



DOĞUŞTAN METABOLİK HASTALIĞI OLAN ÇOCUĐA YAKLAŞIM

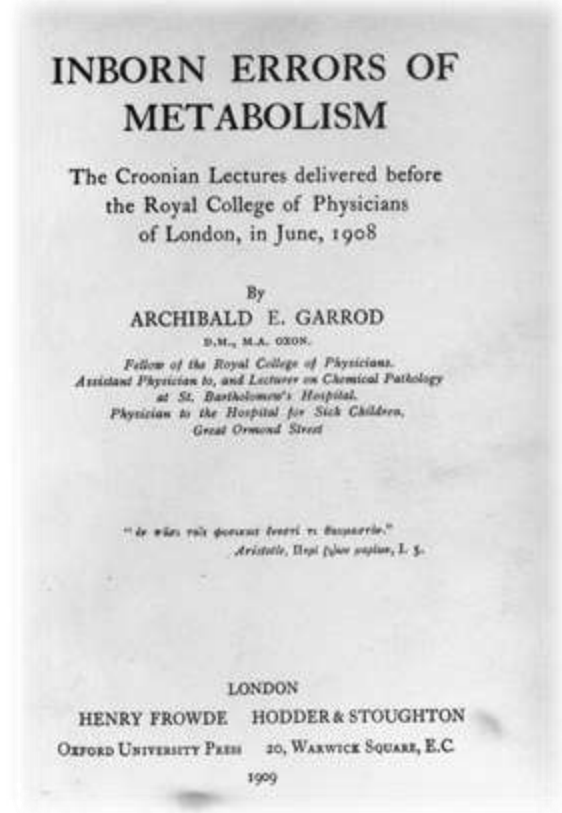
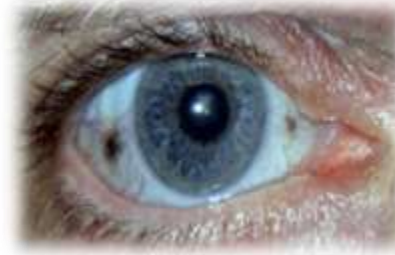
ÖĐr. Gör. Uzm. Dr. Engin KÖSE
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Metabolizma Hastalıkları BD

DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLAR



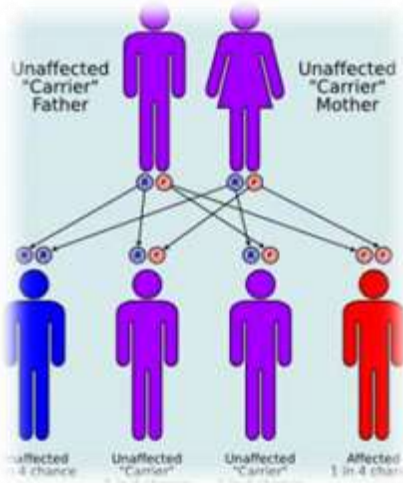
Sir Archibald Garrod,
November 1857

- Archibald Garrod
- 1908
- Biyokimyasal anormallik
- Otozomal resesif kalıtım

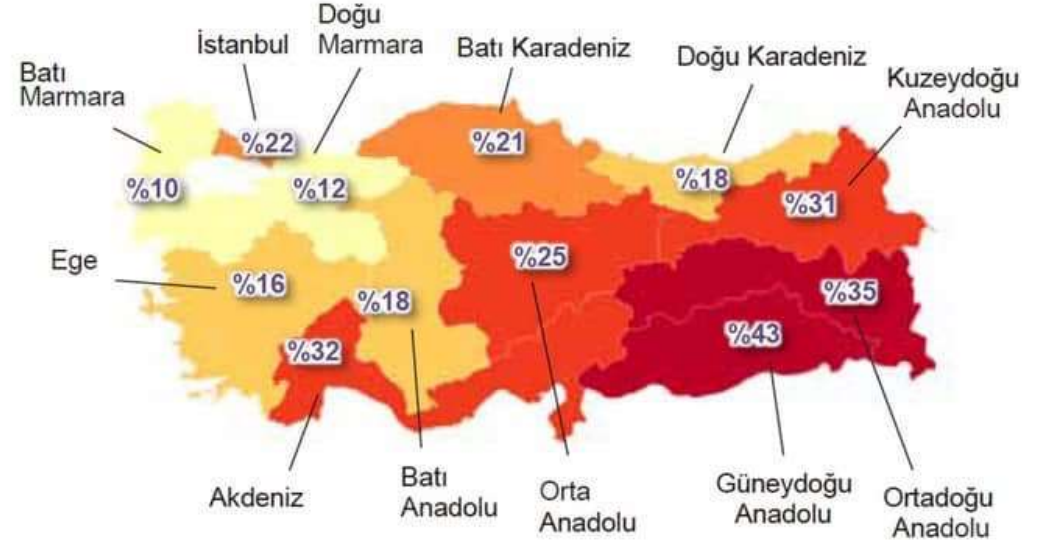


DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLAR

- Nadir hastalıklar
- Fakat kümülatif olarak düşünüldüğünde sıklığı:
 - 1:4000-5000
 - Akraba evliliği sıklığı!!!!
 - %75 otozomal resesif

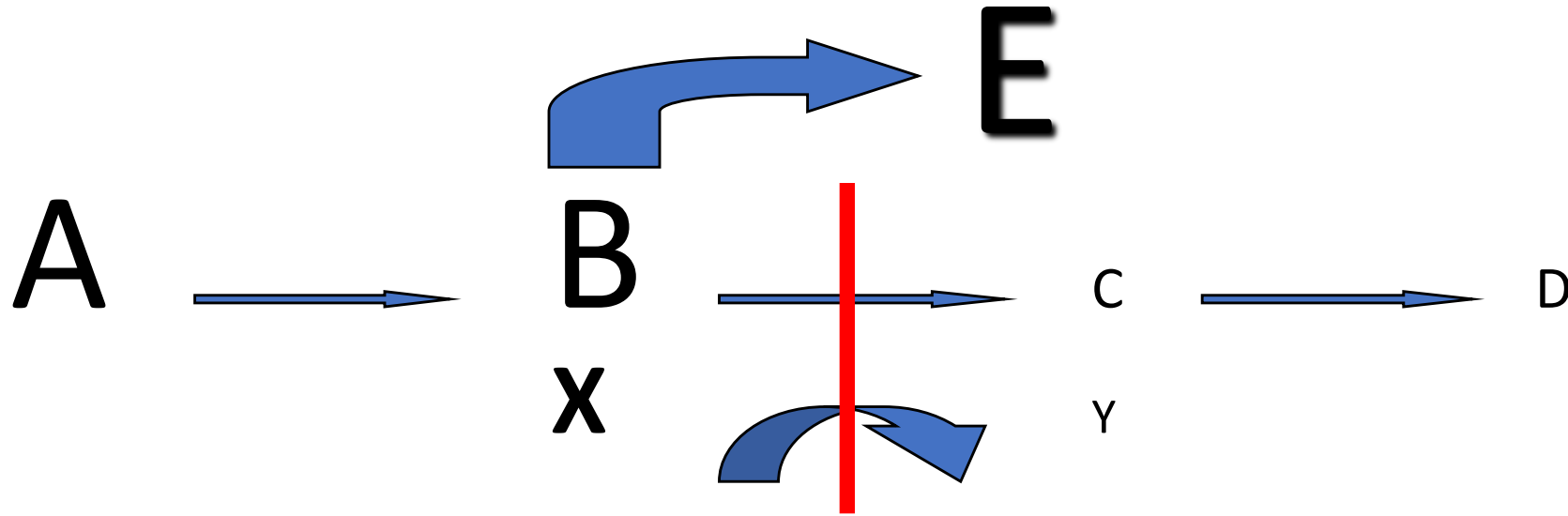


Bölgelere göre akraba evliliği



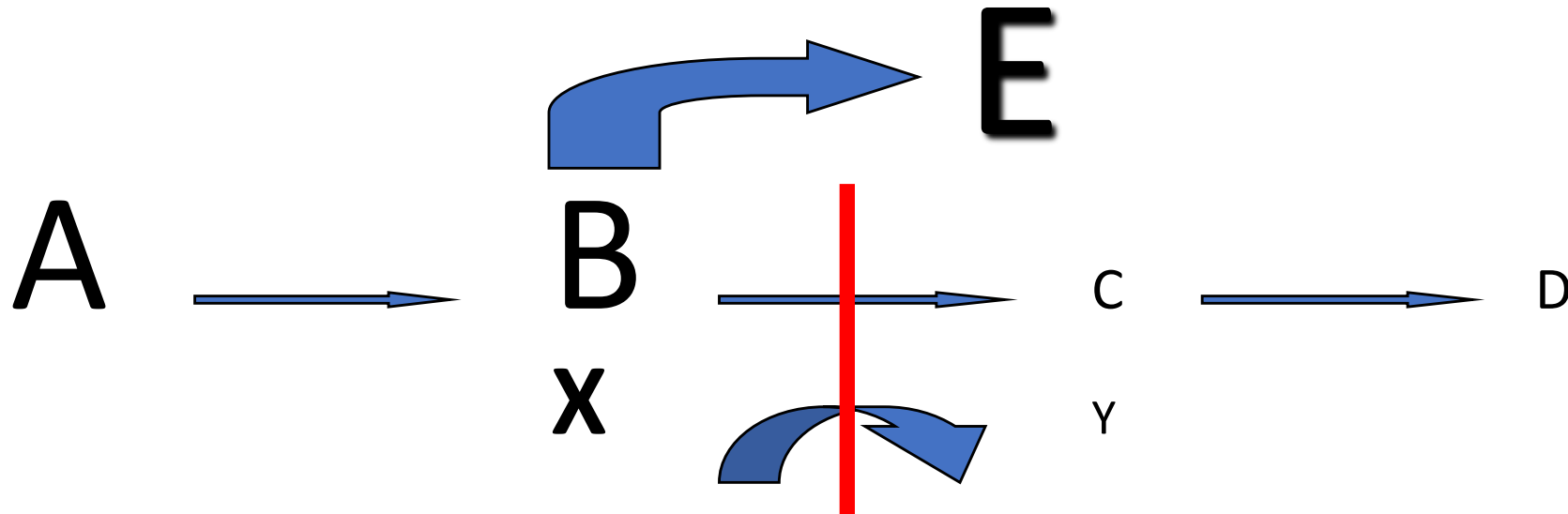
DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLAR

- Protein, karbonhidrat ve yağ asitlerinin sentezi ya da yıkımı ile ilgili görev alan enzim ya da taşıyıcı proteinlerdeki genetik bozukluklardan kaynaklanan patolojik tablolar



DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLAR

- Gerekli spesifik son ürün üretilemez
- Bozuk enzimin göstergesi olan prekürsörler birikir, toksik etki gösterebilirler
- Normal alterne yollarda aktivite artar normal metabolitler artar



NEDEN BİLMELİYİZ

- Mortaliteyi azaltmak
- Geri dönüşü olmayan organ hasarlarını engellemek
- Uzun, zahmetli, pahalı tanı süreçlerinden kaçınmak
- Genetik danışmanlık

NİYE METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

- Metabolik hastalıklar her yaşta ortaya çıkabilir
- Öykü ve fizik muayene!
- Acil tedavi öncesi örnekleri uygun şekilde al ve sakla.
- Metabolik hastalıkların ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği önemli klinik tabloların farkında ol.
- ***Tedavisi olan metabolik hastalıkları** öncelikli düşün ve ekarte et.
- Şüphe varsa metabolizma uzmanına danış.

NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

- Gebelik öyküsü:
 - Annenin sağlığı
 - HELLP, AFLP
- Aile öyküsü:
 - Akrabalık
 - Açıklanamayan yenidoğan ve süt çocuğu ölümü
 - Benzer hastalık
- Özgeçmiş:
 - Tekrarlayan asidoz, hipoglisemi, akut ensefalopati atakları
 - Bazı besinlere karşı tahammülsüzlük
- Kendine zarar verici davranışlar
- Psikiyatrik semptomlar
- Nöbet geçirme
- Hafif geçirilmesi gereken çocukluk çağı hastalıklarında ya da aşı sonrası irritabilite, konvülziyon, ataksi gözlenmesi
- Gelişme geriliğinin tipi:
 - Mental gerilik
 - Kazanılmış becerilerin kaybı
 - Hipotoni
 - Konuşma gecikmesi

NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

• Yenidoğan dönemi:

- Beslenme güçlüğü
- Kusma
- Dehidratasyon
- Sepsis
- Özel koku
- Solunum güçlüğü
- Sarılık
- Konvülziyon
- Hipotoni
- Letarji, koma
- Hidrops fetalis
- Fasial dismorfizm
- Hepatomegali
- Katarakt
- Ani ölüm

NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

- İntoksikasyon varlığında (bilinç durumunda bozulma, koma):
 - *MSUD*
 - *Organik asidemiler*
 - *Metilmalonik asidemi (MMA)*
 - *Propionik asidemi (PA)*
 - *İzovalerik asidemi (İVA)*
 - *Multipl karboksilaz eksikliği (MKE)*
 - *Üre döngüsü bozuklukları*
- Dirençli nöbetler:
 - *B6-yanıtlı epilepsiler*
 - *Serin sentez bozuklukları*
 - *GLUT1 eksikliği*
- Kolestaz / karaciğer yetmezliği:
 - *Galaktozemi*
 - *Tirozinemi tip 1*
 - *Safra asidi sentez bozuklukları*
 - *Yağ asidi oksidasyon bozuklukları*
- Persistan hipoglisemi:
 - *Glikojen depo hastalıkları*
 - *Glukoneogenez bozuklukları*

NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

- **Süt çocuęu ve çocukluk dönemi:**

- **Akut ve tekrarlayan semptomlar:**

- Tekrarlayan kusma, letarji, koma, ataksi
- Hızlı soluk alıp verme
- Konvülziyon
- Ensefalopati

- **Kronik ilerleyici genel semptomlar**

- Motor ve mental gerilik, davranış bozuklukları
- Hipotoni, hipertoni, opistotonus
- Özel koku, miyopati
- Mikrosefali, makrosefali, hidrosefali
- Dismorfik görünüm

NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

- **Özgöl bir organı ilgilendiren semptomlar:**

- Kardiyomiyopati
- Dismorfik görünüm
- Gözde lens, retina bozuklukları, katarakt
- Organomegali
- Nedeni açıklanamayan karaciğer hastalığı
- Renal semptomlar
- Saç, tırnak ve deride değişiklikler
- İskelet değişiklikleri

NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

- Dismorfik bulgular:



I cell



MPS I



MPS VI



MPS IV

NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

- Dismorfik bulgular:



Zellweger sendromu



Gaucher



Smith Lemli Opitz Sendromu



Okulakutanöz tirozinemi (tirozinemi tip 2)



Akrodermatitis enteropatika



Multipl karboksilaz eksikliği
(Biotinidaz veya holokarboksilaz
sentetaz eksikliğine bağlı)

Konjenital eritropoietik
porfiri



Ailevi homozigot
hiperkolesterolemi

Prolidaz eksikliği



NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

• Fizik muayene:

- Hipotoni, hipertoni
- Koma
- Sarılık
- Gelişme geriliği
- Katarakt, glokom, lens subluksasyonu
- Dismorfizm, atipik yüz, kaba yüz görünümü
- Sebore, fotosensitif cilt lezyonu
- İskelet anomalisi
- Miyopati, ataksi
- Tromboembolik olay, gangren
- Apne, respiratuvar distres

NE ZAMAN METABOLİK HASTALIK DÜŞÜNMEİYİZ?

- Anormal idrar rengi:
 - Alkaptonüri (siyah)
 - *Porfiri* (kırmızı)



Koku

- Fare benzeri
- Çemen kokusu
- Terli ayak
- Erkek kedi idrarı

- Lahana
- Bozulmuş balık

Hastalık

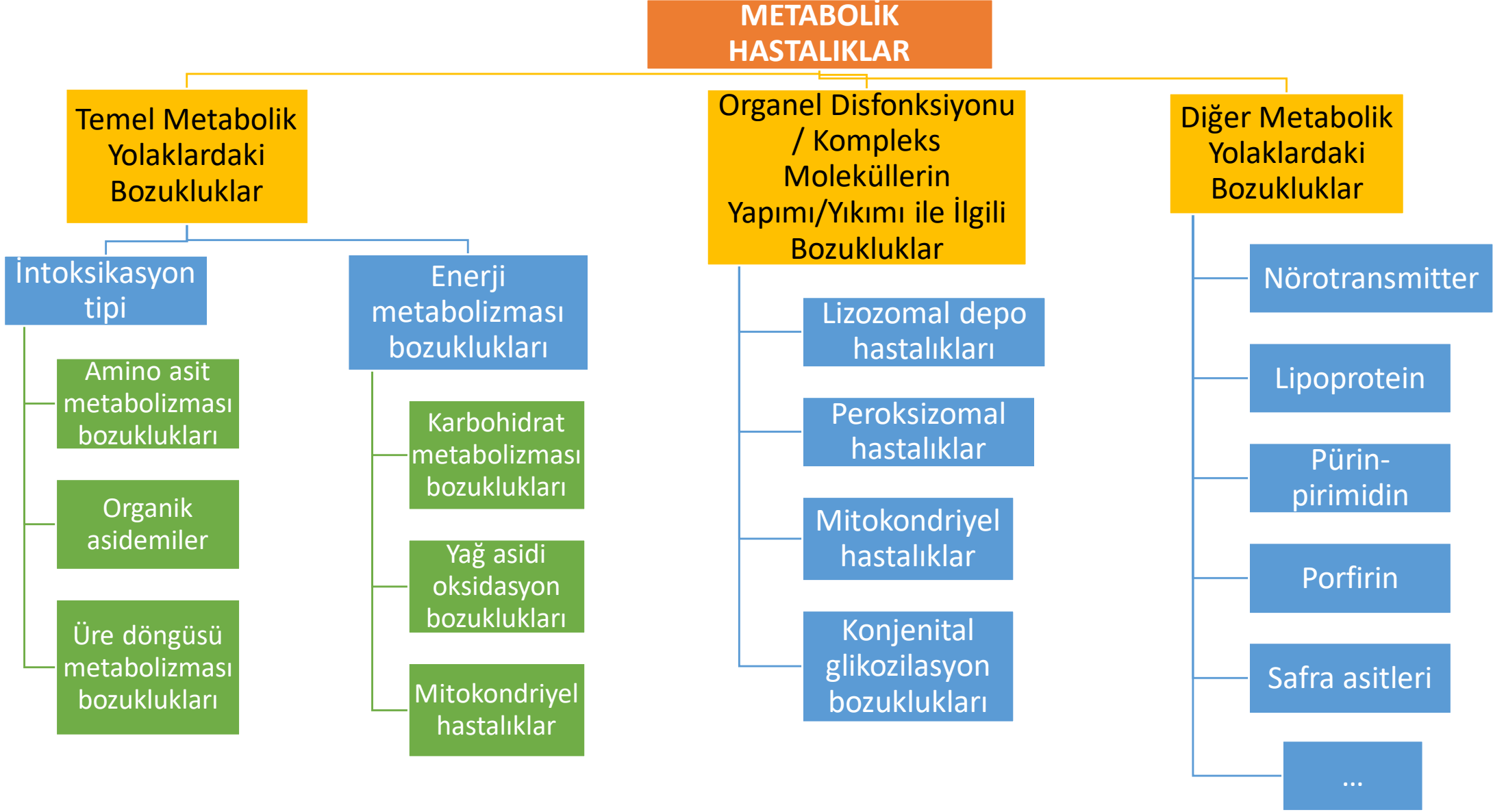
- FKU
- MSUD
- İzovalerik asidemi, GA II
- 3-metilkrotonilglisinüri
- Multipl karboksilaz defekti
- Tirozinemi tip I
- Trimetilaminüri
- Dimetilglisinüri



TEMEL LABORATUVAR BULGULARI

- Metabolik Asidoz
- Hiperamonemi
- Respiratuvar alkaloz
- Hipoglisemi
- Ketozis
- Laktik asidoz
- Piruvat artışı
- Anemi
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Üre düşüklüğü
- Kreatinin düşüklüğü
- Ürik asit düşüklüğü
- Ürik asit yüksekliği
- Alkalen fosfataz düşüklüğü
- Kolesterol düşüklüğü

METABOLİK HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI



METABOLİK HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

İntoksikasyon tablosu

Enerji eksikliği tablosu

Hücre içi metabolizma bozuklukları

İntoksikasyon tablosu

- Başlangıçta hastanın sağlıklı görüldüğü semptomsuz dönem
 - Toksik metabolitlerin birikimi (saatler/aylar)
- Akut/kronik intoksikasyon tablosu, tekrarlayan metabolik ataklar
- Kusma, letarji, koma, karaciğer yetersizliği
- Asidoz, ketozis, hiperamonyemi, hipoglisemi

İntoksikasyon tablosu

Üre döngüsü hastalıkları

Organik asidemiler (metilmalonik, propiyonik, izovalerik asidemi)

Aminoasidopatiler (PKU, MSUD, homosistinüri, tirozinemi)

Yağ asidi oksidasyon defektleri (Özellikle uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defektleri)

Galaktozemi

Hereditör fruktoz intoleransı

Enerji eksikliği tablosu

- Enerji üretimi ve kullanımı ile ilgili biyokimyasal reaksiyonlarda bozukluk
- Yođun enerji tüketen dört ana organ



Enerji eksikliği tablosu

- Bu tip hastalıklarda semptomsuz dönem yoktur, hastalar doğumdan hemen sonra semptomatik olabilir
- Azalmış açlık toleransının ön planda olduğu hastalıklar
 - Glukoz hemostazında bozukluk (GDH, glikoneogenez defektleri)
 - Glikojen depolarının kullanıldığı durumlarda alternatif substratların sentezlenemediği durumlar
 - Yağ asidi oksidasyon defektleri, ketogenez, ketoliz defektleri
- Mitokondrial enerji metabolizmasındaki bozukluklar
 - PDH kompleksindeki defektler
 - Solunum zinciri defektleri
- Alternatif Enerji Kaynaklarında Bozukluklar
 - Kreatin Eksikliği Sendromları

Enerji eksikliği

Hipoglisemi

**Ani bebek
ölümü (SIDS)**

Hipotoni

**Dolaşım
kollapsı**

**Miyopati,
kardiyomiyopati**

**Kardiyak
yetersizlik**

Laktik asidoz

Gelişme geriliği

Hücre içi metabolizma bozuklukları

- Kompleks moleküllerin sentezi ya da katabolizmasındaki bozukluk sonucu gelişen metabolik hastalıklar
 - Lizozomal hastalıklar
 - Peroksizomal hastalıklar
 - Konjenital glikozilasyon bozuklukları
 - Alfa-1 antitripsin eksiklikleri

Hücre içi metabolizma bozuklukları

- Kompleks moleküllerin hücre içi sentez ve yıkımındaki bozukluklar
- Metabolik dengesizlik olmaksızın depolanma
- Lizozomal depo hastalıkları
 - Gaucher hastalığı
 - Niemann-Pick
 - Mukopolisakkaridozlar
- Semptomlar kalıcı, ilerleyici
- Protein yükleme, araya giren enfeksiyonlar seyri etkilemez

ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ OLAN LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI

LSDs	Deficient enzyme	Inheritance	FDA approved ERT and Brand name
MPS I (Hurler syn.)	α -L-iduronidase	Autosomal	Laronidase (Aldurazyme™)/ 2003-FDA, EMA
MPS II (Hunter syn.)	Iduronate sulfatase	X-linked	Idursulfase (Elapraxe™)/ 2006-FDA; 2007-EMA
MPS IV A (Morquio A syn.)	N-acetylgalactosamine 6-sulfatase	Autosomal	Elosulfase Alfa (Vimzim™)/ 2014-FDA
MPS VI (Marateaux-Lamy syn.)	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase	Autosomal	Galsulfase (Naglazyme™)/ 2005-FDA; 2006-EMA
Fabry disease	α -galactosidase	X-linked	Agalsidase α (Fabrazyme™)/ 2001-EMA Agalsidase β (Replagal™)/ 2003-FDA, EMA
Pompe disease	α -glucosidase	Autosomal	Aglycosidase (Myozyme™)/ 2006-FDA, EMA Aglycosidase (Lumizyme™)/ 2010-FDA
Gaucher disease	β -glucocerebrosidase	Autosomal	Aglycerase (Ceredase™)/ 1991-FDA Imiglycerase (Cerezyme™)/ 1994-FDA; 1997-EMA Velaglycerase (VPRIV™)/ 2010-FDA, EMA Taliglycerase (Elelyso™)/ 2012-FDA
Lysosomal acid lipase deficiency	Lysosomal acid lipase	Autosomal	Sebelipase α (Kanuma™)/ 2015-FDA,EMA

MPS: mucopolysaccharidosis; FDA: U.S. Food and Drug Administration; EMA: European Medical Agency.^{1,5,7}