

Metabolik Hastalık Ne Zaman Düşünelim? Ne Yapalım?

Mahmut Çoker

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Metabolizma Bilim Dalı**

Doğuştan metabolik hastalık

- **Birden çok sistemi tutabilir**
 - Genel pediatri ve bilim dalları ile ortak çalışma
- **Acil yaklaşım**
 - Organik asidemiler
- **Kronik hastalık**
 - Lizozomal depo hastalıkları
- **Tanı konma süreci**
 - Dikkatli anamnez ve fizik bakı
 - Hasta kayıtlarının düzenli olması
 - Örneklem

Doğuştan metabolik hastalık

- **Koruyucu hekimlik**
 - Yenidoğan tarama testleri: FKU, Biotinidaz eksikliği, ...
 - Prenatal tanı
- **Her yaşta tanı konma olasılığı**
- **Çok farklı tedavi yaklaşımları**
 - İzlem, diyet, ilaçlar, transplantasyon, gen tedavisi

Metabolik Hastalık

Ne Zaman Düşünelim?

Ne Yapalım?

- Kardiyolojik hastalık: Ne zaman düşünelim, ne yapalım?
- Nörolojik hastalık: Ne zaman düşünelim, ne yapalım?
- Endokrinolojik hastalık: Ne zaman düşünelim, ne yapalım?
-

[illegible]

Metabolik aciller

(Acil serviste nöbetçiyim)

Metabolik dekompanzasyon

Anamnez (Tetikleyiciler)	Olası metabolik hastalıklar
Kusma, açlık, enfeksiyon, ateş, aşı, cerrahi girişim, kazalar	Protein, enerji, KH metabolizma bozuklukları
Diyet içeriği: Proteinden zengin beslenme	Aminoasidopatiler, organik asidüriler, üre döngü bozuklukları
Diyet içeriği: Şeker (meyve, sofr şeker = sukroz, ..)	Fruktoz intoleransı
Diyet içeriği: Süt ve ürünleri (Laktoz)	Galaktozemi
Diyet içeriği: Yağdan zengin beslenme	Yağ asit oksidasyon bozuklukları, lipoprotein lipaz eksikliği
İlaçlar	Porfiriler
Egzersiz	Yağ asit oksidasyon bozuklukları, glikolizis, kas glikojenozları, pürin-primidin metabolizma bozuklukları, solunum zincir bozuklukları

Ne yapmalıyım?

- Laboratuvar ve destek tedavi eş zamanlı olmalı
- Laboratuvar analizleri (örneğin sepsis, yaşamı tehdit eden olaylar)
- Laboratuvar analizleri (metabolik hastalık ayırıcı tanısı):
 - Kan
 - Glukoz, Amonyak, Kan gazı, Laktat
 - Diğer analizler: Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon testleri, kreatin kinaz
 - İdrar ketonu
 - Örneklem: Guthrie kağıdına birkaç damla kan, plazma (EDTA'lı), idrar, BOS ($\pm$)

1. Kan glukoz düzeyini düşük buldum

Yardımcı bulgular	Olası metabolik hastalıklar
<u>KETON</u> normal veya hafif artmış	FFA hafif düşük: Hiperinsülinizm, düşük düzenleyici hormon düzeyleri FFA hafif artmış: YAO bozuklukları, ketogenez bzk
<u>KETON</u> yüksek	Ketotik hipoglisemi, organik asidüriler, GDH tip III ve 0, ketoliz bzk
<u>LAKTAT</u> yüksek	<u>HEPATOMEGALİ YOK:</u> Organik asidüriler, ketoliz bzk, solunum zincir bzk, uzun zincirli YAO bzk <u>HEPATOMEGALİ VAR:</u> GDH, glukoneogenez bzk
<u>KARACİĞER HASTALIĞI</u> <u>VAR</u>	Fruktoz intoleransı, solunum zincir bzk, uzun zincirli YAO bzk, tirozinemi tip I

Nasıl tedavi edeyim?

- **Hipoglisemi tedavisi ortak**

- Metabolik hastalıklara özgü tedavi yok
- GDH ve MCAD: Daha kolay
- Organik asidüri ve üre döngü bozukluklarında daha yüksek doz
- Dikkat: PDH eksikliğinde yüksek doz glukoz, laktik asidozu arttırabilir.

2. Amonyak değerini ölçmeli miyim?

- Amonyak konsantrasyonu: $\mu\text{mol/l} = \mu\text{g/dl} \times 0.50$
 - Kan alma tekniği, buzda nakil, hızlı çalışma
 - Yenidoğan:
 - Sağlıklı: $< 110 \mu\text{mol/l}$
 - Hasta: $110 - 180 \mu\text{mol/l}$
 - Metabolik hastalık: $> 200 \mu\text{mol/l}$
 - Yenidoğan dışı:
 - Sağlıklı: $50 - 80 \mu\text{mol/l}$
 - Metabolik hastalık: $> 100 \mu\text{mol/l}$

Neden kan amonyak değeri yükselmiş?

- **Doğuştan metabolik hastalıklar**
 - Üre döngü bozuklukları ilerleyici veya kronik tekrarlayan ansefalopati, solunumsal alkaloz --- metabolik alkaloz veya asidozis
 - Organik asidüriler, YAO bozuklukları
 - N asetil glutamat sentezi için gerekli olan Asetil koA eksikliği sonucu üre sentezi bloke olur
 - Artan organik asitler NAGS inhibisyonu yapar
 - Hiperinsülinemi-hiperamonyemi sendromu
- **Ağır karaciğer yetmezliği**
- **Geçici hiperamonyemi**
- **Artmış kas aktivitesi**

Amonyak yüksek – Hangi metabolik hastalık?

Plazma sitrölin	Diğer analizler	Olası tanı
Düşük	↑↑ Orotik asit ↓ - N orotik asit Spesifik açil karnitin ve organik a	OTC eksikliği CPS eks, NAGS eks, OTC eksikliği Organik asidüriler (örn PA, MMA)
> 30 μ M	↑ Orotik asit	LPI
> 50 μ M	↓ - N orotik asit, ↑ Laktat	PC eksikliği
100 – 300 μ M	↑ Argininosüksinat	Argininosüksinik asidemi
> 1000 μ M	↑ Orotik asit	Sitrölinemi

- **Tedavi: Metabolizma uzmanı**

- Amonyak uzaklaştırıcılar (Na benzoat, Na fenilbütirat, ...
- Metabolit monitorizasyonu
- L-arginin desteği
- Tanıya yönelik spesifik tedavi

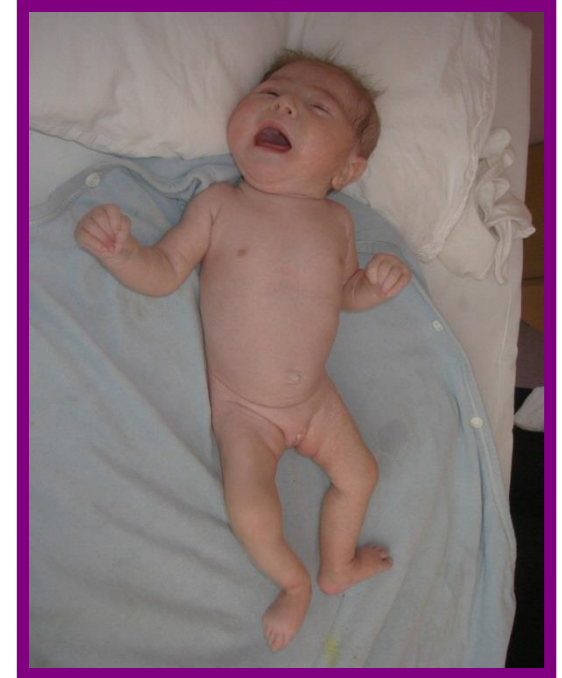
- **Önlemler:**

- Damar yolu açık
- Protein alımı kesilir
- Sıvı, enerji dengesine dikkat

- Amonyak düzeyi $> 500 \mu\text{mol/l}$ = **Ekstrakorporeal detoksifikasyon**

Hiperamonyemi

- 19 / 365 hasta
- Sepsis öntanısı ile sevk (konvülziyon – ansefalopati)
- Özgeçmiş:
 - 1990 g doğum ağırlığı, ikiz eşi, 36 haftalık doğum
 - Başvuru gününe dek sağlıklı
- Soygeçmiş:
 - Anne – baba arasında 2. derece kuzen evliliği
- Fizik bakı:
 - Boy – ağırlık – baş çevresi: 10 p
 - Hipotonik, yenidoğan refleksleri zayıf



- Laboratuvar analizleri:
 - Biyokimyasal analizler normal
 - **Amonyak: 748 mikromol/l**
 - Kan gazı: pH: 7.49, HCO₃⁻: 27 mEq/l
 - Kan laktik asit: Normal
- Kan sitrülün: çok yüksek
- Kan arjinin: Alt sınırdadır
- İdrar orotik asit: Yüksek
- **ASS geninde** exon 15'de homozigot p.Gly390Arg yer değişimi

İzlem

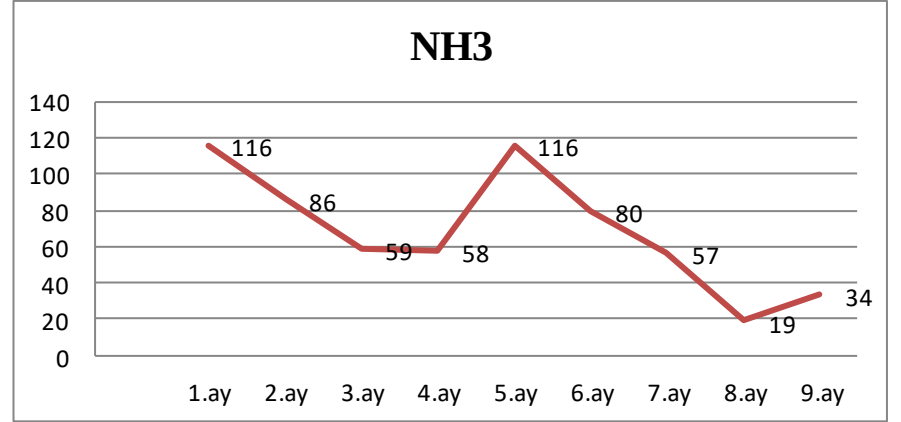
- **Düzeltilmiş yaş : 8/12 ay**

- Protein kısıtlı diyet
- Na Benzoat (Oral)
- Na Fenilbutirat (Oral)
- L-Arjinin
- Fenobarbital

- İzlemde NH3 düzeyleri <50 $\mu\text{mol/l}$

L-Arjinin desteği ile Arjinin düzeyleri normal sınırlarda

- 5 kez kusma atağı nedeniyle yatış ; hiperamonyemi $\emptyset$
- İzlemde konvülsiyon yok (EEG: Parsiyel foküs varlığı +)
- Nöromotor gelişim normal



3. Kan gazında metabolik asidozis var

Nedeni doğuştan metabolik hastalık mı?

Asidoz nedeni	Bulgular
Renal bikarbonat kaybı	Normal anyon açık, artmış Cl^- , idrar $\text{pH} > 5$, renal Fankoni sendromu (<i>Sistinozis, Fanconi-Bickel sendr</i>) (<i>Tirozinemi tip I, HFI, GDH tip I, mitokondrial hast, MMA</i>)
İntestinal bikarbonat kaybı	Diyare, normal anyon açık, artmış Cl^- , idrar $\text{pH} > 5$ (hipokalemi ve sekonder idrar amonyum artışı)
Organik asit birikimi	Artmış anyon açık ($> 16 \text{ mmol/l}$)

Dikkat: ağır inf, sepsis, hipoksi, dehidratasyon, intoksikasyon

Nedeni doğuştan metabolik hastalık mı? Evet, olabilir

Keton	Laktat	Diğer organik a.	Kan glukoz	Amonyak	Olası tanı
+ / ++	N / ++	++	Değişken	N / ↑	Organik asidüriler (MMA, PA, IVA)
+++	N	++	Değişken	N / ↑	Okzotiolaz eks
N / ++	+++	Değişken	Değişken	N / ↑	Solunum zincir bzk, PD eks
N / ++	++	Değişken	↓	N	Glukoneogenez bzk, GDH
Düşük	N / ++	+	↓	N / ↑	YAO bzk

- **Tedavi: Metabolizma uzmanı**
 - Metabolit monitorizasyonu
 - Tanıya yönelik spesifik tedavi
- **Önlemler:**
 - Damar yolu açık
 - Sıvı, enerji dengesine dikkat
 - Kan glukoz izlemi
 - Asidoz tedavisi (hızlı HCO_3^- önerilmez)

Metabolik asidoz: MMA

- 2.600 g – 1. derece kuzen
- 3 / 12: Metabolik asidoz
 - İdrar MMA: 297.956 mmol/mol kreatinin
 - İdrar metil sitrat 452 mmol/mol kreatinin
 - Metil malonil KoA mutaz (fibroblast): 0.04 nmol/17hrs/mg (mut⁰)
 - Homozigot mutasyon
- Protein (dallı zincirli aa) kısıtlı diyet, karnitin, biotin, B12, metronidazol
- 5.5 yaş – Tubulointerstisyel nefrit – KBY – Diyaliz --- Renal TX

DEĞERLENDİRME

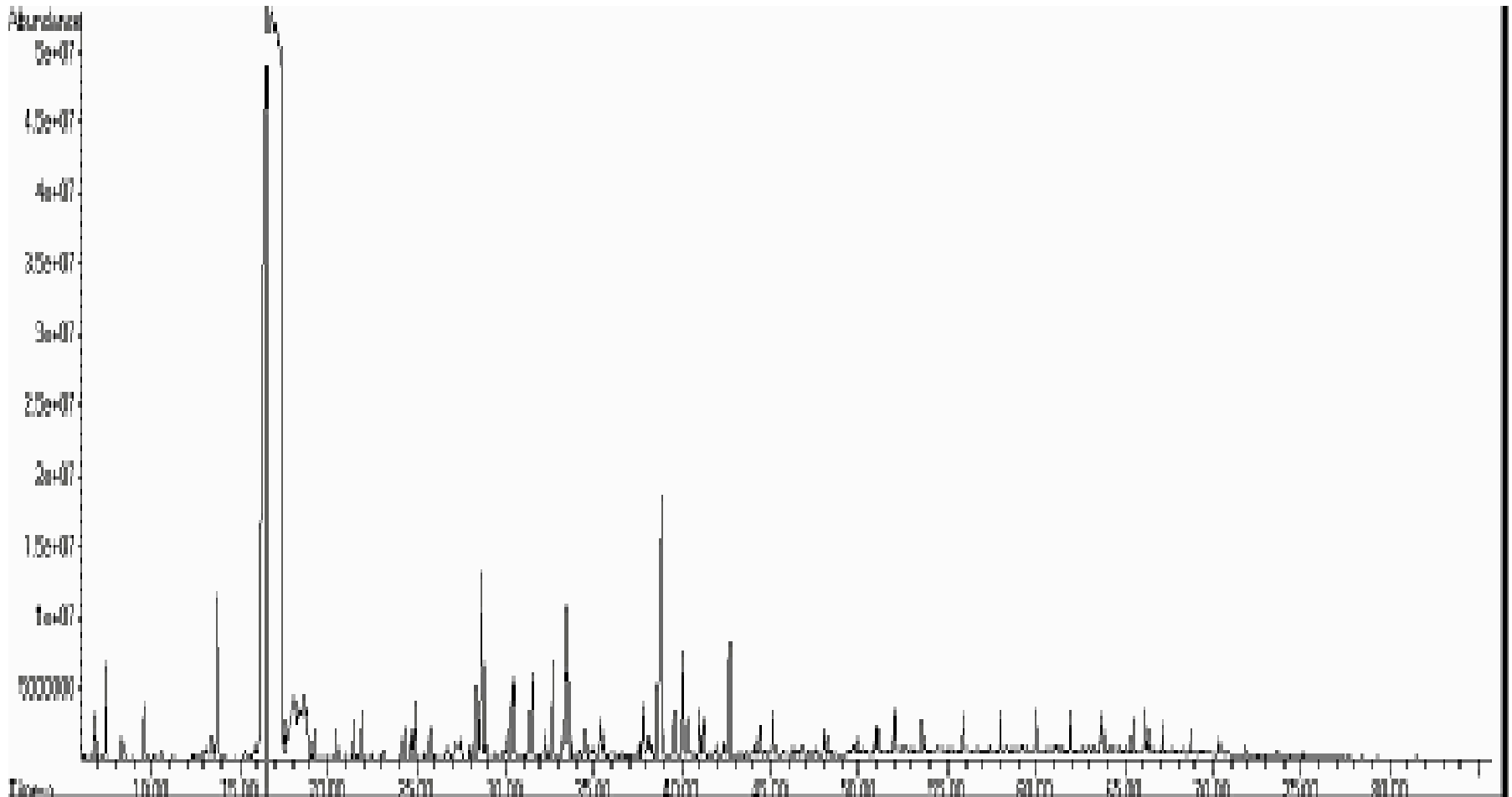
Kan - İdrar - BOS aa

İdrarda organik asidler (GS - MS)

Kan açıl karnitin – aa (Tandem MS)

Kromatografik incelemeler

UYGUN ÖRNEKLEM



4. Yüksek laktat

- **Laktik asit yüksekliğine neden olabilecek durumları dışladım.**
 - Turnike uygulanarak kan alımı
 - Muskuler aktivite, konvülsiyon, solunum desteği
 - Ağır sistemik hastalık (hipoksi, iskemi, şok, sepsis, kalp yetm,)
 - İlaçlar, entoksikasyon
 - Tiamin eksikliği
- **Doğuştan metabolik hastalık**
 - Solunum zincir bzk, Krebs döngü bzk
 - PDH veya PC eksikliği
 - Uzun zincirli YAO bzk
 - Organik asidüriler
 - Biotin metabolizma bzk
 - Glikojen depo hastalığı
 - Glukoneogenez bzk

5. Reye sendromu mu?

- **Bulgular**

- Akut hepato-ansefalopati
- Kusma, letarji, konfüzyon --- koma, konvülziyon, solunumsal arrest
- Hiperamonyemi, hipoglisemi, metabolik asidoz, karaciğer yetmezliği

- **Metabolik hastalık bulgusu olabilir mi?**

- Yağ asitlerinde artış, dikarboksilik asidüri
- Hepatositlerde şişme, steatozis, elektron mikroskopi: tipik mitokondrial anomaliler
- Çeşitli mitokondrial enzimlerde azalma (sitozolik enzimler normal)

- **Hangi metabolik hastalıklar?**

- Üre döngü bzk
- Yağ asit oksidasyon ve ketogenez bzk
- Organik asidüriler
- Glukoneogenez bzk, HFI

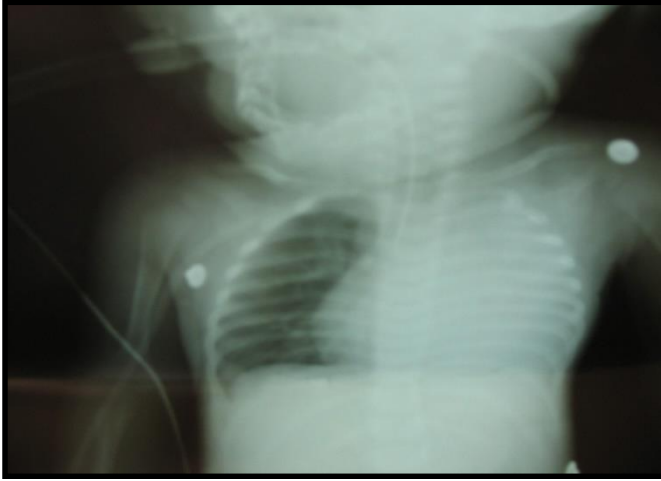
6. Beş aylık sütçocuğu, acil serviste 2 saat içinde eks oldu. Acaba doğuştan metabolik hastalık mıydı?

- (Postmortem) Örneklem
- Yasal işlem
- Bilimsel işlem
- Prenatal tanı / genetik danışma
- **KAN ÖRNEĞİ**
 - Dondurulacak: Plazma (serum) (2 – 3 ml)
 - Kuru kan damlası (en az 5 damla)
 - EDTA'lı kan (10 ml, Genetik analiz, Dondurulacak ±)
- **İDRAR ÖRNEĞİ:** Dondurulacak 20 ml idrar (Steril)
- **BOS:** 2 ml, dondurulacak
- **DOKU**
 - Deri biopsisi (% 0.9 NaCl, dondurulmayacak)

7. Doğumhaneden aradılar: Hidrops fetalis

- Immun hidrops fetalis (Rh uyuşmazlığı, ...)
- Non immun hidrops fetalis
 - Kardiyovasküler hastalık
 - Kromozomal hastalıklar
 - Torasik anomaliler
 - Anemi
 - **Doğuştan metabolik hastalık (Örneklem)**
 - LDH: MPS (VII, I, Iva), sialidoz, mukopolisakkaridoz II, sfingolipidoz (NP-A, Gaucher, Farber, GM1, multipl sulfataz, lipid depo hast (NP-C, Wolman), sialik asit depo hast
 - Sterol sentez bzk: SLOS, mevalonik asidüri
 - Peroksizomal hast
 - GDH tip IV
 - CDG
 - Kongenital eritropoetik porfiri
 - Primer karnitin eksikliği
 - Mitokondrial hastalıklar

8. İki aylık bebek – Solunum yolu enf – Kardiak bulgular



**POMPE hastalığı
olabilir**

Örneklem

ERT

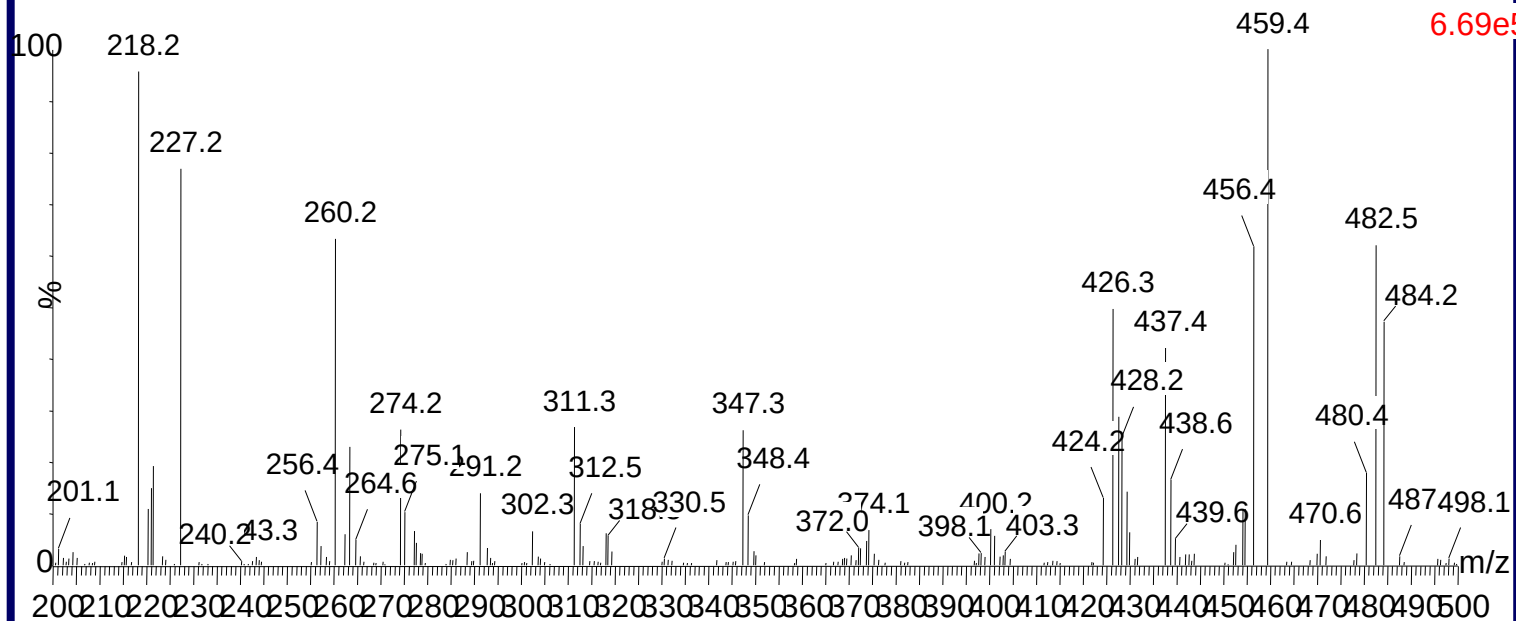


9. Tekrarlayan rabdomyoliz atakları olan 10 yaşında hasta

TEST_13 1 (1.162) Cn (Top,4, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00)

2: Parents of 85ES+

6.69e5



Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase

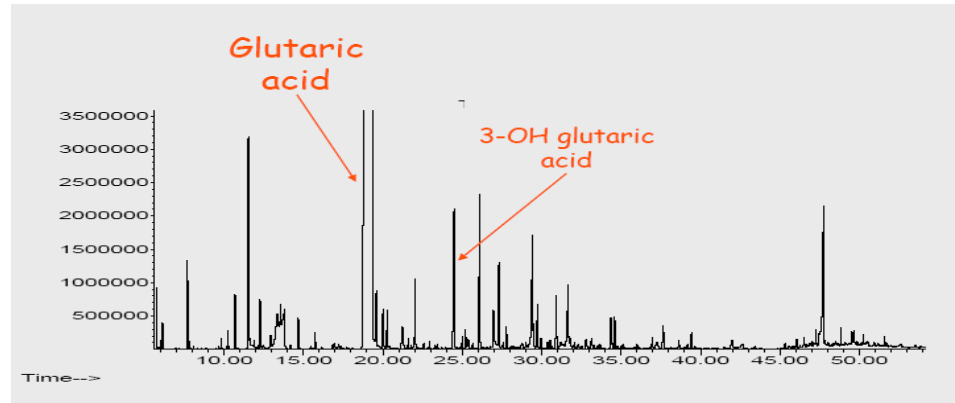
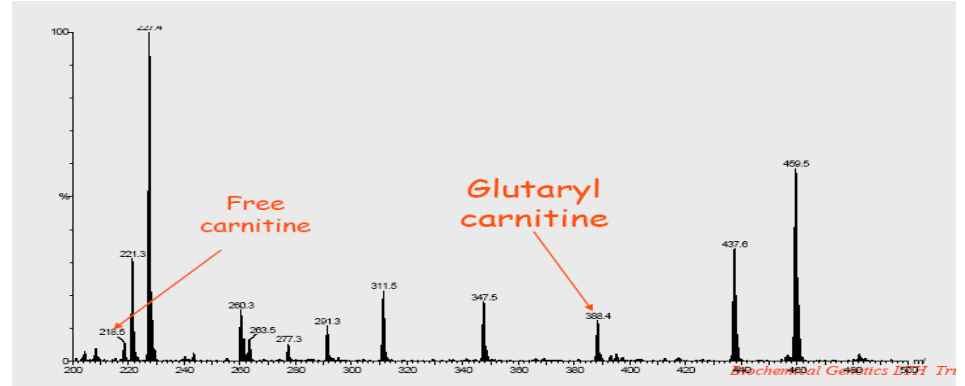
0.21nmol/min/mg(2.48±0.92)

10. Dokuz aylık hasta konvülziyon geçiriyor

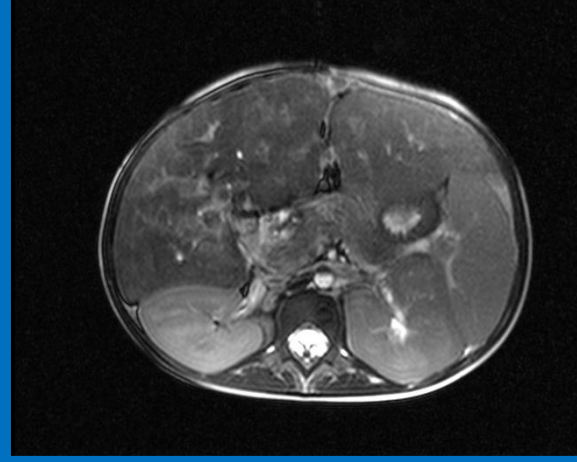
- 9 aylık, kız hasta - 7 aylık febril konvülziyon, kazanılmış motor fonksiyonlarda kayıp
- 1. derece kuzen evliliği, sağlıklı abi
- Ağırlık: 50 – 75 p, Boy: 90 p, Baş çevresi > 97 p
- Baş kontrolü yok, izlem (+), hipotonik
- Spot kanda glutaril karnitin: 0.86 – 2.08 micromol/l (N: < 0.35)
- İdrar organik asit analizi:
 - Glutarik a: 1825 micromol/l 2 OG GA: 84 micromol/l
 - Süksinik a: 634 micromol/l LA: 303 micromol/l
- Kranial MR: Bilateral temporal atrofi, Bazal ganglionlarda hiperintens değişiklikler
- Homozigot mutasyon

Glutarik asidüri

- Metabolik dekompanzasyon
- Nörolojik etkilenme
- Kranial MR
- Erken tanı (bulgularda gerileme) ***
- YD Tarama



11. Karaciğer hastalığı bulguları olan hasta geldi



(nekroz)

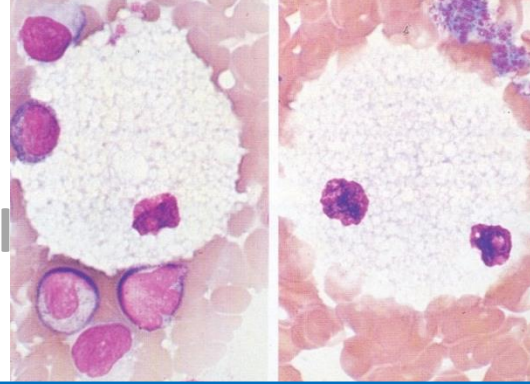
Tirozinemi tip I

NP C

Zellweger

Safra asit met bzk

11. Karaciğer hastalığı bulguları olan hasta geldi



Galaktozemi

İğner yet

Niemann Pick A-B

(kroz)

Üre döngü bzk

LPI

Mitokondrial delesyon sendromları

CDG Ib

HFI

11. Karaciğer hastalığı bulguları olan hasta geldi

I. Kolestatik karaciğer hastalıkları

II. Fulminant karaciğer yetmezliği (hepatosellüler nekroz)

III. Siroz

Glikojen depo hastalığı tip IV

IV. Hepatomegali

11. Karaciğer hastalığı bulguları olan hasta geldi

Tip	Eksik enzim	Organ	Temel klinik
Ia (von Gierke)	Glukoz 6 fosfataz	KC, böbrek	Hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi, laktasidemi, hiperlipidemi
Ib (non Ia)	Glukoz 6 fosfat translokaz	KC, böbrek, lökosit	Ia + nötropeni, enfeksiyonlar
III (Cori, Forbes)	«Debranching» enzim	KC, kas	Hepatomegali, (kardiyo)myopati, kısa boy, hipoglisemi
IV (Andersen)	«Branching» enzim	KC	Hepato(spleno)megali, siroz, nöromuskuler
VI (Hers)	KC fosforilaz	KC	Hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi
IX	Fosforilaz kinaz	KC / kas	Hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi, (myopati)
0	KC glikojen sentetaz	KC	Hipoglisemi
Fanconi - Bickel	GLUT2	KC, böbrek	Hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi, RTA

Glikojen depo hastalıkları

Doğum

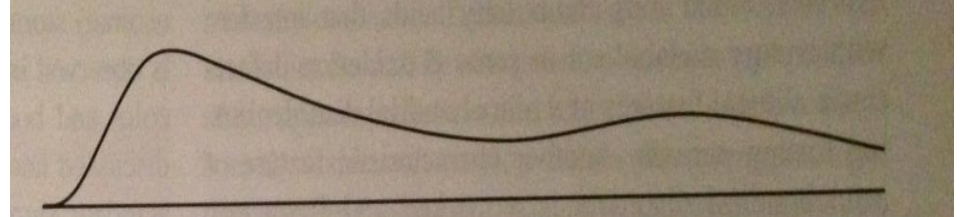
1 hafta

1 ay

1 yıl

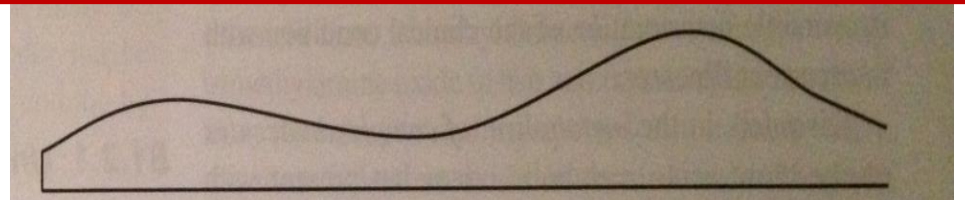
İntoksikasyon tipi metabolik hastalık

Amino asit met bzk
Organik asidüriler
Üre döngü bzk
Galaktozemi, HFI



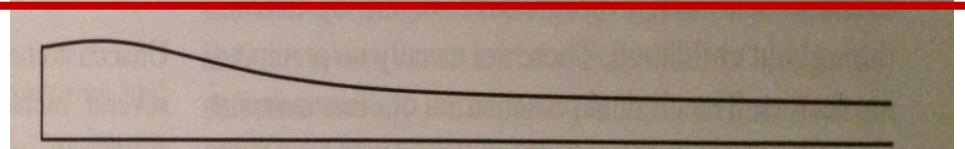
Açlık toleransında azalma

YAO bzk
Ketogenez bzk
GDH Tip I
Glukoneogenez bzk



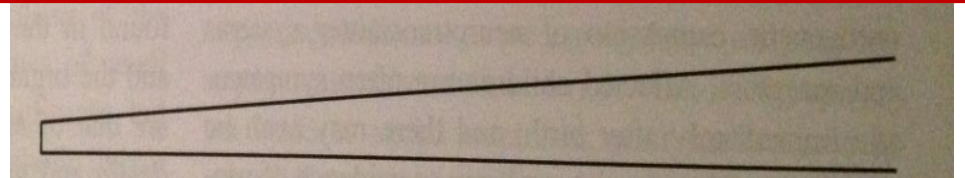
Enerji met bzk

Mitokondrial hastalıklar
Uzun zincirli YAO bzk



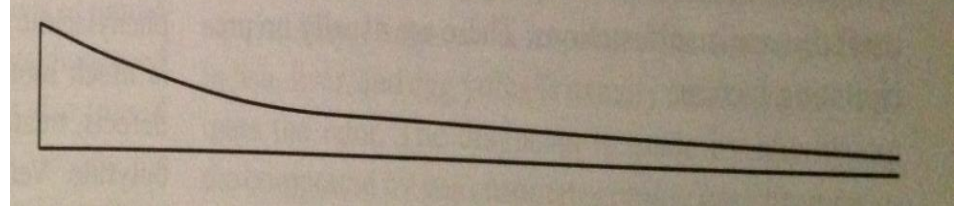
Kompleks molekül metabolizma bzk

LDH
Peroksizomal hastalık
CDG



Nörolojik bzk

NKH
Sülfat oksidaz eks
B6 bağımlı nöbet
GABA transaminaz eksikliği



Tip	Klinik tip	Asidozis / Ketozis	Diğer bulgular	Olası tanı
I	İntoksikasyon tip Anormal hareketler Hipertoni	Asidozis 0 / + DNPH +++ Acetest 0 / +	Amonyak N / + Laktat N Hemogram N Glukoz N Kalsiyum N	MSUD
II	İntoksikasyon tip Dehidratasyon Enerji eksikliği tip, karaciğer veya kardiak semptomlar	Asidozis ++ DNPH 0 / + Acetest ++ Asidozis ++ / + DNPH 0 Acetest 0	Amonyak + / +++ Laktat N / + Lökopeni, tromb. Glukoz N / hiper Kalsiyum N / hipo Amonyak + / ++ Laktat + / ++ Hemogram N Hipoglisemi + / ++ Kalsiyum N / hipo	Organik asidüri (MMA, PA, IVA) Ketoliz defekti Yağ asit oks. bzk. Ketogenez defekti
III	Enerji eksikliği tip Polipne Hipotoni	Asidozis +++ / + Acetest ++ / 0 Laktat +++ / +	Amonyak N / + Hemogram N Glukoz N / hipo Kalsiyum N	Kong. Laktik asidoz

Tip	Klinik tip	Asidozis / Ketozis	Diğer bulgular	Olası tanı
IV a	İntoksikasyon tip İlımlı hepatosellüler bozukluk, Hipotoni, Konvülziyon, koma	Asidozis 0 (alkalozis) Acetest 0 DNPH 0	Amonyak + / +++ Laktat N / + Glukoz N Kalsiyum N Hemogram N	Üre siklus defekti, yağ asit oksidasyon defekti
IV b	Nörolojik kayıp, Konvülziyon, Myokloni, Ağır hipotoni	Asidozis 0 Acetest 0 DNPH 0	Amonyak N Laktat N / + Glukoz N Hemogram N	NKH, SO + XO, peroksizomal hast, solunum zincir defekti, CDG
V	Hepatomegali, hipoglisemi	Asidozis ++ / + Acetest +	Amonyak N Laktat + / ++ Hemogram N Hipoglisemi ++	Glikojen depo I, III Fruktoz bifosfataz eksikliği
	Hepatomegali, sarılık, hepatosellüler nekroz	Asidozis + / 0 Asetest + / 0	Amonyak N / + Laktat + / ++ Glukoz N / hipo	HFI, galaktozemi, tirozinemi, sol. zincir bzk.
	Hepatomegali, kolestatik sarılık, gelişme geriliği, kronik diyare	Asidozis 0 Ketozis 0	Amonyak N Laktat N Glukoz N	Safra asit met bzk, CDG, peroksizom. Hast.
	Hepatomegali, depo hastalığı bulguları (kemik tutulumu, gözde kiraz kırmızı leke, vakuollü lenfositler, gelişme geriliği, kronik diyare	Asidozis 0 Acetest 0 Ketozis 0 DNPH 0	Amonyak N Laktat N / + Hemogram N Glukoz N Hepatik tutulum +	Gangliosidoz, sialidoz, I cell, MPS VII, CDG Niemann Pick A

Teşekkür ederim.