalarda serum LDL kolesterol seviyesinin yükselmesi, aterosklerotik hastalık riskinde artışa ve ardından erken ölüme neden olur (1). Ailevi hiperkolesteroleminin erken tespiti ve LDL kolesterol seviyesini düşürmek için tedavi, koroner arteriyel aterosklerozun ilerlemesini önlemede veya yavaşlatmada yardımcı olur. (2) Otozomal resesif geçiş homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoFH) hastalarının %90'dan fazlasında LDL reseptörü genindeki her iki alelde de fonksiyon kaybı mutasyonları bulunmaktadır (2). Bu mutasyonlar LDL kolesterol seviyelerini önemli ölçüde yükselterek (500 mg/dL'nin üzerinde) adolesan döneminde kardiyovasküler hastalık (KVH) özellikle koroner arter ve aort kapak hastalığı gelişimi ve tedavi edilmezse 20'li yaşlarda ölümle sonuçlanır (2).

VAKA SUNUMU

Altı yaşında erkek hasta hiperlipidemi nedeni ile tarafımıza başvurdu. Aile taramasında üç yaşından beri hiperlipidemisi olan hastanın; anne ve baba arasında kuzen evliliği olduğu, dedenin 23 yaşında miyokard infarktüsü nedeni ile vefat ettiği öğrenildi. Anne hiperlipidemi tanısı ile 20 mg Rosuvastatin tedavisi almaktaydı. Fizik muayenesinde kornea çevresinde, el parmak yüzeyinde, dirseklerde kolesterol plakları gözlemlendi. Diğer sistem bulguları normaldi. Hastanın başvurusunda LDL 890 mg/dl, total kolesterol 943 mg/dl, HDL 28 mg/dl, trigliserid 172 mg/dl, VLDL 34 mg/dl, homosistein 9,3 mg/dl, lipoprotein (a) 319 mg/dl olarak ölçüldü. Hastanın lipid elektroforezinde beta bandı 81,6 (38-69) yüksekti. Karaciğer-

böbrek-tiroid fonksiyon testleri ve kan sayımı normaldi. Abdomen ultrasonda grade 2 hepatosteatoz gözlemlendi. Hastaya 5 mg Atorvastatin, yağdan fakir diyet ve egzersiz önerileri verildi. Hastanın takibinde LDL 690 mg/dl, total kolesterol 900 olması nedeni ile Atorvastatin tedavisi 10 mg'a çıkıldı, Ezetimib 10 mg eklendi. *LDL* gen dizi analizi normal olan hastanın *LDL* MLPA'da *LDLR* geni ekzon 11-12 homozigot duplikasyon saptandı. Anne ve babada ise heterozigot duplikasyon görüldü.

SONUÇ

Ailevi hiperlipidemi olgularında *LDL* değerinin çok yüksek olması, homozigot genetik değişikliği düşündürmektedir. Ailevi hiperkolesterolemi ile ilişkili genlerde (*LDL*, *APOB*, *PCSK9*) herhangi bir patojenik mutasyon saptanamayan vakalarda MLPA veya PCR ile delesyon/duplikasyon taraması yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Karanchi, H., & Wyne, K. (2018). Familial Hypercholesterolemia, Type 2A.
- 2- Ajufo, E., & Cuchel, M. (2016). Recent developments in gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. Current atherosclerosis reports, 18, 1-9.

Dismorfik bulgular ve obezite ile başvuran bir CDG olgusu: SLC10A7 eksikliği

**Fatma Müjgan Sönmez - Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bölümü
Emekli Öğretim Üyesi**

Asburce Olgac - Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü

Halil Tuna Akar - Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü

Selen Has Özhan - Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü

Hüsamettin Sargın - Ege Tıbbi Görüntüleme Merkezi

Tahir Ege Atık - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bölümü

Giriş: İskelet displazileri ; büyük eklem çıkıkları, skolyoz, kısalık ve değişen oranlarda yarık damak, kalp defektleri, zihinsel yetersizlik ve obezite ile karakterize genetik hastalıklar grubudur. SLC10A7 geni, iki safra asidi taşıyıcısı, bir steroid sülfat taşıyıcısı ve dört yetim taşıyıcı içeren Solute Carrier Ailesi SLC10'un bir üyesini kodlar. SLC10A7, plazma membranında bulunan transmembran bir taşıyıcıdır ve eksikliği ciddi iskelet displazisine ve amilogenezis imperfectaya yol açar.

Olgu: 10 yaş, 7 aylık erkek hasta; denge bozukluğu, dalgınlık ve uyuklama şikayetiyle başvurdu. Hastanın öyküsünden, şikayetlerinin 25 gün önce merdivenlerden düşme sonrası başladığı, dış merkezden serebellar ataksi tanısı ile IVIG tedavisi aldığı ancak tedaviden fayda görmediği öğrenildi. Hastanın gelişim basamakları yaşıtları ile uyumlu ve okul başarısı iyiydi. Anne ve babası kuzendi. Hastanın fizik incelemesinde belirgin obezite, amilogenezis imperfekta ve iskelet displazisi bulguları tespit edildi. Birinca basamak ve laboratuvar tetkiklerinde anlamlı patoloji tespit edilmeyen hastanın, Transferrin izoelektrik odaklama testinde belirgin pentasialotransferrin düşüklüğü mevcuttu. Hastanın, yapılan tüm egzom analizinde SLC10A7 geninde olası patojenik c.211C>T (p.Leu74Pro) değişikliği tespit edildi ve hasta SLC10A7 eksikliği tanısı aldı.

Sonuç: Obezite, amilogenezis imperfekta ve iskelet displazisi bulguları olan hastalarda bir CDG olan SLC10A7 eksikliğinin akılda bulundurulması, hastaların kısa zamanda tanı alması ve aileleri genetik danışmanlık verilmesi yönünden faydalı olacaktır.

Klasik Olmayan Bulgular ile Saptanan Sitrülinemi Vakalarının Klinik ve Moleküler Bulguları

Merve Bilen¹, Pelin Teke Kısa², Bahar Kulu³, Özge Kamer Karalar Pekuz⁴, Nuriye Ece Mintaş⁵, Nur Arslan⁵

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Giriş: Sitrülinemi tip 1, arjininosüksinat sentetaz enzim eksikliği sonucunda görülen, otozomal resesif geçişli bir üre döngüsü bozukluğudur. Rezidüel enzim aktivitesine bağlı olarak, klasik tip (yenidoğan döneminde bulgu veren), non klasik tip (geç bulgu veren), kadınlarda gebelik/postpartum dönemde ortaya çıkan tip ve asemptomatik tip olarak çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir. Neonatal tarama programı (NTP) ile bu hastalara erken dönemde tanı konulabilmektedir. Ülkemizde sitrülinemi NTP bulunmamaktadır ve tanı alan hastaların çoğunluğu klasik sitrülinemi tipidir. Bu çalışmanın amacı, klasik olmayan tip sitrülinemi tanılı hastaların tanı yaşı, klinik bulguları ve moleküler bulgularını incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Sitrülinemi tanısı biyokimyasal ve moleküler olarak konfirme edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klasik tipi düşündüren metabolik deompansasyon atakları, hiperamonemi veya nörolojik bulgusu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kliniğimizde sitrülinemi tanısı ile takip edilmekte olan on üç hastadan beşi (%38,4) klasik olmayan tip idi. Bu hastaların demografik, klinik ve genetik bulguları dosyalarından kaydedildi.

Bulgular: Klasik olmayan sitrülinemi hastalarından ikisi yenidoğan taraması ile yanidoğan döneminde tanı aldı. Hastaların üçü erkek idi. Tanı yaşı ortalama 21 ay (min-maks: 24 gün-15 yaş) idi. Hastaların üçünde akrabalık öyküsü var idi. Hastaların hiçbirinde protein aversiyon öyküsü yok idi. Hastaların ikisinde; brakisefali, seyrek saçlar, belirgin glabella, kaba yüz görünümü, burun kökü basıklığı, hipoplazik burun kanatları gibi dismorfik bulgular mevcuttu. Tanı anında tüm hastalarda amonyak değerleri normaldi (ortalama 37; min-maks: 19-59 µmol/L); plazma sitrülin düzeyleri hastaların üçünde yüksekti (ortalama 83; min-maks: 43-319 µmol/L). Takiplerindeki en yüksek sitrülin düzeyi ortalama 107 (min-maks: 43-476) µmol/L idi. Hastaların dördünde (%80) ASS1 geninde homozigot, birinde birleşik heterozigot varyant saptandı. En sık saptanan varyant c.1085G>T (p.Gly362Val), missense mutasyon idi (Tablo 1). Moleküler analiz sonuçları ACMG kriterlerine göre incelendi. Tüm allellerin %80'inde patojenik varyant, olgu 4'te etkinliği bilinmeyen varyant olarak sınıflandırıldı. Hastaların tümüne protein kısıtlı diyet tedavisi önerildi. Hastaların takiplerinde amonyak yüksekliği saptanmadı.

Tablo 1: Olguların demografik klinik, labaratuvar ve moleküler analizleri

Olgu	Aile	Tanı yaşı	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru nedeni	Amonyak (μmol/L)	Plazma Sitrülin Düzeyi (μmol/L)	ASS1 Gen
#1	1	21 ay	Erkek	Var	Dismorfik bulguları	22	319	c.1085G>T/ c.1085G>T
#2	1	11 yaş	Erkek	Var	Dismorfik bulguları	19	50	c.1085G>T/ c.1085G>T
#3	1	15 yaş	Erkek	Var	Aile taraması	37	43	c.1085G>T/ c.1085G>T
#4	2	35 gün	Kız	Yok	Neonatal tarama programı	46	83	c.533C>T/ c.535T>C
#5	3	24 gün	Kız	Yok	Neonatal tarama programı	59	217	c.1085G>T/ c.1085G>T

Sonuç: Bu çalışmada vakalarının çoğunda c.1085G>T (p.Gly362Val) varyantı saptanmıştır. Literatürde klasik olmayan bulgular ile başvuran bireylerin yaklaşık yarısında ASS1 geninde p.Trp179Arg, p.Val263Met veya p.Gly362Val varyantlar bulunmuştur. Genellikle patojenik

olarak sınıflandırılan bu varyantı taşıyan bireylerin çoğunluğunun beyaz ırk ve Türk kökenli olarak bildirilmiştir. Bir hastada rastlantısal olarak sitrülün yüksekliği saptandığında; ayrıntılı tetkik edilmeli ve mutlaka ileri moleküler analiz yapılmalıdır. Açılarnitin analizi yenidoğan tarama programına alındığında; tanı ve tedavi yönetimindeki karmaşıklıkları engellemek amacı ile ülkemizde geniş sayıda sitrülünemi vakalarını içeren klinik ve genetik bulgularını inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Zielonka M, Kölker S, Gleich F, Stützenberger N, Nagamani SCS, Gropman AL, Hoffmann GF, Garbade SF, Posset R; Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) and the European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) Consortia Study Group. Early prediction of phenotypic severity in Citrullinemia Type 1. Ann Clin Transl Neurol. 2019
2. Quinonez SC, Lee KN. Citrullinemia Type I. 2004 Jul 7 [updated 2022 Aug 18]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024
3. Chen HA, Hsu RH, Chang KL, Huang YC, Chiang YC, Lee NC, Hwu WL, Chiu PC, Chien YH. Asymptomatic ASS1 carriers with high blood citrulline levels. Mol Genet Genomic Med. 2022, Epub 2022

GEÇ TİP KRABBE HASTALIĞI'NDA İKİ DEKATLIK TANI YOLCULUĞU

Merve Bilen¹, Mehmet Kocabey², Pelin Teke Kısa¹, Ravza Nur Yıldırım², Didem Öz³, Nur Arslan¹

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ²Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ³Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Giriş: Krabbe hastalığı, otozomal resesif geçiş gösteren, demiyelinizan bir lizozomal depo hastalığıdır. Hastalık, 14. kromozomda bulunan *GALC* genindeki patojenik değişimlere bağlı olarak ortaya çıkan, galaktozilseramidaz enziminin eksikliği sonucunda meydana gelir. Krabbe hastalığı, semptomların görüldüğü yaş gruplarına göre, erken infantil, geç infantil, juvenil ve erişkin tip olarak alt tiplere ayrılmaktadır. En nadir saptanan erişkin başlangıçlı tipte, yavaş ilerleyen ataksi, serebellar bulgular, distoni, spastisite, motor ve duysal nöropati, psikiyatrik bulgular görülebilmektedir. Günümüzde hastalığın etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu posterde ilerleyici polinöropati ile takip edildiği sırada, aldığı tedavilere sekonder karaciğer yetmezliği gelişerek karaciğer transplantasyonu yapılan ve gönderilen tüm ekzom sekanslama analizi ile Krabbe hastalığı tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

Olgu sunumu: Hepatit B taşıyıcısı olan 35 yaşındaki erkek hasta; gövde, kol ve ayaklarında başlayan gezici ağrılar olması üzerine yapılan ilk EMG'sinde demiyelinizan sensorimotor polinöropati ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Daha sonraki EMG analizlerinde de benzer bulgular ilerleyici bir şekilde devam etmiştir. Hastanın kraniyal MR görüntülemesinde bilateral serebral hemisferlerde presantral girusda subkortikal beyaz cevherde T2A serilerde sinyal artımı alanları saptanmış, bir yıl sonra tekrarlanan görüntülemelerde bu bulgulara serebral atrofinin eşlik ettiği saptanmıştır. Hastanın takiplerinde sırasıyla; merdiven çıkmada ve sol kolunu kullanmada güçlük, konuşma bozukluğu, ilerleyici kas gücü kaybı şikayetleri ortaya çıkmış ve multipl skleroz, amniyotrofik lateral skleroz ön tanıları ile 15 yıl takip edilmiştir. Tedavide kortikosteroid, IVIG ve immunsupresif ajanlar kullanılmış ve tedavinin 10. yılında karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Hasta, yapılan moleküler inceleme (WES analizi) sonucunda *GALC* geninin 14. ekzonunda muhtemel patojenik, dur kodonu oluşturan, heterozigot c.1623G>A ile *GALC* geninin sekizinci ekzonunda muhtemel patojenik, heterozigot c.857G>A değişimleri saptanmış ve

ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflanmış ve hasta 56 yaşında Krabbe hastalığı tanısı almıştır.

Tartışma/Sonuç: Geç başlangıçlı Krabbe hastalığı nadir görülmekte ve farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, tanıda gecikmeye ve yanlış teşhislere neden olabilmektedir. Hastanın bu süreçte aldığı tedavilere bağlı yaşadığı komplikasyonlar, küratif tedavisi olmayan hastalıklarda da erken tanı koymanın önemini, farklı bir bakış açısıyla gözler önüne sermektedir.

Kaynaklar:

1. Sharp ME, Laule C, Nantel S, Mädler B, Aul RB, Yip S, Sirrs S. Stem cell transplantation for adult-onset krabbe disease: report of a case. JIMD Rep. 2013;10:57-9.
2. Jain M, De Jesus O. Krabbe Disease.. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
3. Bascou NA, Beltran-Quintero ML, Escolar ML. Pathogenic variants in *GALC* gene correlate with late onset krabbe disease and vision loss: case series and review of literature. Front Neurol. 2020;11:563724.
4. Mitsutake A, Matsukawa T, Iwata A, Ishiura H, Mitsui J, Mori H, Toya T, Honda A, Kurokawa M, Sakai N, Tsuji S, Toda T. Favorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in late-onset Krabbe disease. Brain Dev. 2023;45(7):408-412
5. Forbes E, Smith K, Petluru M, Nystrom J, Fridman V. Adult-onset Krabbe disease presenting as isolated sensorimotor demyelinating polyneuropathy: A case report. J Peripher Nerv Syst. 2022;27(4):320-324.

DUPLİKASYON ANALİZİ İLE TANI ALMIŞ NADİR BİR MENKES HASTA OLGUSU

Sibel Burçak Şahin Uyar¹, Tayfun Çinleti², Özge Kamer Karalar Pekuz³, Nuriye Ece Mintaş³, Berk Özyılmaz⁴, Nur Arslan³

1. İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları

2. İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik

3. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

4. İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Giriş

Menkes hastalığı; *ATP7A* genindeki mutasyonlara bağlı gelişen X' e bağlı kalıtılan multisistemik nörodejeneratif bir bakır metabolizması bozukluğudur. İnfantil dönemde başlayan nöroregresyon, nöbet, miyoklonik atımlar, büyüme geriliği, hipopigmente ve kolay kırılan saçlar, progresif hipotoni klinik bulguları arasındadır.

Olgu

3 yaş 11 aylık erkek hasta; kliniğimize ilk kez iki günlükken irritabilite ve kardeş ölüm öyküsü nedeniyle danışıldı. Hastanın ilk fizik muayenesi açık tenli görünüm dışında normaldi. Bakılan biyokimyasal testlerde bakır, seruloplazmin düşüklüğü belirgindi. Hastadan *ATP7A* ve *AP1S1* genetik dizi analizleri gönderildi. Postnatal 4. Ayda kaybedilen kardeşinde de bakır, seruloplazmin düzeyleri düşük olup *ATP7A* geninin dizi analizinde mutasyon saptanmadığı bildirildi. Hastada beşinci aydan itibaren miyoklonik atımlar ve nöroregresyon belirgindi. Kontrol beyin görüntülemesinde yaygın serebral ve sereballar atrofi saptandı. Elektroensefalografide frontotemporal bölgeden köken alan keskin dalga deşarjları mevcuttu. *ATP7A* gen dizi analizi normal olan hastada *ATP7A* geninin 7, 8, 9, 10, 11, ve 12. ekzonuna denk gelen prob sinyallerinde duplikasyon ile uyumlu artış tespit ettik. Klinik pratikte gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi için kullanılabilecek yöntemlerden daha sıklıkla multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemini kullanmaktayız. Delesyon/duplikasyon ile tanı alan hastaların oranı yaklaşık %20' dir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1413/>). Literatürde duplikasyon oranı ise %4-5' tir (PMID: 22074552). Menkes hastalığı tanısı alan vaka; şu an ikili antepileptik kullanmakta, trakeostomi ile izlenmekte ve fizik muayenesinde belirgin ödem, hipotoni, spastisite mevcuttur. Çocuk metabolizma bölümünde klinik takipleri devam etmektedir.

Sonuç

Menkes hastalığı, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalıkla ilgili ciddi şüphe varlığında literatürde bu hastalıkla ilgili duplikasyon oranı düşük olarak bildirilse de *ATP7A* geninde delesyon/duplikasyon moleküler genetik testleri yapılmalıdır.

Hamide Sevinç GENÇ¹, Tuğba GÜRSOY KOCA²

1 Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Denizli, Türkiye

2 Pamukkale Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Gaucher hastalığı (GH), beta-glukoserebrosidaz (GBA) aktivitesinin eksikliği nedeni ile doku makrofajlarının lizozomlarında glukozilseramid depolanmasıyla sonuçlanan, otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. Tanı prosedürleri arasında enzim aktivitesinin ölçümü, genetik testlerin yanı sıra biyobelirteçler olarak kitotriosidaz, lyso-Gb1 ve CCL18/PARC analizi yer alır.

Kitotirozidaz Gaucher hastalığı biyobelirteç ve tedavisinin izlemi için 20 yıldan daha uzun süredir kullanılmaktadır ancak % 5 oranında görülen CHIT1 geninde homozigot mutasyonlar nedeni ile yanlış negatif sonuçlanabilir. Burada, klinik ve genetik olarak Gaucher tanısı konulan, kitotirozidaz enzim aktivitesi yükselmemiş olgu sunuldu.

Olgu: Daha önce herhangi bir sağlık sorunu olmayan, boy ve kilosu 10. persantilde olan on yaş kız hastanın tekrarlayan karın ağrısı yakınması ile başvurusunda splenomegali (kot altında 5 cm, sert kıvamda) ve trombositopeni saptanmıştır. Kuzeninde de Gaucher Hastalığı tanısı olan çocukta ileri tetkikler yapılmıştır.

Tarih	22.11.2023	17.01.2024
Trombosit (K/uL)	110	124
Batın USG	Dalak yaşına göre büyük	Karaciğer: 137 mm (N<135 mm) Dalak: 148 x 58 mm (N<114 mm)
Beta-glukozidaz nmol/ml/saat (N>1.30)	1.20	1.04

Kitotirozidaz μmol/L/saat (N<290)	7.90	2.00
Lyso-GB1 ng/ml (N<14)	522.8	1125
Genetik GBA		c.1504C>T (p.R502C) Homozigot patojenik mutasyon
Genetik CHIT1		Mutasyon saptanmadı

Gaucher Hastalığı teşhisi koyduğumuz olguda en önemli biyobelirteçlerden kitotirozidaz 2 kez normal aralıkta gelmiş olup, CHIT1 geninde heterozigot, homozigot mutasyon ya da polimorfizm saptanamamıştır. Biyokimyasal kitotirozidaz enzim analizinin başka bir merkezde daha çalışılması ve genetik çalışmanın ayrıntılı yeniden analizi planlanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Gaucher Hastalığı tanı ve izleminde kullanılan biyobelirteçlerinden kitotirozidazın kılavuzluğundan yoksun olan olgumuza enzim düzeyi, tanı ve izlemde önemi giderek artan Lyso-GB1 biyobelirteci ve GBA genetik sonucu ile Gaucher Hastalığı tip 1 tanısı konulmuş, tedavisi başlanmıştır. Kitotirozidaz yanıtınlığının etyolojisinin bilinen nedenleri bulunamamış olup, başka nedenler açısından da araştırılmayı hakediyor gibi görünmektedir.

Suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz Eksikliği**Gülhan Karakaya Mollaⁱ, Cumali Alan¹, İbrahim Taşⁱⁱ**¹ Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Kliniği, Tekirdağ¹ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Kliniği, İstanbul

GİRİŞ: Beta-ketotiolaz (T2) ve suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz (SCOT) keton cisimlerinin yıkımında görev alan iki enzimdir. Ketoliz de görevli bu iki enzimin eksikliğinde erken çocuklukta açlık veya diğer katabolik süreçlerle tetiklenen ve tekrarlayan ketoasidoz atakları görülür. Ataklar arasında etkilenen hastalar genellikle asemptomatiktir ve normal gelişim ve büyümeye sahiptirler. Olguda 3 aylıkken ağır tekrarlayan ketoasidoz atakları ve çocuk yoğun bakımda ventilatör izlemleri olan SCOT eksikliği tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

OLGU: Aralarında birinci derecede akrabalık olan sağlıklı annenin 2. gebeliğinden 2. yaşayan çocuğu olarak 41. gebelik haftasında sezaryen ile 4080 gram doğan erkek bebek. Üç aylıkken solunum sıkıntısı asidoz nedeniyle acile başvuran hasta idrar keton cismi ile birlikte yüksek anyon açıklı metabolik asidoz nedeniyle çocuk yoğun bakıma yatırılmış. Bikarbonat tedavisine rağmen dirençli asidozu olan hasta entübe edilerek ventilatörde izlenmiş. Metabolik hastalık ön tansı ile tedavi başlanan hasta taburculuktan 1 gün sonra solunum sıkıntısı asidoz nedeniyle acile başvurup entübe edilerek çocuk yoğun bakımda izendi. Metabolik tetkiklerinde 3-hidroksibütirik asit 7422.1 mg/g kreatinin (<10) olan hastada ketoliz defekti ön planda düşünüldü. Tüm ekzom dizi analizinde *OXCT1* geninde homozigot mutasyonunu olan hastaya SCOT eksikliği tanısı konuldu.

SONUÇ: Bebeklik döneminde solunum sıkıntısı ve yüksek anyon açıklı ketoasidoz atakları olan hastalarda ketoliz defekti akla gelmelidir. Ketoasidoz ataklarının önlenmesi ve etkili yönetimi SCOT eksikliği olan hastalarda çok önemlidir.

PS155
FENİLKETONÜRİ VE KİSTİK FİBROZİS İLE KOMORBİDİTE BİR OLGU
SUNUMU

TUĞBA ULUDAĞ - HACETTEPE İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK HASTANESİ
NUR ARZU BAYRAKTAR - HACETTEPE İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK
HASTANESİ
AYŞEGÜL TOKATLI - HACETTEPE İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK
HASTANESİ

GİRİŞ

Fenilketonüri (FKÜ) ve kistik fibrozis (KF) otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal metabolik hastalıklardır. Bu iki hastalığın aynı kişide bulunma olasılığı 1/8.000.000 olarak bildirilmiştir. Literatürde yalnızca iki benzer vaka bulunmuştur. Her iki hastalıkta da tedavinin temelini diyet oluşturmaktadır.

OLGU

Hastanemize getirilen 12 yaşında kız hastanın 26 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 2. yaşıyan ve 41. haftada 3300 gr olarak doğduğu; anne baba arasında 1. derece akrabalık olduğu (teyze çocukları) ve kardeş ölüm öyküsü bulunduğu öğrenildi. Yenidoğan tarama programında kan fenilalanin değeri (FAD) 4,41 mg/dl bulunarak “hiperfenilalaninemi” (HFA) tanısı aldığı, serbest diyet ile beslendiği, 13 aylıkken FAD 11,7 mg/dl olarak saptanınca fenilalanininden kısıtlı diyetle başlandığı; altı aylık olduğunda marasmik yüz görünümü, pretibial ödem geliştiği, terde klor konsantrasyonunun >60meq/lit olduğu, N1303k/N1303k mutasyonu ile kistik fibrozis tanısı kesinleştiği, pankreatik enzim başlandığı, serbest proteinli diyet ile birlikte BH4 tedavisine geçildiği, izlemde FA değerleri yüksek seyredince BH4 kesilerek fenilalanininden kısıtlı diyetle tekrar başlandığı, ailenin isteği ile hastanemize başvurduğu bildirildi.

Çocuk Göğüs Hastalıkları bölümünce izleme alınan hastanın KF için önerilen önerdiği tedavi planı Tablo 1.’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastanın Kistik Fibroze yönelik tedavi planı

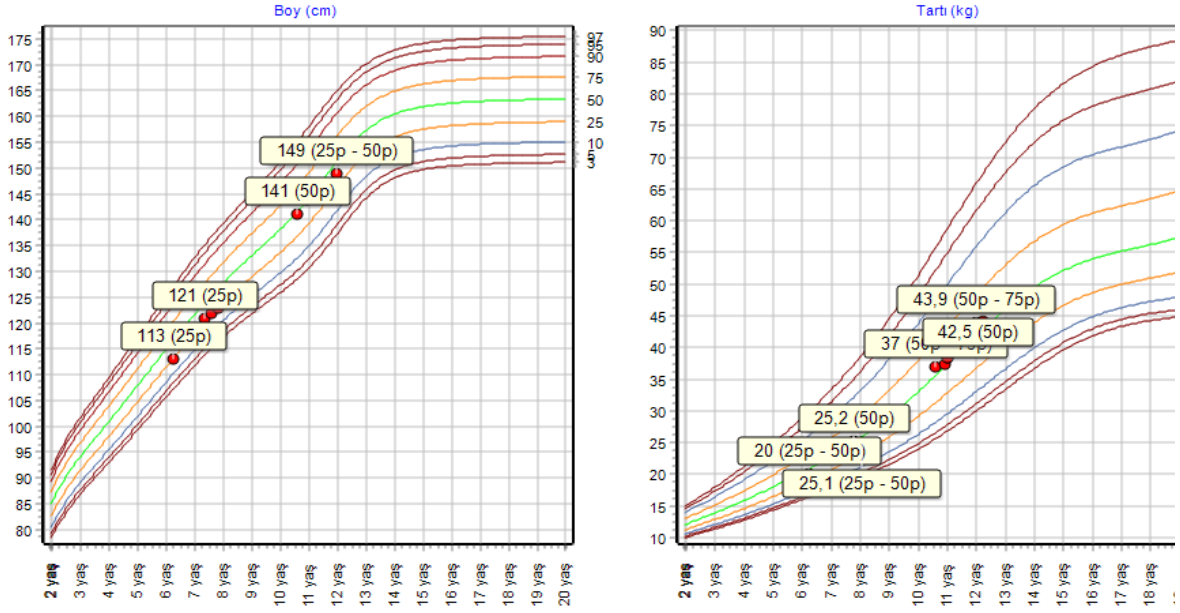
Tedavi	Sıklık	Doz	Açıklama
Pankreon/Kreon (her yemekte)	16 adet/gün	10000	3800 U/kg/gün
Multivitamin	2	1	DEKAS+
Antibiyotik	2	1	Funid
Bronkodilatör	2x2	1	Flixotide+ LH Ventolin
Pulmozym	1	1	
Tuz	yemeklerle	1	
Ursofalk	1	1	

Çocuk Metabolizma Hastalıkları bölümünce izlenen hastanın FKÜ için önerilen tedavi planı Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastanın fenilketonüriye yönelik tedavi planı ve ölçüm sonuçları

Tarih	FA düzeyi (mg/dl)	Vücut Ağırlığı (kg)	Persentil	Boy (cm)	Persentil	Önerilen FA miktarı	Önerilen protein miktarı	Önerilen Enerji miktarı (kkal/gün)
24.11.17	7,97	20,0	25-50 p	113	25 p	30 mg/kg/g	2,0 g/kg/g	1700
22.03.18	15,24	20,6	25-50 p	115	25 p	(ilk 3 gün)10 30	2,0	1700
19.07.18	6,38	22,4	25-50 p	116	10-25 p	20	2,0	1700
25.10.18	11,01	22,2	25-50 p	119	10-25 p	700 mg/gün	2,5	1800
28.03.19	7,35	24,0	50-75 p	122	25-50 p	650	2,5	1850
20.06.19	7,51	25,2	50-75 p	123	25 p	600	2,5	1850
19.09.19	5,11	25,1	25-50 p	125	25 p	600	2,5	1950
30.01.20	10,18	26,0	25-50 p	126	10-25 p	600	2,5	1950
12.11.20	2,93	28,5	25-50 p	131	25-50 p	600	2,5	1950
31.05.21	2,51	32,5	50-75 p	135	25-50 p	600	2,5	1950
04.11.21	9,33	33,4	50 p	138	50 p	600	50 g/gün	2250
07.04.22	2,51	37,0	50-75 p	141	50 p	600	50	2250
08.09.22	6,53	37,7	50 p	145	50 p	600	50	2250
23.02.23	8,35	38,0	50 p	146	50 p	550	55	2300
24.08.23	6,91	42,5	50 p	152	50 p	500	40	2250
25.12.23	7,45	41,9	25-50 p	153	25-50 p	450	40	2400

“Mild” FKÜ olarak değerlendirilen, gelişimi normal olan hastaya diyetisyen tarafından diyet eğitimi tekrarlanmış, beslenmenin önemi vurgulanmış, hasta ve ailesi diyetle uyum konusunda uyarılmıştır. Steatore nedeni ile enerjinin yetersiz olduğu, endojen yıkım nedeni ile kan FA düzeyinin yükseldiği düşünülerek yeterli enerji alımı sağlanmaya gayret edilmiştir.



Resim 1.: Hastanın büyüme izlem çizelgesi

SONUÇ

İki nadir hastalığın birlikte görülme olasılığı çok düşük olduğu halde dünyada çok nadir olan bu duruma ülkemizde görece sık rastlanmaktadır. Bunun nedeni bu vakada olduğu gibi akraba evliliklerinin ülkemizde oldukça yaygın görülmesidir. 2018 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA)'nda akraba evlilikleri sıklığı %23,5 olarak bildirilmiştir. Olgumuzda KF ile ilişkili olan malabsorbsiyonun tanısız plazma fenilalanin konsantrasyonunun daha düşük olmasına yol açmış olması mümkündür. Her iki hastalık için ayrı diyet önerileri dikkate alınmalıdır. Fenilketonüride doğal protein kısıtlaması yapılırken KF'de enerjinin %120-130 artırılması gerekmektedir. Ömür boyu uygulanacak kısıtlı diyet KF tedavisine yönelik yüksek kalori alımını engelleyebilir. Hastaların kısıtlı doğal protein alımları yüksek enerjili diyet ile desteklenmelidir. Bu nedenle bu hastalar multidisipliner bir ekip tarafından daha sık takip edilip uygun diyet modifikasyonları sağlanmalıdır.

Fenilketonüri ve Hiperfenilalaninemili Çocuklarda Fenilalanin Kısıtlı Diyet ile Tetrahidrobiopterin'in Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Uz. Dr. Mehtap KAĞNICI Prof. Dr. Sema Kalkan Uçar Prof. Dr. Eser Sözmen Prof. Dr. Mahmut ÇOKER

Giriş ve Amaç:

Hiperfenilalaninemiler, fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliği veya tetrahidrobiopterinin üretim veya döngüsündeki bozukluk sonucu ortaya çıkan heterojen bir grup hastalık olup klasik fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz enziminin tama yakın eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli, doğumsal metabolik bozukluktur. Hastalığın patogenezinde oksidatif stres önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda fenilketonüri tedavisinde kullanılan tetrahidrobiopterinin in vivo ve vitro antioksidan etkileri tanımlanmıştır.

Bu çalışmada fenilketonüri ve hiperfenilalaninemili olgularda fenilalanin kısıtlı diyet ile tetrahidrobiopterin'in oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışma; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma – Beslenme Bilim Dalı'nda takip edilen toplam 40 fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi tanılı hasta üzerinde gerçekleştirildi. Tetrahidrobiopterin'e yanıtı ve tedavi başlanan 16 olgu birinci grubu oluştururken, tetrahidrobiopterin'e yanıtı ve diyet ile takip edilen 10 olgu ikinci grubu ve tetrahidrobiopterine yanıtı ve diyet ile takip edilen 14 olgu üçüncü grubu oluşturdu. Olgularda tetrahidrobiopterin ve diyet'in oluşturduğu antioksidan etkilerin değerlendirilmesi için tüm olguların, tetrahidrobiopterin yükleme testi öncesinde ve çalışmanın 6. ayında plazma ve serumda oksidatif stres parametre düzeyleri ölçüldü ve değerlendirildi.

Sonuçlar:

14 hastada hiperfenilalaninemi, 13 hastada hafif fenilketonüri ve 13 hastada ise klasik fenilketonüri tanısı mevcuttu. Gruplar arasında anlamlı kilo, boy ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru farkı saptanmadı. Tetrahidrobiopterin yanıt yüzdesinin birinci grupta üçüncü gruba, ikinci grupta üçüncü gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. 6. ay fenilalanin toleransı açısından gruplar incelendiğinde birinci gruptaki değerlerin ikinci ve üçüncü, ikinci gruptaki değerlerin üçüncü gruba göre anlamlı ölçüde yüksek

olduğu izlendi. Grupların bazal oksidatif stres parametreleri açısından değerlendirilmesi sonucunda, malondialdehit-bazal tiyobarbitürik asit reaktif türleri değerinin birinci grupta ikinci ve üçüncü gruba, stimüle tiyobarbitürik asit reaktif türleri değerinin birinci grupta üçüncü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Grupların 6. ay oksidatif stres parametreleri açısından değerlendirilmesi sonucunda, paraoksonaz aril esteraz ve arjinin değerlerinin birinci grupta üçüncü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu. Birinci grupta bazal ölçüme göre 6. ayda malondialdehit-bazal tiyobarbitürik asit reaktif türleri değerinde anlamlı bir düşme, paraoksonaz, paraoksonaz aril esteraz ve nitrit/nitrat değerlerinde anlamlı artış saptandı. İkinci grupta bazal ölçüme göre 6. ayda malondialdehit-bazal tiyobarbitürik asit reaktif türleri değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş izlendi. Üçüncü grupta bazal ölçüme göre 6. ayda malondialdehit-bazal tiyobarbitürik asit reaktif türleri ve stimüle tiyobarbitürik asit reaktif türleri değerlerinde anlamlı artış, paraoksonaz, paraoksonaz aril esteraz ve asimetrik dimetilarjinin düzeylerinde anlamlı düşüş saptandı.

Yorum:

Tetrahidrobiopterin'in oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde, oksidatif sürecin fenilalanin düzeylerinden pozitif olarak etkilendiği izlenmekte olup, tetrahidrobiopterin kullanan grupta 6 aylık tedavi sonrasında oksidatif parametrelerde düzelme sağlanırken, diyet gruplarında oksidatif sürecin devam ettiği görülmektedir. Çalışma sonucunda tetrahidrobiopterinin diyetle göre oksidatif stres'ten koruyucu etkisi gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres, tetrahidrobiopterin, hiperfenilalaninemi, fenilketonüri

ALTI YAŞ VE ÜZERİNDEKİ GLUTARİK ASİDÜRİ TANILI HASTALARDA BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuğçe Kartal¹, Süleyman Gönkek¹, Sema Uzunoğlu¹, Fatmanur Yavuz Alashqar¹, Ebru Çiçek Türköz¹, Nazmiye Tüzel Gündüz¹, Ezgi Burgaç¹, Fatma Derya Bulut¹, Deniz Kor¹, Halise Neslihan Önenli Mungan¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Adana.

Giriş: Glutarik asidüri tip-1 (GA1), glutaryl KoA dehidrogenaz aktivitesinin eksikliğine bağlı ortaya çıkan, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Yenidoğan tarama programıyla erken tanının, lizinden sınırlı diyet tedavisi, karnitin desteği ve katabolik süreçlerde yoğunlaştırılmış acil tedavinin kombinasyonunun nörolojik sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmektedir. Sitritial hasara karşı hassas dönemden (6 yaş) sonra, diyet tedavisindeki sınırlamalar esnetilebilse de konuyla ilgili veriler sınırlıdır. Bu noktadan hareketle, 6 yaş ve üzeri GA1'li hastalarımızın beslenme durumlarını değerlendirebilmeyi amaçladık.

Materyal-Metot: Çukurova Üniversitesi, Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı'nda GA1 tanısıyla takip edilen 10 hastanın sosyodemografik verileri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri ve besin tüketim kayıtları değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalamaları $9,45 \pm 3,24$ yıl olan hastaların %50'si erkekti. Hastaların ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) SDS değeri $-1,69 \pm 2,56$ olarak hesaplandı. Olgularımızdan yalnızca biri gastrostomi tüpü aracılığıyla besleniyordu. Hastaların tamamında ortalama enerji alımının yetersiz olduğunu görüldü ($1057,78 \pm 98,37$ kcal/gün). Makro-besin ögesi alımları değerlendirildiğinde; enerji alımının %55,77 $\pm$ 7,31'inin karbohidratlardan, %12,22 $\pm$ 3,41'inin proteinlerden ve %32 $\pm$ 6,53'ünün yağlardan sağlandığı görüldü. Sadece 1 hastada lif alımı yeterliydi. Mikro-besin tüketimleri incelendiğinde, bir olguda A ve C vitamini ve 6 olguda B-12 vitamininin yetersiz olduğu saptandı. Hastaların %60'ında kalsiyum, %40'ında demir ve çinko alımının az olduğu fark edildi.

Tartışma-Sonuç: Altı yaş sonrasında GA1'li hastalarda nörolojik sekeller neden olan ataklar azalsa da, lizin açısından zengin yiyeceklerden kaçınarak kontrollü protein alımı ve beraberinde normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak oranda enerji alımı esansiyeldir. Ancak, kas güçsüzlüğü ve yutma disfonksiyonu gibi problemler çoğunlukla bu hastaların yetersiz beslenmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda da hastalarımızın hem enerji hem de mikro-besin ögesi alımlarının yetersiz olduğu görüldü. Özgün tedavisi olmayan bu hastalıkta 6 yaş sonrasında da prognozu daha iyi hale getirmek için beslenme tüpleri, kıvam arttırıcılar,



enerjisi arttırılmış gıdalar ve enerji takviyeleri kullanılması gündeme gelmektedir. Biz de olgularımızı 6 yaş sonrasında da GA1 tanılı hastaların diyet tedavisinin önemine dikkat çekmek için sunduk.

Anahtar kelimeler: Glutarik Asidüri Tip 1, diyet tedavisi, lizinden sınırlı diyet

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

KETOLİZ DEFEKTİNDE BESLENME YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

**Süleyman Gönkek¹, Fatmanur Yavuz Alashqar¹, Sema Uzunoğlu¹, Tuğçe Kartal¹,
Ebru Çiçek Türköz¹, Nazmiye Tüzel Gündüz¹, Ezgi Burgaç¹, Fatma Derya Bulut¹,
Deniz Kor¹, Halise Neslihan Önenli Mungan¹**

¹Çukurova Üniversitesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Adana

Giriş ve Amaç: Keton cisimlerinin yıkım defektleri, suksinil KoA:3 oksoasit KoA transferaz ve asetoasetil KoA thiolaz-beta ketotiolaz eksikliği, monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1) eksiklikleri sonucu oluşmaktadır. Ketoliz defektlerinde erken çocuklukta açlık ve diğer katabolik süreçlerle tetiklenen tekrarlayan ve organik asidemileri taklit eden ketoasidoz atakları görülmektedir. Hastaların erken tanı alması katabolik süreçlerde alınacak önlemler ile morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Bu nedenle klinik beslenme desteği özgün tedavisi olmayan bu hastalıkta önem taşımaktadır.

Olgu Sunumu: Hipoglisemi, ketoasidoz nedeni ile başvuran hastanın öyküsünde, bilateral işitme kaybı, 15-20 gündür devam eden şiddetli kusma, kabızlık ve tekrarlayan hipoglisemi atakları mevcuttu. Tetkiklerinde organik asidemi benzeri ketoasidoz tablosu olan, amonyak yüksekliği saptanmayan hastanın, toklukta da devam eden ısrarlı ketozisi idrar organik analizinde tiglil glisin ile beraber ciddi keton cisimleri artışı olması üzerine keton yıkım bozukluğu düşünülerek gönderilen *ACAD1* ve *OXCT* genlerinde mutasyon saptanmadı. Tüm ekzom sekanslamada *SLC16A1* geninde homozigot patojenik varyant tespit edilerek MCT1 eksikliği tanısı aldı. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 14,75 kg (-3,69 SDS), boy uzunluğu: 125 cm (0,41 SDS) ve VKİ: 9,44 kg/m² (-8,52 SDS) idi. Yatış yapılarak hastaya yağdan fakir (enerjinin %25'i) ve karbonhidrattan zengin (enerjinin % 60'ı) beslenme tedavisi düzenlendi. Katabolik süreci önlemek amacıyla sık aralıklı beslenme planlandı. Ayrıca tekrarlayan hipoglisemi ataklarını önlemek için 6 saat aralıklarla yavaş salımlı karbonhidrat desteği verildi. Hastanın takiplerinde hiç atağı olmadı.

Tartışma ve Sonuç: MCT1 proteini, keton cisimlerinin hücre zarından difüzyon ile geçmesini sağlar. *SLC16A1* genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan MCT1 eksikliğinde özellikle katabolik süreçlerde ketotik hipoglisemi görülür. Metabolik atakların önlenmesinde uzun süreli açlığın engellenmesi, özellikle travma, cerrahi, enfeksiyon vb. durumlarda sık/yüksek karbonhidrat ve düşük yağ içeren bir diyetle beslenme ve oral alım yetersizliğinde parenteral yoldan %10 glukoz desteği önerilmektedir. Biz de hastamızı diğer metabolik hastalıklarda olduğu gibi, ketoliz defektlerinde de diyetin önemine dikkat çekmek amacıyla sunduk.



Anahtar Kelimeler: Ketoliz defekti, diyet tedavisi, hipoglisemi

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Glikojen Depo Hastalığı tip Ib ve homozigot *SNX14* gen defekti birlikteliği

İlknur Sürücü Kara - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Merve Koç Yekedüz - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Hatice Mutlu - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı /Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Engin Köse - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı/Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Fatma Tuba Eminoğlu - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı/Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Glikojen Depo Hastalığı tip Ib (GDH-1b), *SLC37A4* genindeki defektten kaynaklanır. Klinik olarak kısa süreli açlıkla direngen hipoglisemi, hepatomegali, renal tutulum, nötropeni, inflamatuvar barsak hastalığı gözlenir. Burada, GDH -1b tanısı aldıktan sonra bu hastalığın klinik bulguları ile örtüşmeyen dismorfik bulgular, hipotoni, gelişme geriliği ve tekrarlayan ağır akciğer enfeksiyon bulguları sergileyen ve *SNX14* geninde patolojik varyant saptanan bir olgu sunduk.

Olgu

Yenidoğan döneminde dirençli hipoglisemi nedeni ile yapılan incelemelerde *SLC37A4* geninde: c.1042_1043delCT(p.L348Vfs*53) homozigot patojenik varyantı saptanan ve GDH 1-b tanısı alan 2,5 aylık erkek olgu hışıltılı-hızlı soluma şikayetiyle acile başvurdu. Yenidoğan döneminden itibaren sık aralıklarla laktoz ve fruktoz kısıtlı beslenmekte ve GCSF tedavisi almaktaydı. Hasta bronkopnomoni tanısı ve karbondioksit retansiyonu nedeniyle yoğun bakım ünitemize yatırıldı ve entübe edildi. Takipleri sırasında iki-üç hafta aralıklarla solunum sıkıntısı, karbondioksit retansiyonu ve bronkopnömoni tanıları ile yatırılan ve entübasyon ihtiyacı olan hastanın akciğer tomografisi ve bronkoskopisi bronkomalazi ile uyumluydu. Prenatal-natal öyküsünde özellik yoktu. Ebeveynler ikinci derece akrabaydı, bir ablası GDH-1b tanılıydı. Fizik muayenede antevort burun delikleri, dismorfik yüz görünümü, santral hipotonisitesi mevcut idi, karaciğer kot altı 3-4 cm palpabl idi. Hipotonisite ve dismorfik bulgular nedeniyle hastaya tüm ekzom analizi yapıldı, *SNX14* geninde homozigot c.897_904del patojenik varyantı saptandı. Hasta şu an 1,5 yaşında destekle oturuyor, nazogastrik sonda ile besleniyor, tüm alanlarda gelişimsel gecikmesi var, işitme cihazı takılı ve GDH-1b için uygun tedaviler ile takip edilmektedir.

Tartışma sonuç

SNX14'ün lizozomların önemli bir bileşeni olan fosfatidil-inositol (3,5) P2 ile ilişkili olduğu, lizozom-otofagozom fonksiyon bozukluğuna yol açarak ataksi, nöromotor gecikme, gelişimsel gecikme, işitme kaybı, hipotoni gibi lizozomal depo hastalığına benzer fenotip gösterdiği bildirilmektedir. Hastamızın glikojen depo tip 1b klinik bulgularıyla açıklanamayan hipotonisite, işitme kaybı, nöromotor ve gelişimsel gecikmesini, tekrarlayan bronkopnömoni atakları ve dismorfik bulgularını SNX14 genindeki homozigot c.897_904del patojenik varyantı açıklamaktadır. Bu genin kodladığı proteinin akciğerlerde de fonksiyon gösterdiği bilinmektedir. Ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda tespit edilen genetik hastalık ile açıklanamayan klinik bulguların varlığında aynı hastada ikinci bir başka genetik hastalığın da olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Akizu N, Cantagrel V, Zaki MS, et al. Biallelic mutations in SNX14 cause a syndromic form of cerebellar atrophy and lysosome-autophagosome dysfunction. *Nat Genet.* 2015;47(5):528-534.
- 2- Bryant D, Liu Y, Datta S, et al. SNX14 mutations affect endoplasmic reticulum-associated neutral lipid metabolism in autosomal recessive spinocerebellar ataxia 20. *Hum Mol Genet.* 2018;27(11):1927-1940.

KARACİĞER TUTULUMU OLAN GLİKOJEN DEPO HASTALARINDA SERUM FGF21 DÜZEYLERİNİN METABOLİK KONTROLLE İLİŞKİSİ

Abdullah Bozkurt¹, Esra Kara², Fatmanur Yavuz Alashqar³, Gülçin Dağlıoğlu⁴, Nazmiye Tüzel Gündüz³, Ezgi Burgaç³, İrem Kaplan³, Fatma Derya Bulut³, Hülya Binokay⁵, Neslihan Önenli Mungan³, Deniz Kor³

¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çukurova Üniversitesi, Adana

² Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep

³ Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Çukurova Üniversitesi, Adana,

⁴ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi, Adana

⁵ Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi, Adana

GİRİŞ: Glikojen depo hastalıkları (GDH), glikojen metabolizmasını etkileyen enzimlerdeki eksiklikler sonucu ortaya çıkan kalıtsal metabolik hastalıklardır. GDH'nin karaciğer, kas ve sistemik tutulum gösteren tipleri mevcuttur. Hipoglisemi önemli bir metabolik bulgusudur. Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF21), lipid, glikoz ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynayan önemli bir peptid hormondur. FGF21, çeşitli organ ve dokulardan salınabilse de çoğunlukla karaciğer tarafından üretilir. Açlıkta karaciğerde, aşırı beslenmede pankreasta, egzersiz sırasında kasta ve soğuğa maruz kalmada kahverengi yağ dokusunda FGF21 salınımı artabilir. Biz bu çalışmada, karaciğer tutulumuyla giden ve enerji metabolizmasını etkileyen GDH'lerde FGF21 düzeylerini ölçerek, FGF21'nin metabolik kontrolünün değerlendirmesi ve takibinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olmadığını incelemek istedik.

YÖNTEM: ÇÜTF Çocuk Metabolizma BD'da takipli 50 GDH tanılı hastanın FGF21 düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: Elli karaciğer tutulumu olan GDH hastasının 24'ü kadındı. GDH tip dağılımı; tip Ia 10(%20), Ib 2(%%4), III 16(%32), VI 3(%6), IXa 8(%16), IXb 4(%8), IXc 7(%14) şeklinde olan hastaların güncel yaşları 142,16±76,9(23-360) ay idi. FGF21'in sağlıklı bireyler için bildirilen medyan değeri 100-200pg/ml arasındadır. Çalışmamızda hastaların ortalama FGF21 düzeyi 318.3±126,9(148,52-647,44)pq/ml idi ve FGF21 düzeylerinin akut yağlı karaciğer ve hepatosteatozu olan hastalarinkine benzer olduğu görüldü. GDH tiplerine göre bakıldığında tip IXc'de FGF21 düzeyleri diğer tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (450,02±143,4;302,31±116,7)(p<0,05). VKİ hipoglisemi, karaciğer fonksiyonları ve lipit profili ile FGF21 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

SONUÇ: FGF21'in insanlarda oldukça değişken seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki FGF21 seviyelerinin, açlıkta yüksek ve beslenme sırasında düşük olduğu bir sirkadiyen ritim gösterdiği rapor edilmiştir. Dolaşımdaki FGF21 seviyelerinin VKİ'den bağımsız en güçlü belirleyicisinin karaciğer yağ içeriği olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Çalışmamızda GDH'larda ölçülen FGF21 düzeylerinin literatürde akut yağlı karaciğer ve hepatosteatozu olan hastalarinkine benzer olduğu görüldü. Ayrıca IXC literatürde ilerleyici karaciğer sirozu gelişimine neden olan daha ağır fenotip olarak bildirilmiş olup bu hastalarda FGF21 düzeyinin yüksek saptanmış olması ağır fenotipli hastaların belirlenmesinde FGF21'in bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Glikojen depo hastalıkları, FGF21, Metabolik kontrol

FENİLKETONÜRİLİ HASTALARDA AİLELERİN BESİN ETİKETİ OKUMA BİLGİSİNİN KAN FENİLALANİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ebru Çiçek Türköz¹, Tuğçe Kartal¹, Sema Uzunoğlu¹, Fatmanur Yavuz Alashqar¹, Süleyman Gönkek¹, Nazmiye Tüzel Gündüz¹, Ezgi Burgaç¹, Fatma Derya Bulut¹, Deniz Kor¹, Halise Neslihan Önenli Mungan¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Adana

Giriş-Amaç: Fenilketonüri (FKÜ), fenilalanin hidroksilaz enzim eksikliğinin neden olduğu, kanda fenilalaninin (FA) artışının yol açtığı nörolojik bulgularla seyreden ve en sık görülen kalıtsal metabolik hastalıktır. Doğal protein/FA alımının sınırlandırılması ve FA içermeyen aminoasit karışımının diyetle eklenmesi tedavinin temel taşıdır. Paketli gıda etiketlerindeki 100g/100mL başına $\leq 0,5$ g protein miktarı ihmal edilebilir olduğundan bu besinler serbest olarak tüketilebilmektedir. Ancak, ambalajlı gıdaların çoğunun FA açısından zengin katkı maddeleri içerdiği göz ardı edilebilmektedir. Diyetle uyum prognozun en önemli belirleyicisi olduğu için, çalışmamızda ailelerin besin etiketi okuma bilgisi ile bunun kan fenilalanin düzeylerine etkisi değerlendirildi.

Gereç-Yöntem: Çukurova Üniversitesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda takipli 70 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, alışveriş alışkanlıkları ve ailelerin etiket okuma bilgisi sorgulandı. Etiket okuma bilgisiyle hastaların son ve 1 yıllık ortalama FA düzeylerinin ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Güncel yaş ortalamaları $9,24 \pm 6,22$ yıl olan hastaların %45,7'si erkek, %54,3'ü kadındı. Son 1 yıllık ortalama kan FA düzeyinin hastaların %4,3'ünde düşük, %48,6'sında normal aralıkta ve %47,1'inde yüksek olduğu görüldü. Ailelerin 9 soruluk besin etiketi okuma bilgisi değerlendirme anketindeki ortalama doğru cevap sayısı 5,4 (%60,2) idi. Son ve 1 yıllık ortalama kan FA düzeyi normal aralıkta olan hastaların ailelerinde besin etiketi okuma bilgisinin daha yüksek ve gıda alışverişine çocukla birlikte gitme endişesinin daha düşük olduğu bulundu ($p < 0,05$). Birden fazla FKÜ'lü çocuğu olan ailelerde de besin etiketi okuma anketindeki doğru cevap sayısının daha fazlaydı ($p < 0,05$).

Tartışma-Sonuç: Fenilketonüride yanlış/yetersiz bilgi nedeniyle bilinçsizce tüketilen paketli gıdaların kan FA düzeylerini olumsuz etkileyebileceği iyi tanımlanmış bir durumdur. Bu nedenle, market alışverişi/paketli gıda tüketimi birçok FKÜ'lü hasta ve ailelerinin çözüm gerektiren önemli bir sorundur. Süreğen hale geldiğinde daha ciddi boyutlara ulaşabilen ve



direkt kan fenilalanin düzeyini dolayısıyla prognozu etkileyen bu durum, çalışmamızda da besin etiketi okuma anketi sonuçlarıyla bir kez daha gösterilmiştir. Bu nedenle eğitimlerin artırılması/tekrarlanması ve serbest marka/ürün listeleri hazırlanarak hasta, aileler ve hasta dernekleriyle paylaşılması kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, diyet, besin etiketi okuma

© 2024 Tüm hakları saklıdır.

GALAKTOZEMİLİ ÇOCUK VE ERGENLERDE HASTALIK, DİYET YÖNETİMİ VE BESİN ETİKETİ OKUMA BİLGİSİNİN BESLENME DURUMU VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Sema Uzunoğlu¹, Ayşe Ünlü², Ebru Çiçek Türköz¹, Tuğçe Kartal¹, Fatmanur Yavuz Alashqar¹, Süleyman Gönke¹, Nazmiye Tüzel Gündüz¹, Ezgi Burgaç¹, Fatma Derya Bulut¹, Deniz Kor¹, Halise Neslihan Önenli Mungan¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, Adana.

²Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik BD, Gaziantep.

Giriş-Amaç: Galaktozemi, galaktoz metabolizmasındaki 4 farklı enzimin eksikliğinden kaynaklanan bir kalıtsal metabolik hastalıktır. GALT-1 eksikliği klasik galaktozemiye neden olmaktadır. Bilinen tek tedavisinin galaktoz kısıtlaması olduğu bu hastalıkta, ülkemizde konuyla ilgili uzlaşma olmadığı için hastalar ve aileleri serbest/yasak gıdalar konusunda çelişki yaşamaktadır. Bu nedenle, ailelerin hastalık-besin etiketi okuma konusundaki bilgi düzeylerinin artmasıyla çocukların beslenme durumlarının iyileşebileceği ve yaşam kalitelerinin artabileceği düşünülmektedir.

Materyal-Metot: Galaktozemi tanısıyla takip edilen 34-hastanın sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, besin tüketim kayıtları ile beslenme alışkanlıkları, etiket okuma bilgileri (47-soruluk anket) ve yaşam kaliteleri (Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği-ÇİYKÖ) değerlendirildi.

Bulgular: Güncel yaş ortalamaları $9,86 \pm 5,37$ yıl olan hastaların, %55,9'u kadındı. Hastaların %17,6'sının vücut ağırlığının normal aralıkta, %32,3'ünün zayıf, %32,4'ünün boyunun normal aralıkta, %64,7'sinin kısa olduğu görüldü. Besin tüketim kayıtları incelendiğinde, olguların %44,1'inin diyetle uyduğu, ilerleyen yaşla beraber diyetle uyumun istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı saptandı. Olguların %52,9'u formüle kullanıyordu. Hastaların %47,1'inin günlük enerji ihtiyacını karşılayamadığı, kalsiyum (%94,1), çinko (%76,4), riboflavin (%67,6), magnezyum ve B-12 (%64,7) ile demir (%41,1) alımlarının da yetersiz olduğu bulundu. Ailelerin galaktozemi konusundaki bilgilerini ölçen sorulara verdikleri doğru cevap oranları %20,6-100 arasındaydı. %76,5'i besin etiket okuyor, ancak %88,2'si kazein içeren bir ürünü tüketip tüketemeyeceklerini bilmiyordu. Artan yaşla beraber hastaların yaşam kalitesinin azaldığı, erkeklerin yaşam kalitesinin kadınlardan daha yüksek olduğu görüldü. Diyetle uyumlu grupta yaşam kalitesi daha yüksekti. Ailelerin bilgi düzeyi azaldıkça hastaların yaşam kalitesinin azaldığı saptandı ($p < 0,05$).

Tartışma-Sonuç: Kalıtsal metabolik hastalıklarda, ailelerin bilgi düzeyinin diyetle uyum ve metabolik kontrolle ilişkisi iyi bilinmektedir. Ancak, literatürde galaktozemili hasta ailelerinin bilgi düzeyini ölçen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, ailelerin galaktozemi konusunda en temel bilgilere sahipken, hastalık, diyet yönetimi ve etiket okumayla ilgili önemli noktaları kaçırdıkları görüldü. Yaşam kalitesinin direkt olarak hastalık bilgisi/diyete uyum ve etiket okuma ile arttığının gösterildiği çalışmamız, ulusal boyutta yapılacak çalışmalar ile desteklenecektir.

Tablo 1. Enerji ve Makro Besin Alımlarının Yaş Gruplarına Göre Ortalama ve SDS Değerleri

	2-3 Yaş (n=6)	4-6 Yaş (n=4)	7-10 Yaş (n=9)	11-14 Yaş (n=5)	15-17 Yaş (n=10)
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
Enerji (kkal)	1217,93±63,50	1333,20±86,27	1673,62±197,22	1713,58±275,61	1851,05±303,44
CHO (%)	43,83±5,15	46,50±14,47	51,66±5,89	47,40±6,10	50,90±6,88
Protein (%)	11,0±1,78	14,50±5,56	12,88±3,01	11,40±0,89	13,0±2,49
Yağ (%)	45,33±5,46	39,0±11,74	35,44±7,79	41,20±6,22	36,10±7,78
Lif (g)	15,91±3,37	22,62±6,0	28,83±4,90	26,18±7,34	28,12±2,56

Tablo 2. Mikro Besin Öğesi Alımlarının Yaş Gruplarına Göre Ortalama ve SDS Değerleri

	2-3 Yaş (n=6)	4-6 Yaş (n=4)	7-10 Yaş (n=9)	11-14 Yaş (n=5)	15-17 Yaş (n=10)
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$



Kalsiyum	373,28±92,	362,47±150,			
(mg)	50	39	375,22±118,	366,0±124,4	336,04±95,79
			66	0	
Fosfor	666,0±126,	794,65±148,			
(mg)	97	0	953,44±167,	918,56±109,	1046,71±155,
			38	69	37
Magnezyu	150,51±26,	231,75±61,9		233,46±46,6	251,16±38,34
m (mg)	35	3	241,76±21,0	1	
			2		
B12 (mcg)	1,13±1,11	1,87±1,49	1,9±1,48	2,92±1,01	3,75±1,83
Riboflavin	0,96±0,32	0,82±0,17	1,10±0,25	0,92±0,21	1,04±0,26
(mg)					
Demir	7,78±1,70	9,05±1,47	10,56±1,56	10,26±2,37	11,38±1,47
(mg)					
Çinko	4,36±2,10	6,82±3,11	7,11±1,75	8,84±1,54	9,56±2,0
(mg)					

Anahtar Kelimeler: Galaktozemi, Diyet, Besin etiketi okuma, Yaşam kalitesi

**Pirüvat Dehidrogenaz Kompleks Eksikliği'nde Ketojenik Diyet'in Etkinliği:
Ege Üniversitesi Deneyimi**

**Yelda Mansuroğlu¹, Yasemin Atik Altınok², Fehime Erdem Karapınar¹, Havva Yazıcı¹,
Ebru Canda¹, Sema Kalkan Uçar¹, Mahmut Çoker¹**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

²İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

GİRİŞ

Piruvat dehidrogenaz kompleks(*PDH*) eksikliği, laktik asidoz ve nörogelişimsel tablolara neden olan, kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Klinik olarak hipotoni, nöbetler, ataksi, solunum sıkıntısı (apne ve hipoventilasyon), yüz dismorfizmi ve periferik nöropati gibi bulgular ile karşımıza gelmektedir.

PDH eksikliğinin nutrisyonel tedavisinde temel yaklaşım karbonhidrat alımının kısıtlanması ve "ketojenik diyet" olarak adlandırılan yüksek yağlı diyettir. Ketojenik diyet tedavisinin amacı β -oksidasyon yoluyla trikarboksilik asit(TCA) döngüsüne alternatif yakıt olarak keton cisimlerini sağlamaktır.

MATERYAL-METOT

Bu araştırmanın amacı *PDH* eksikliği olan hastalarda uygulanan ketojenik diyet tedavisinin etkisini incelemektir.

Çalışmaya Ege Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda *PDH* eksikliği tanısı almış ve ketojenik diyet tedavisi ile izlenen iki hasta alınmıştır. Hastaların iki yıllık izlem durumları paylaşılmıştır.

BULGULAR

Olgu 1: Bir yaşında kız olgu başını tutamama, gözlerde kayma; takibinde nörogelişimsel gecikme, desteksiz yürüyememe ve öne eğik postürle yürüme, ataksi ve konuşma güçlüğü saptanmıştır. İzleminde *PDHX* (E3) geninde homozigot mutasyon belirlenmesi ile *PDH* eksikliği tanısı almıştır. Takibinde 3 yaş,6 aylıkken ketojenik diyet tedavisinin yatırılarak, iki haftada 1:1 oranıyla başlayıp, 3:1'e kademeli olarak artışı sağlanmıştır. Başlangıçta 11,3 kg (-2,35 SDS) ağırlığında ve 90 cm (-2,2 SDS) boyunda olan hastanın VKİ Z-skoru -1,34

SDS'ydi. İki yıl boyunca takip edilen olgunun diyetle uyumu iyiydi ve plazma keton konsantrasyonları 2-4 mmol/L arasındaydı. Birinci ve ikinci yılın sonunda sırası ile 14,2 kg(-1,5 SDS)/15,5 kg(-1,5 SDS) ağırlığında ve 98 cm(-1,85 SDS)/103 cm(-2,32 SDS) boyunda olan hastanın VKİ Z-skoru -0,46 SDS/-0,21 SDS olarak hesaplanmıştır.

İki yıllık süreçte hastanın laktik asit düzeylerinde birinci yılda %33'lük düşüş sağlanırken (24,25 → 16,1 mmol/L), ikinci yılın sonunda %42'lik bir düşüş sağlanmıştır (24,25 → 14,22 mmol/L).

Klinik bulgulara desteksiz yürüme, koşma, destekli merdiven inip-çıkma, kelime dağarcığında artış görülmüştür. Hastanın tedavisi devam etmektedir.

Olgu 2: 17 yaş,10 aylık kız olgu, tekrarlayan laktik asidoz atakları sonrasında 13 yaşında PDH (E3) eksikliği tanısı almıştır. İzleminde çabuk yorulma, aktivitesinde kısıtlılık ve yüksek laktat düzeyleri saptanmıştır. Tanıdan iki yıl sonra hastaya 10g karbonhidrat içeren Modifiye Atkin's Diyeti(MAD) başlanmıştır. Bir yılın sonunda karbonhidrat miktarı periyodik olarak 30 grama arttırılmıştır.

İki yıllık süreçte hastanın laktik asit düzeylerinde birinci yılda %42'lik bir düşüş sağlanırken (17,99 → 10,39mmol/L), ikinci yılın sonunda toplamda %69'luk bir düşüş sağlanmıştır (17,99 → 5,51 mmol/L).

Olgunun efor kapasitesi belirgin artmış olup, çabuk yorulmaları kesilmiş, aktif bir okul hayatı olmuştur.

SONUÇ

PDH eksikliğinde nutrisyonel tedavinin literatürde olduğu gibi klinik ve laboratuvar değerler üzerinde etkili olduğu deneyimlenmiştir. Küçük yaş grubunda iyi bir takip ile büyümenin olumsuz etkilenmediği, daha büyük hastalarda efor kapasitesine katkısı olduğu gözlemlenmiştir.

BIOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ: GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

SELEN HAS ÖZHAN - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA
HARUN YILDIZ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA
SUZAN İCİL - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA
ESRA SAYAR - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA
SEVGİ DOĞAN - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA
ASBURÇE OLGAC - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA
ABDULLAH SEZER - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, TIBBİ GENETİK ÜNİTESİ, ANKARA
MUSTAFA KILIÇ - T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ETLİK ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ANKARA

Giriş

Biotinidaz eksikliği, ilk olarak 1983'te tanımlanan, kromozom 3p25.1'e lokalize *BTD* genindeki patojenik değişikliklerin neden olduğu biotinidaz enzim eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli nörokutanöz kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Biotinidaz, biotin bağımlı karboksilazların proteolitik yıkılmasından kaynaklanan serbest biositini veya biotinil-peptitleri hidrolize ederek suda çözünen bir vitamin olan biotine geri dönüştürür. Bu hayati fonksiyonun eksikliği, kofaktör olarak biotin gerektiren asetil-CoA, propiyonil-CoA, piruvat ve 3-metilkrotonil-CoA karboksilazlar tarafından katalize edilen yetersiz karboksilasyon reaksiyonu ile sonuçlanır. Biotinidaz enzim aktivitesinin derecesi <%10 ise ağır; %10-%30 ise kısmi eksiklik olarak sınıflandırılır. Biotinidaz eksikliği olan tedavi edilmemiş hastalarda spastisite, nöbet, optik atrofi, işitme kaybı, kognitif eksiklikler, egzematöz deri döküntüsü, alopesi görülmektedir.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Ocak 2013-Mart 2024 tarihleri arasında kliniğimizde biotinidaz eksikliği tespit edilen 510 hasta dâhil edildi. Moleküler genetik analizi henüz yapılamayan ya da herhangi bir değişiklik tespit edilemeyen vakalar çalışma dışı bırakıldı. Tek bir allelde (heterozigot) değişiklik saptanan hastalar taşıyıcı?/hasta? olarak kabul edildi. Taşıyıcı?/hasta? kabul edilen vakaların klinik takiplerinde enzim aktivitesi %30'un altında ise tespit edilemeyen ikinci allelde olası bir derin intronik varyant veya delesyon olduğu düşünüldü. Enzim aktivitesi %30 ve üzerinde seyreden hastalar ise olası taşıyıcı olarak değerlendirildi. *BTD* gen

analizinde en az bir allelinde patojenik varyant tespit edilen 155 aileden 161 hasta çalışmaya alındı. 46 hastanın tek allelinde varyant saptanması nedeni ile taşıyıcı? hasta? ikinci aşamada çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 109 aileden 115 hasta çalışmaya alındı. Toplam 20 aileden 20 hastada aile segregasyonu mevcuttu. Olguların tıbbi dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular

Hastaların %56,5'si erkek, %43,5'ü kız idi. Anne baba arasında akrabalık %19,9 idi. Vakaların %17,4'ü ağır biotinidaz eksikliği, %59'u hafif biotinidaz eksikliği, %28,6'sı olası taşıyıcı olarak sınıflandırıldı. *BTD* geninde %41,6 homozigot, %29,8 birleşik heterozigot, %28'inde tek allelde heterozigot değişiklik, %0,6'sında bir alelde heterozigot cis pozisyonunda değişiklik tespit edildi. En sık görülen patojenik varyant c.1330G>C (p.Asp444His) olup allel frekansı %45,6 idi. İkinci sıklıkta c.98-104del7ins3(TCC) varyantı olup allel frekansı %8,3'tü. Üçüncü sıklıkla c.470G>A(p.Arg157His) varyantı olup allel frekansı %8,1 idi. Ağır biotinidaz eksikliği saptanan 20 hastanın *BTD* gen analizlerine bakıldığında 11 hastada homozigot, 9 hastada birleşik heterozigot değişiklik tespit edildi. En sık görülen patojenik değişiklik homozigot c.98-104del7ins3(TCC) idi. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavi ile birlikte enzim düzeylerinde artış olduğu gözlemlendi.

Sonuç

Biotinidaz eksikliği sık görülen kalıtsal metabolik hastalıklardandır. Erken tanı ve tedavi çok önemli olup tanı ve tedavide gecikme nörolojik sekeller ve ölümle sonuçlanabilir. c.1330G>A homozigot hastaların tedavi ile birlikte enzim aktivitelerinin %30'un üzerine çıktığı gözlemlendi. Ağır biotinidaz eksikliği olan hastalarda en sık c.98-104del7ins3(TCC) ile c.470G>A (p.Arg157His) varyantları görülürken; hafif formlarda c.1330G>C (p.Asp444His) değişimleri saptandı.

Kaynaklar

1. Karaca M, Özgül RK, Ünal Ö, Yücel-Yılmaz D, Kılıç M, Hişmi B, Tokatlı A, Coşkun T, Dursun A, Sivri HS. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. *Eur J Pediatr*. 2015;174(8):1077-84. doi: 10.1007/s00431-015-2509-5.
2. Canda E, Yazici H, Er E, Kose M, Basol G, Onay H, Ucar SK, Habif S, Ozkinay F, Coker M. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(8):917-926. doi: 10.1515/jpem-2018-0148.



© 2024 Tüm hakları saklıdır.

Hereditör Fruktoz İntoleransı Tanısı Olan Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal, Genetik Özelliklerinin Belirlenmesi

Esra SAYAR¹, Suzan İCİL¹, Mustafa KILIÇ²

1-T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Ünitesi

2- T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Ünitesi

Giriş

Hereditör fruktoz intoleransı (HFI), kromozom 9q22.3'te *ALDOB* genindeki patojenik değişikliklerin neden olduğu aldolaz B enzim eksikliği ile ortaya çıkan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Enzim eksikliği nedeni ile diyetle fruktoz alımı sonrasında fruktoz 1- fosfat hızlı bir şekilde dokularda birikir (1). Fruktoz alımı, kusma ve ishal gibi akut semptomlara neden olur, aynı zamanda akut hipoglisemi, renal tübüler asidoz ve akut karaciğer yetmezliği gibi hayatı tehdit eden belirtilere neden olur (2). HFI, tahmini prevalansı 20.000'de 1 ile 60.000'de 1 arasında değişir (4). HFI'lı hastalarda tam olarak genotip-fenotip korelasyonu tanımlanmamıştır. Hastalar yalnızca sukroz veya sorbitol yoluyla diyetteki fruktoza maruz kaldıklarında semptomlar geliştirir. Klinik; bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı ve bazen fruktoz alımını takiben nöbetler olarak tanımlanır (5). Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen HFI tanısı almış hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve genetik özelliklerini belirleyerek farkındalığı artırmaya ve bu nadir ancak tedavi edilebilir bozukluğun kapsamlı bir incelemesini sağlamaya çalıştık.

Materyal ve Metod

Hastanemizde son 10 yıl içerisinde klinik, biyokimyasal ve/veya moleküler genetik analiz ile HFI tanısı alan farklı aileden 6 hasta geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular ve Tartışma

Kliniğimizde takip ettiğimiz 6 Türk hastanın 4'ü kız 2'si erkekti. Dört hastada ebeveynler arasında akrabalık olup, 2 hastada yoktu. Semptomların başlama yaşı en küçük 4 aylık, en büyük 5 yaş iken; tanı yaşı en küçük 12 aylık, en büyük ise 16 yaş 9 aylıktı. Bazen semptomlar, fruktoz içeren gıdalardan kişinin kaçınması nedeniyle çocukluk veya yetişkinlikte geç ortaya çıkabilir (7, 8). Hasta tatlılara karşı güçlü bir isteksizlik gösterir. Aile öyküsü 3 hastada varken 3 hastada yoktu. Başvuru şikâyeti en sık kusma (4/5 hasta),

transaminaz yüksekliği (2/5 hasta) ve hepatosteatoz (2/5 hasta) idi. Hastaların hiçbirinde hipoglisemi saptanmadı. Üç hastada AST ve ALT yüksekliği, 4 hastada GGT yüksekliği saptandı. Birkaç çalışmada aralıklı yapılan diyet veya fruktoz içeren gıdalardan kaçınma ile bazı dönemlerde transaminaz düzeyleri normal aralıkta ölçülebilmektedir (9). Hastaların hepsinde idrarda redükten madde negatif ve idrar şeker kromatografisi normaldi. Batın USG’de 5 hastada hepatomegali, 4 hastada hepatosteatoz olup; 1 hastada ise tamamen normaldi. Literatürde rezidüel enzimatik aktivitesi olan bazı hastalar asemptomatik kalabilir veya semptomatik hale gelmek için daha büyük bir fruktoz yükü gerektirebildiği belirtilmiştir (10). Genetik analizinde *ALDOB* geninde 5 hastada homozigot, 1 hastada birleşik heterozigot patojenik mutasyon tespit edildi. Mutasyonlar çoktan aza doğru iki hastada homozigot c.524C>A (p.Ala175Asp), iki hastada homozigot c.448G>C (p.Ala150Pro); bir hastada homozigot c.10C>T (p.R4*) ve bir hastada birleşik heterozigot c.448G>C (p.Ala150Pro)/c.524C>A (p.Ala175Asp) idi.

Takiplerde bir hastada mastositoz, bir hastada α -1-Antitripsin eksikliği, başka bir hastada beklenmeyen bir bulgu olarak yaygın diş çürükleri vardı. Hastaların hepsine fruktoz, sukroz ve sorbitolden kısıtlı diyet verildi.

Anahtar kelimeler: Herediter fruktoz intoleransı, hipoglisemi, fruktoz, Aldolaz B enzim, *ALDOB* gen

Tablo 1. HFI tanılı hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve genetik özellikleri

Hasta no	1	2	3	4	5	6
Cinsiyet	E	K	K	E	K	K
Semptom Başlama Yaşı	5 yaş	4 ay	12 ay	4 ay	2 yaş	6 ay
Başvuru Şikâyeti	Kusma	Hepatosteatoz	KCFT yüksekliği	Kusma, hepatosteatoz	Kusma	Kusma, KCFT yüksekliği

Başvuru Yaşı (Dış Merkez)	yok	4 ay	yok	1 yaş	yok	yok
Başvuru Yaşı (Hastanemiz)	8 yaş	1 yaş-2 ay	11 ay	14 ay	2 yaş-3 ay	1 yaş
Tanı yaşı	11 yaş	2,5 yaş	12 ay	2 yaş	16 yaş-9 ay	1 yaş-6 ay
Şimdiki Yaşı	15 yaş	5 yaş-7 ay	5 yaş-5 ay	4 yaş-8 ay	16 yaş-9 ay	8 yaş-8 ay
Akrabalık	yok	1. derece	3. derece	1. derece	yok	1. derece
Aile Öyküsü	yok	var	var	var	yok	yok
Atak Sayısı	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Glukoz (mg/dl)	88	88	87	78	96	77
AST (N <48 U/L)	17	126	137	38	21	170

ALT (<39 U/L)	19	67	54	39	12	241
GGT (N <23U/L)	17	190	223	144	11	368
Laktat (4,5-19,8 mg/dl)	Yok	Yok	Yok	30	Yok	Yok
Pirüvat (0,5-1 mg/dl)	Yok	Yok	Yok	1.1	Yok	Yok
Lipid Profili Kolesterol: 96-211 LDL <100, HDL: 40-60, TG: 35-110 mg/dl	KOL: 226 LDL: 140 TG: 109	KOL:170 LDL: 107 TG: 142	KOL: 183 LDL: 91 TG: 318	KOL: 116 LDL: 54 TG: 186	KOL: 142 HDL: 56 TG: 99	KOL: 157 LDL: 60 TG: 55
İdrarda Redükten Madde	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
İdrar Şeker Kromotografisi	N	N	N	N	N	N
Batın USG	Hepatomegali	Hepatomegali	Hepatomegali	Hepatomegali,	N	Hepatomegali,

		Hepatoste atoz	Hepatoste atoz	Hepatoste atoz		Hepatoste atoz
ALDOB Gen	c.448G>C (p.Ala150 Pro)/ c.524C>A (p.Ala175 Asp) (Birleşik heterozigo t)	Homozig ot	c.448G>C (p.Ala150 Pro) (Homozig ot)	c.10C>T (p.R4*) (p.Arg4Te r) (Homozig ot)	c.524C>A (p.Ala175 Asp) (Homozig ot)	c.524C>A (p.Ala175 Asp) (Homozig ot)
Tedavi	Diyet	Diyet	Diyet	Diyet	Diyet	Diyet
Prognoz	N (mastosito z)	N	N	N	N	N (α -1- Antitripsin eksikliği)

N: normal, E: erkek, K: kadın, Kol: kolesterol, TG: trigliserit, KCFT: karaciğer fonksiyon testi,

Sonuç

Hereditör fruktoz intoleransı tanılı hastalarda meyveden kaçındıkları için idrar redüktan madde ve kromatografi yanıtıcı olarak negatif gelmektedir. Bu nedenle HFI şüphesi olan hastalarda doğrudan *ALDOB* gen analizi yapılmalıdır. Çalışmamızda p.Ala150Pro ve p.Ala175Asp değişimleri sık görülmüştür.

Kaynaklar

1- Singh SK, Sarma MS. Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. World J Clin Pediatr. 2022;11(4):321-329. doi: 10.5409/wjcp.v11.i4.321.

- 2- Odièvre, M.; Gentil, C.; Gautier, M.; Alagille, D. Hereditary fructose intolerance in childhood. Diagnosis, management, and course in 55 patients. *Am. J. Dis. Child.* 1978, 132, 605–608, doi:10.1001/archpedi.1978.02120310069014.
- 3- Di Dato F, Spadarella S, Puoti MG, Caprio MG, Pagliardini S, Zuppaldi C, Vallone G, Fecarotta S, Esposito G, Iorio R, Parenti G, Spagnuolo MI. Daily Fructose Traces Intake and Liver Injury in Children with Hereditary Fructose Intolerance. *Nutrients.* 2019;11(10):2397. doi: 10.3390/nu11102397.
- 4- Schrodi SJ, DeBarber A, He M, Ye Z, Peissig P, Van Wormer JJ, Haws R, Brilliant MH, Steiner RD. Prevalence estimation for monogenic autosomal recessive diseases using population-based genetic data. *Hum Genet* 2015; 134: 659- 669.
- 5-Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet* 1998; 35: 353-365. DOI: 10.1136/jmg.35.5.353
- 6- Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 105-112. DOI: 10.1007/s10545-010-9053-2.
- 7-Yasawy MI, Folsch UR, Schmidt WE, Schwend M. Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2412-2413. DOI: 10.3748/wjg.15.2412.
- 8- Kim MS, Moon JS, Kim MJ, Seong MW, Park SS, Ko JS. Hereditary Fructose Intolerance Diagnosed in Adulthood. *Gut Liver* 2021; 15: 142-145. DOI: 10.5009/gnl20189.
- 9- Choi HW, Lee YJ, Oh SH, Kim KM, Ryu JM, Lee BH, Kim GH, Yoo HW. A Novel Frameshift Mutation of the ALDOB Gene in a Korean Girl Presenting with Recurrent Hepatitis Diagnosed as Hereditary Fructose Intolerance. *Gut Liver* 2012; 6: 126-128.
- 10-Aldag E, Fan EM, Marshall I, Christensen RD, Shayota BJ, Meznarich JA. An Infant With Hereditary Fructose Intolerance and a Novel Presentation of Disseminated Intravascular Coagulopathy following Pyloromyotomy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2022. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002443.

UZUN SÜRELİ TANILI FRUKTOZ 1-6 BİFOSFATAZ EKSİKLİĞİ TANILI HASTADA KONTROLLÜ TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ: BİR OLGU SUNUMU

Mustafa Kılıç - Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Melike Uyanık - Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Ebru Koptagel - Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç:

Fruktoz-1,6-bifosfataz eksikliği, FBP1 genindeki patojenik varyantların neden olduğu resesif otozomal geçişli, doğuştan görülen fruktoz metabolizması bozukluğudur. Bu bozukluğa sahip hastalar, karaciğer ve böbreklerde meydana gelen glukoneojenezin anahtar reaksiyonu olan fruktoz-1,6-bisfosfatı fruktoz-6-fosfata ve inorganik fosfora dönüştürmekte başarısız olurlar. Fruktoz 1-6 bifosfataz eksikliğinde, glukoneogenez bozukluklarının tipik bir özelliği olan laktik asidoz ve ketozis ile birlikte tekrarlayan hipoglisemi en sık rastlanan komplikasyonlardandır. Uzun açlık sonrası fruktoz alımı akut krize ve hatta ölüme neden olabilmektedir (1-4).

Hipogliseminin önlenmesi için uzun süre açlıktan kaçınılarak çiğ mısır nişastası (1-2 g/kg) gibi yavaş emilen karbonhidratlar önerilmektedir (5).

Akut ataklarda krizler sırasında fruktoz, sakkaroz, gliserol ve/veya sorbitol içeren besinlerin veya ilaçların alımından kaçınılmalıdır (5).

Çalışmamızdaki amaç uzun süre önce tanı alan fruktoz 1-6 bifosfataz eksikliği olan ve çok kısıtlı miktarda fruktoz alımı olan hastanın diyetinde kademeli ve kontrollü fruktoz artırımının hastanın toleransı ve biyokimyasal bulgulara etkisini incelemektir.

Olgu Sunumu:

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hasta (14 yaş, kadın) dış merkezde 10 yıl önce tanısını almıştır. Hastanın hipoglisemik ataklarının sık tekrar ettiği, dış merkezdeki takibine uzun süredir gitmediği görülmüştür.

Kan ve idrar aminoasit, organik aminoasit, tam idrar tahlili, NH₃ gönderilmesi planlanan hastada sonuçlar optimal aralıkta çıkmıştır. Hasta Çocuk Genetik Polikliniği ve Çocuk Diyet Polikliniği'ne konsülte edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç:

Uzun süre önce tanı almış olgu, Çocuk Diyet Polikliniğine geldiğinde ayrıntılı beslenme anamnezi alınmıştır. Tanı sonrası fruktoz, sükroz, sorbitol kısıtlı beslenme planı düzenlenen hasta, uzun süre takiplerine gitmemiş olup yakın zamanda güncel tıbbi beslenme tedavisi almadığı görülmüştür.

Olgudan alınan besin tüketim kaydı analizleri doğrultusunda önerinin çok daha altında fruktoz (0,67 gr/kg/gün) olduğu saptanmıştır. Çocuk Metabolizma hekiminin de bilgisi doğrultusunda hastanın beslenme tedavisi yaş, günlük besin gereksinimlerine uygun şekilde fruktoz alımı her kontrolde kademeli olarak artırılmıştır. Çocuk Metabolizma Polikliniği tarafından istemi yapılan idrar aminoasit, keton, şeker kromatografisi kontrollerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olup, olgunun diyetinde kademeli artırılan fruktozu tolere ettiği görülmüştür.

KAYNAKÇA:

- 1) Bernstein, L. E., Rohr, F., & van Calcar, S. (Ed.) (2022). *Nutrition management of inherited metabolic diseases, lessons from metabolic university*. (2. Baskı). Switzerland: Springer.
- 2) Kılıç, M., Kasapkara, Ç. S., Yılmaz, D. Y., & Özgül, R. K. (2019). Exon 2 deletion represents a common mutation in Turkish patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Metabolic brain disease*, 34(5), 1487–1491.
- 3) Zschocke, J., Hoffmann, G. F., (2020). *Vademecum metabolicum* (5.baskı). Stuttgart: Thieme.
- 4) Lebigot E, Brassier A, Zater M, et al. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical and genetic features in French patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(5): 881–887

-
- 5) Pinto, A., Alfadhel, M., Akroyd, R., Atik Altonok. Y., Bernabei, S.M. vd (2018). International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1):21.

FENİLKETONÜRİDE MEYVE VE SEBZELERİN SERBESTLEŞTİRİLMESİNİN FENİLALANİN TOLERANSI VE KAN BULGULARINA ETKİSİ: OLGU SUNUMU

Melike Uyanık - Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Semra Navruz Varlı - Gazi Üniversitesi
Mustafa Kılıç - Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç:

Fenilketonüri, fenilalanin hidroksilazenziminin eksikliğinden kaynaklanan nadir görülen otozomal resesif bir metabolik hastalıktır. PAH eksikliği karaciğerde fenilalanini tirozine dönüştürmede yetersizliğiyle yüksek kan fenilalanin düzeyine yol açar (1).

Beynin yüksek fenilalanin konsantrasyonlarına maruz kalması, beyin gelişimi ve işlevi üzerinde zararlı etkilere sahip olabilmektedir. Tedavi edilmezse geri dönüşü olmayan semptomlar görülebilmektedir (1,2, 3).

Fenilalanin protein sentezinde elzem bir aminoasittir. Fenilalanin katabolizmasındaki ilk adım, tirozini oluşturmak için geri dönüşsüz bir hidroksilasyon basamağıdır. Fenilketonüride yolaktaki bozukluk sebebiyle tirozin de dolaylı olarak esansiyel bir amino asit haline gelmektedir. Hiperfenilalaninemide, deaminasyon ile idrarda kolayca atılan ve diğer fenilketonlar oluşur (4). Hedef kan fenilalanin düzeyleri 0-10 yaş arası 2-6 mg/dl olup sonraki yaşlarda bir miktar fazla olabilmektedir. PKU tedavisi en erken zamanda başlanmalı ve ömür boyu sürdürülmelidir (5).

Çalışmanın amacı klasik fenilketonürlü olguda meyve ve sebzelerin serbestleştirilmesinin fenilalanin toleransı ve biyokimyasal bulgulara etkisini değerlendirmektir.

Olgu Sunumu:

Yenidoğan döneminde klasik fenilketonüri tanısı alan, 3 yaşındaki erkek hasta aile onamı ve gerekli bilgilendirmeler dahilinde çalışmaya dahil edilmiştir. İlk tanı kan fenilalanin düzeyi 65 mg/dl olan olguda, ailede akrabalık ilişkisi bulunmamaktadır. Tanı aldıktan hemen sonra fenilalaninden kısıtlı beslenmeye başlayan olguda diyetle uyum (son 3 aydaki kan fenilalanin düzeyleri optimal aralıkta) konusunda başarılı gitmiştir. Genetik analizinde de Olgunun,

metabolizma ve diyet poliklinikleri kontrollerinde fizik muayenesi normal gitmiş olup, aktif şikâyeti olmamıştır.

Tartışma ve Sonuç:

Ülkemizdeki merkezlerde yakın zamana kadar genellikle uygulanan sistemde değişim sistemi ile birlikte bireyin günlük olarak aldığı fenilalanin miktarının mg olarak hesaplanması şeklinde olup günlük alınması gereken fenilalanin miktarları hakkında değişim listeleri aracılığıyla hasta/ hasta yakınına eğitim verilmektedir.

Olguda, aileye bilgi verilerek fenilalanin içeriği ≥ 75 mg/100 g içeren meyve ve sebzeler hariç, tüm meyve ve sebzeler serbest verilerek hastanın poliklinik kontrollerinde kan fenilalanin, tirozin, triptofan düzeyleri ile; rutin dahilinde biyokimyasal bulgular incelenmiştir.

Süreç boyunca hastanın günlük fenilalanin alımının anlamlı derecede arttığı fakat, kan fenilalanin ve diğer biyokimyasal bulgulara anlamlı derecede değişiklik olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKÇA:

1. Blau, N., van Spronsen, F.J., Levy, H.L. (2010). Phenylketonuria, *Lancet*, 376, 1417–1427.
2. van Spronsen, F.J., van Wegberg, A.M.J., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A.M. ve Ark. (2017). European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5 , 743–756.
3. Vockley, J., Andersson, H.C., Antshel, K.M., Braverman, N.E., Burton, B.K., Frazier, D.M. Ve Ark. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline, *Genet. Med.* 16, 188–200.
4. Yurdakök, S. (2018). *Yurdakök pediatri, kısım 9: kalıtsal metabolizma hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.



-
5. Guldberg, P., Francoise R, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, Ullrich K, Hoffmann KF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Guttler F. A. (1998). European Multicenter Study of Phenylalanine Hydroxylase Deficiency: Classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet.* 63:71-79.

© 2024 Tüm hakları saklıdır.
