

# Kalıtsal Metabolik Hastalıklar

**Prof. Dr. Yeşim Öztürk**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Gastroenterolojisi ve Metabolizma Hastalıkları

13 Aralık 2012



yeşimozturk.com

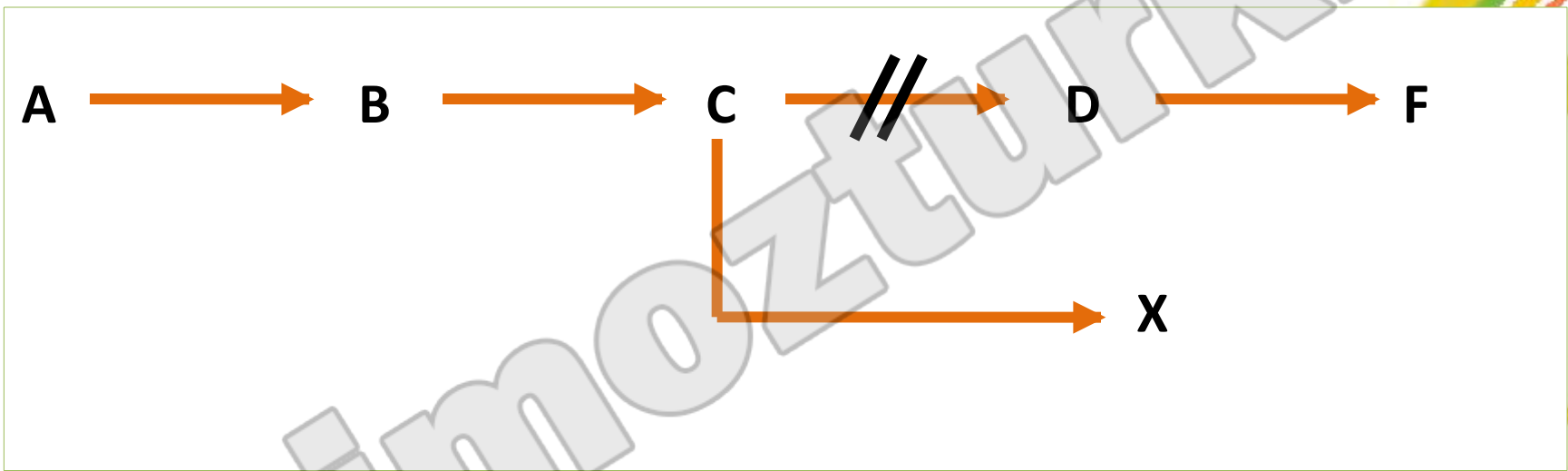
✓ Spesifik proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda;

✓ Primer protein **yapısında** değişiklik

✓ Sentezlenen protein **miktarında** değişiklik

Proteinin **fonksiyonel kapasitesinde ciddi etkilenme:**

- Enzim
- Reseptör
- Transport proteini
- Membran
- Yapısal element



# İpuçları-anamnez

## ✓ Annede gebelik sırasında

- HELLP sendromu,  
Akut karaciğer yağlanması,  
Persistan emesis } Fötüs LCHAD eksikliği
- Akut karaciğer yağlanması → Fötüs karnitin palmitoil transferaz I eks.
- Uzamış doğum eylemi → Fötüs steroid sülfataz eksikliği

TABLE 55.3-1 DISORDERS OF FATTY ACID TRANSPORT AND MITOCHONDRIAL OXIDATION ASSOCIATED WITH MATERNAL COMPLICATIONS OF PREGNANCY

MATERNAL COMPLICATION	DISORDERS OF FATTY ACID TRANSPORT AND MITOCHONDRIAL OXIDATION						
	LCHAD	TFP	CPT1	CACT	MCAD	SCAD	UNKNOWN*
Acute fatty liver of pregnancy	+++	+	(+)	-	(+)	+	+
HELLP syndrome	+++	-	-	-	+	+	+
Preeclampsia	+++	-	(+)	(+)	-	-	-
Placenta floor infarction	(+)	-	-	-	-	-	-

## İpuçları-anamnez

- Çoğu zaman beslenmenin başlamasından sonra semptomların ortaya çıkması
  - Galaktozemi-laktoz
  - MSUD-protein-dallı zincir aminoasitler (lösin, izolösin, valin)
  - Herediter fruktoz intoleransı- ek gıda başlama zamanı ! çay şekeri- sükroz, meyveler
- Doğumda var olan bulgular-enerji eksikliği tipi-Mitokondrial hast.
- Uzamış açlık, enfeksiyon, travma, operasyon, aşılama sonrası bozulma-hayatın herhangi bir döneminde



# İpuçları-anamnez, fizik inceleme

- ✓ Semptomsuz dönemden sonra akut hastalık
- ✓ Konvulziyon ya da hipotoni geliştiren yenidoğan (özellikle durdurulamayan konvulziyon)
- ✓ Anormal koku varlığı

Küf , fare idrarı, çiçek balı.....	Fenilketonüri
Lahana .....	Tirozinemi tip I
Akçaağaç şurubu, pastırma çemeni ...	MSUD
Terli ayak .....	İzovalerik asidemi Glutarik asidüri tip II
Kedi idrarı .....	3-metikkrotonil CoA karboksilaz eksikliği, Multipl açıl CoA karboksilaz eksikliği
Yüzme havuzu .....	Hawkinsinuria

# İpuçları-yenidoğan

## Doğumda bazı bulgular

- ✓ Konvulziyon/apne
- ✓ Ağır hipotoni
- ✓ Asit/hidrops fötalis
- ✓ Dismorfik bulgular

## Doğumdan sonra gelişen bulgular

- ✓ Ani ölüm
- ✓ Anormal koku, kusma, emmeme, uzamış sarılık
- ✓ Semptomsuz dönemi takiben deterioriasyon
- ✓ Akut karaciğer yetmezliği
- ✓ Asit-baz dengesi bozuklukları
- ✓ Açıklanamayan hipoglisemi



# İpuçları-fizik inceleme

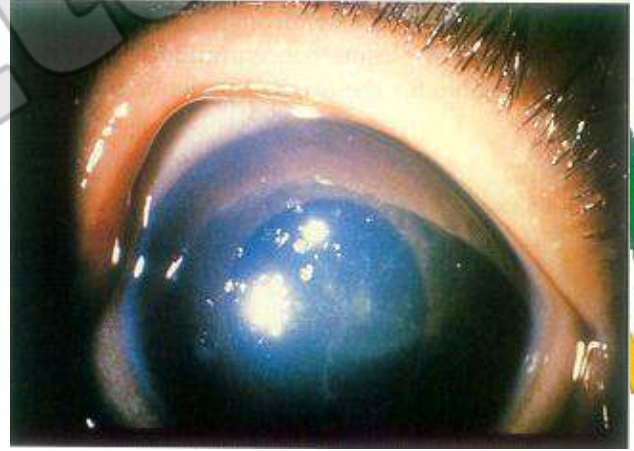
## Makulada Cherry Red Spot

- ✓ Tay-Sachs hastalığı
- ✓ Sandhoff hastalığı
- ✓ Niemann-Pick hastalığı
- ✓ GM1 gangliosidosis
- ✓ Mukolipidozis 1





## İpuçları-fizik inceleme



# İpuçları-fizik inceleme

Cilt lezyonları, saç değişiklikleri, alopesi



Pili torti

Menkes Hastalığı



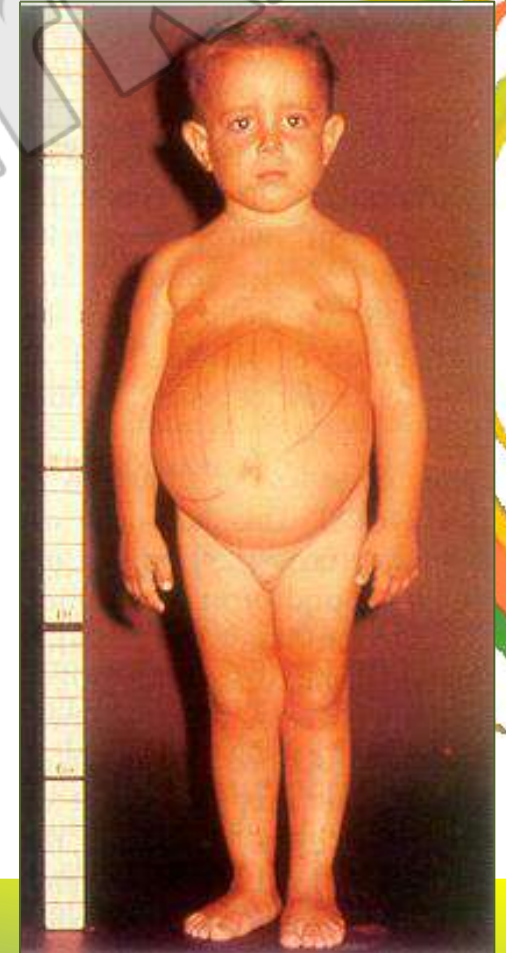
Biotinidaz eksikliği

# İpuçları-fizik inceleme

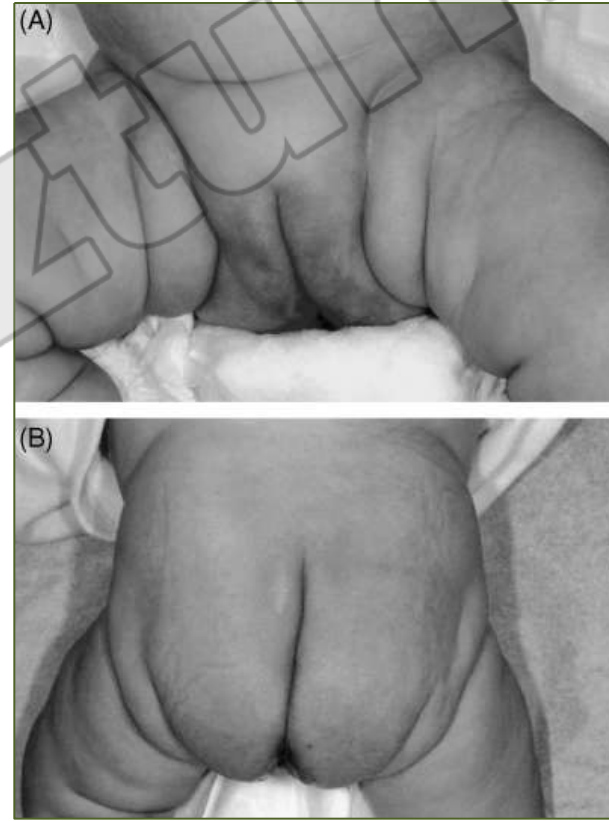
## Cilt lezyonları



# İpuçları-fizik inceleme



# İpuçları-fizik inceleme



Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG)

# Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları (CGD)

- N-oligosakkaritlerin sentez yolunda 34 farklı enzimdeki eksiklikler sonucu **N- oligosakkaritlerin anormal glikozilasyonu** ile sonuçlanan bir grup bozukluk
- Genellikle bebeklikte başlar. Bulguları çok ağır veya hafif olabilir. Ağır gelişme geriliği, hipotoni, multiorgan tutulumu, hipoglisemi, PLE, normal gelişim.
- **PMM2-CDG (CDG-1a), en sık rastlanan tipidir.** Kliniği çok değişken olabilir. Bebeklikte kaybedilebilecek kadar ağır veya erişkinde hafif bulgular
- **Tanı:**
  - ★ **Transferrin izoformlarının analizi**
  - Moleküler genetik tanı testleri

# Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları (CGD)

## • Tedavi

- ✓ MPI-CDG (CDG-Ib) tipi hariç tüm tiplerinde **nutrisyonel destek** (max. enerji)
- ✓ GER, persistan kusma, gelişme geriliği, okuler bulguların ve hipotiroidinin tedavisi
- ✓ İnme benzeri atakların tedavisinde IV hidrasyon ve FTR
- ✓ Erişkinlerde ortopedik yaklaşımlar, skolyoz cerrahisi, tekerlekli sandalye, FTR

## • MPI-CDG (CDG-Ib) tedavisi olan tek tipidir.

- Hepatik-intestinal hastalık
- **Mannose** 1.0g/kg/gün oral, 5 doza bölünerek verildiğinde hipoproteinemi, koagülasyon bozukluklarını, PLE'yi ve hipoglisemi düzeltir.
- Özellikle operasyon öncesi koagülasyon durumuna dikkat edilmeli, derin ven trombozu riski !
- Asetaminofen ve karaciğerden metabolize edilen ajanlardan kaçınılmalı

# Metabolik karaciğer hastalıkları

- Karbonhidrat metabolizması bozuklukları
  - Glikojen depo hastalıkları (tip Ia, non-a,III, IV, VI,IX, XI)
  - Galaktozemi
  - Herediter fruktoz intoleransı
- Lizozomal depo hastalıkları
  - Gaucher hastalığı tip1,2,3
  - Nieman-Pick tip A,B,C
  - Wolman hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığı
- Konjenital glikolizasyon bozuklukları
- Mitokondrial solunum zinciri bozuklukları
- Peroksizomal hastalıklar
- Alper's Huttenlocher sendromu
- Reye sendromu
- Intermedier bozukluklar
  - Tirozinemi tip I
  - Organik asidemiler
  - Üre siklus bozuklukları (citrin eks...)
  - Yağ asit oksidasyon bozuklukları
- Porfiriler
- Abetalipoproteinemi
- Safra asit biyosentez bozuklukları



# Laboratuvar

- ✓ Kan şekeri
- ✓ Kan gazı
- ✓ Kanda veya idrarda keton
- ✓ Kan  $\text{NH}_3$
- ✓ İdrarda redüktan madde-**dipstick değil ! Benedict solusyonu**
- ✓ BUN
- ✓ Laktat
- ✓ Tam kan sayımı
- ✓ Anyon gap  $(\text{Na}+\text{K})-(\text{Cl}+\text{HCO}_3) < 15$

# Laboratuvar

- Stickle sadece glukoz saptanabilir
- Benedict testi ile indirgen tüm maddeler (glukoz, galaktoz, fruktoz) saptanır
- Benedict testi hangi şekerin olduğunu göstermez sadece varlığını gösterir, şeker kromatografisi ile şekerin-indirgen maddenin cinsi ayırdedilebilir.
- Sükroz benedict testi ile reaksiyon vermez.



# Laboratuvar

- ✓ **Sülfit testi** (taze idrar)..... Molibden kofaktör eksikliği
- ✓ **DNPH testi** (idrar) .....MSUD
- ✓ **Fe3Cl testi** (idrar) ..... FKÜ
- ✓ **Redükta madde** (idrar) Galaktoz  
Fruktoz  
4-OH fenilpiruvat  
Homogentisik asit  
Ksiloz  
Glukoz  
Okzalik asit  
Salisilat, askorbik sit  
Ürik asit  
Hippurik asit
- ✓ **Nitroprussit testi**  
Sistin..... Sistinüri, hiperrgininemi  
Homosistin... Homosistinüri,...  
Glutasyon.... Gamaglutamil siklus boz.  
İlaçlar..... N-asetilsistein, penisilamin, kaptopril, ampisillin

# Laboratuvar



**Fe<sup>3+</sup> testi**



**Nitroprussit testi**

# Laboratuvar

- ✓ Kantitatif aminoasit düzeyleri (plazma+idrar) \*
- ✓ İdrar organik asitleri
- ✓ FFA ve keton cisimcikleri (serum)
- ✓ MCFA, VLCFA, fitanik asit (plazma)
- ✓ Açilkarnitin profili (kan)
- ✓ Karnitin (kan)
- ✓ Pürin ve pirimidinler (kan)
- ✓ Orotik asit (idrar)
- ✓ Oligosakkaritler (idrar)
- ✓ Transferrin izoelektrik fokuslama (plazma)
- ✓ Enzim analizi (lokosit, fibroblast kültürü-cilt biopsisi ile) (Hedef organdan)
- ✓ Moleküler genetik arařtırmalar (Hedef organdan)

# Laboratuvar

## Hastanın kan, idrar ve doku örneklerinin ayrılması ve uygun koşullarda saklanması

### Neden önemli ?

1. Hasta kaybedilebilir= indeks vakanın kaybı  
aile için genetik danışma şansının kaybı
2. Tedavi ile bazı ip uçlarının kaybı-tanıda zorluk, gecikmeler
3. Otopsi bulguları spesifik değil !

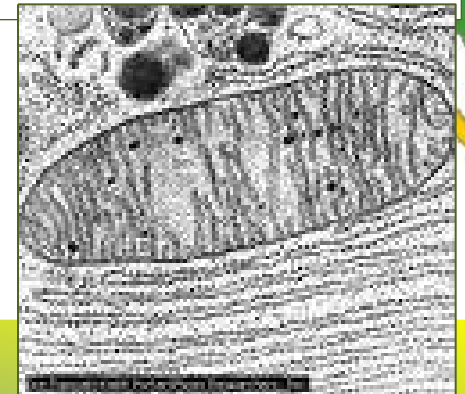
# Laboratuvar

## Hastanın kan, idrar ve doku örneklerinin ayrılması ve uygun koşullarda saklanması

- ✓ 5 mL heparinli kan: metabolik tetkikler için
- ✓ 10 mL EDTA'lı tüpte tam kan: DNA için
- ✓ İdrar örneği (-20 C'de dondur): ileri metabolik tetkik
- ✓ Kas, kalp ve karaciğer biyopsi örnekleri  
Deri, diyafragma, ve/veya akciğer biyopsisi:  
enzimatik veya DNA analizi için fibroblast hücre kültürü

# Mitokondrial hastalıklar

- ✓ Maternal kalıtım, ancak!
- ✓ Tutulan organ, tutulum şiddeti aynı ailede büyük farklılık +
- ✓ Prenatal tanı, genetik danışma günümüzde mümkün değil
- ✓ Tanı için en çok etkilenen organdan alınan örnekler değerli





# Olgu: Ö.K., Ağustos 2012

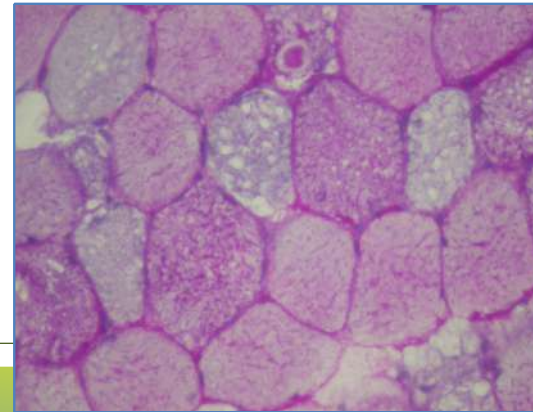
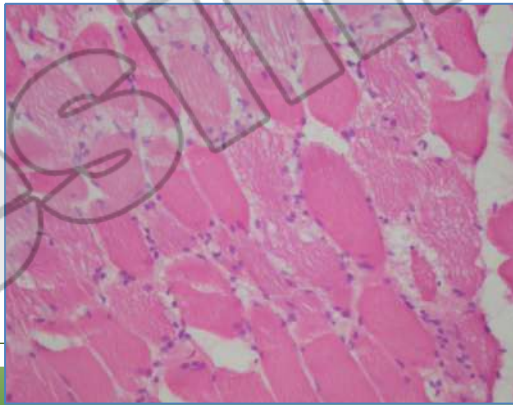
- 28 yaşında, K, Ev hanımı, Nöroloji servisinden
  - Yorgunluk, halsizlik
  - 5 yaşından beri hemen hemen her ay migren benzeri ataklar, zaman zaman güçsüzlük
  - 2 yıl önce doğum yapıyor, sorun yok

## FM:

- Yaygın hafif kas güçsüzlüğü
- DTRlerde azalma

# Olgu: Ö.K., Ağustos 2012

- Hipoglisemi +
- İdrar ketonu –
- PY ve kemik iliği aspirasyonu yayması normal
- CK, CK-MB, miyogloblin, transaminazlar yüksek
- EMG: Miyopati
- **Kas biyopsisi:** tip 1 miyofibrillerde yağ birikimi



Tetkik Adý	Sonuç	Birimi	Referans Deðerler	Bir
Tandem MS Paneli *		µmol/L	-	
<b>Serbest Karnitin *</b>	≈ <b>7.4</b>	<b>µmol/L</b>	<b>10 - 60</b>	
C2 (Asetil) *	10.2	µmol/L	3.2 - 78	
C3 (Propiyonil) *	0.42	µmol/L	0.28 - 2.9	
C4 (Bütiril) *	0.47	µmol/L	0 - 3.8	
C5:1 (Tigilil) *	0.01	µmol/L	0 - 0.35	
C5 (Izovaleril) *	0.3	µmol/L	0 - 0.52	
C6 (Heksanoil) *	0.09	µmol/L	0 - 0.59	
C5 OH (3OH İzovaleril) *	0.27	µmol/L	0 - 0.57	
C8:1 (Oktenoil) *	0.03			
C8 (Oktanoil) *	0.12			
C10:1 (Dekenoil) *	0.09			
C10 (Dekanoil) *	0.21			
C5 DC (Glutaril) *	0.04			
C12 (Dodekanoil) *	0.35	µmol/L	0 - 0.4	
C6DC (Adipoil) *	0.06	µmol/L	0 - 0.49	
C14:2(Tetradekadienoil) *				
<b>C14:1 (Tetradekanolil) *</b>	≈			
<b>C14 (Miristoil) *</b>	≈			
C8 DC (Suberil) *				
<b>C16:1 (Palmitoleil) *</b>	≈			
<b>C16 (Palmitoil) *</b>	≈ <b>3.33</b>	<b>µmol/L</b>	<b>0 - 1.51</b>	
C10 DC (Sebasil) *	0.09	µmol/L	0 - 0.25	
C18:2 (Linoleil) *	0.25	µmol/L	0 - 0.54	
C18:1 (Oleil) *				
<b>C18 (Stearyl) *</b>				
C18:1 (OH) *				
Arjininosuk				
Valin *	173.8	µmol/L	52 - 257	
Glutamin *	125.8	µmol/L	20 - 500	

**(C16+C18:1)/C2 >0.048**

**İdrar organik asit profilinde:**

**Dikarboksilik asidüri**

**Carnitine palmitoyl-CoA transferase 2 (CPT 2) eksikliği**

# Hipoglisemi

Ketozis+  
(=hipoglisemiye yeterli yanıt)

Laktat ↑

Laktat N

Glukoneogenez bozuklukları  
•GDH  
•Fruktoz

•Ketotik hipoglisemi  
•Endokrin bozukluklar (BH eks.)

Hipoketozis

Serbest YA ↑  
(=Hipoglisemide yeterli artış)

Serbest YA ↓  
(=Yetersiz reaksiyon)  
İnsülin ↑

•Yağ asit oksidasyonu  
•ketogenez bozuklukları

Hiperinsülnizm

# Metabolic acidosis

Ketosis +

Ketosis -

Glucose ↑

Glucose normal

Glucose ↓

Lactate normal

Lactate ↑

NH<sub>3</sub> normal

NH<sub>3</sub> ↑

Lactate ↑

Lactate normal

Lactate ↑

Lactate normal

Glucose normal

Glucose normal

Glucose ↓

Ketolysis defect

Organic aciduria (MMA, PA, IVA)

Respiratory chain defect, Organic aciduria

Ketolysis defect, Organic aciduria, MSUD (late-onset)

Gluconeogenesis defect, Respiratory chain defect

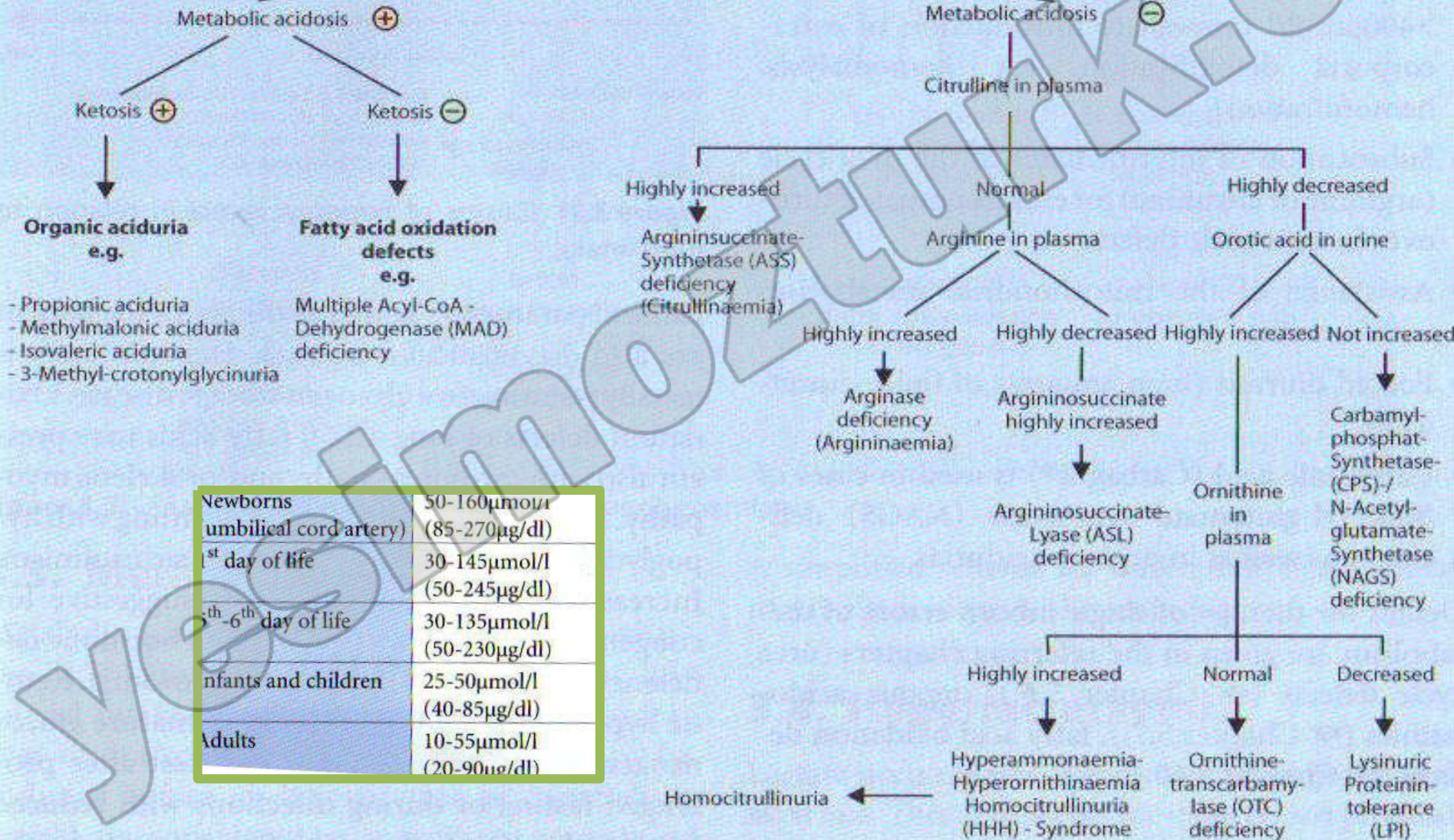
Organic aciduria (MMA, PA, IVA), MSUD (late-onset)

Glutathione-synthetase deficiency, Renal tubular acidosis I and II

Pyruvate-dehydrogenase deficiency

Fatty acid oxidation defect, Fructose 1,6-biphosphatase deficiency

# Hyperammonaemia



Newborns umbilical cord artery)	50-160µmol/l (85-270µg/dl)
1 <sup>st</sup> day of life	30-145µmol/l (50-245µg/dl)
3 <sup>rd</sup> -6 <sup>th</sup> day of life	30-135µmol/l (50-230µg/dl)
Infants and children	25-50µmol/l (40-85µg/dl)
Adults	10-55µmol/l (20-90µg/dl)

# Chronic encephalopathy

Clinical symptoms outside the CNS

+

-

Skin + connective tissue

Hepatosplenomegaly ± bones

Muscle

Symptoms pointing to an involvement of white matter

Symptoms pointing to an involvement of gray matter

- Homocystinuria
- Menkes Disease
- Fucosidosis
- Galactosialidosis
- Prolidase deficiency
- Multiple sulfatase deficiency

- M. Gaucher
- M. Niemann-Pick
- Mukopolysaccharidosis (I, II, III, VII)
- GM1 Gangliosidosis
- Sialidosis II
- Zellweger syndrome

Mitochondriopathy

- Changes in muscle tone
- Spasticity, retardation

- Seizures
- Ophthalmological symptoms
- Dementia
- Extrapyrimal symptoms

Central + peripheral

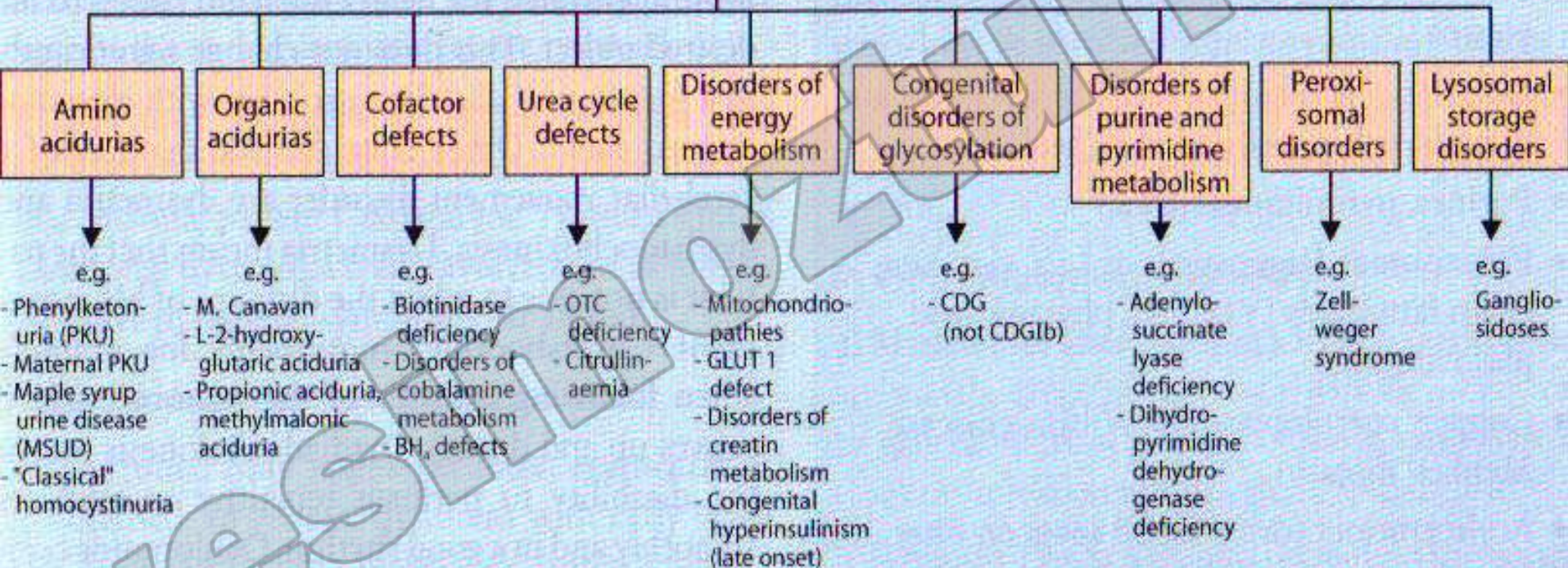
Central

- Metachromatic Leukodystrophy
- M. Krabbe
- Peroxisomal disorders

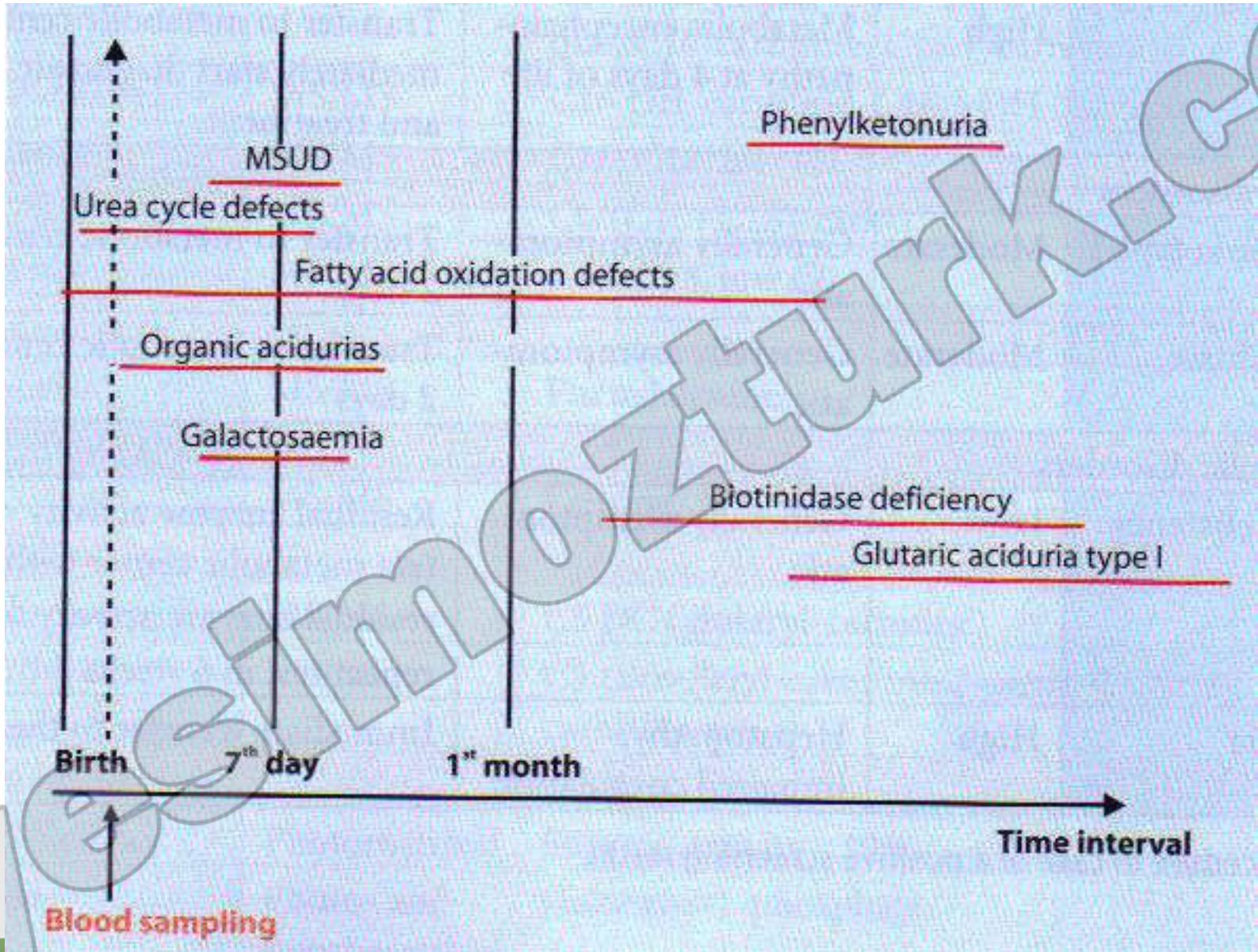
- M. Canavan
- M. Alexander
- Late onset of GM1 and GM2
- Aminoaciduria
- Organic acidurias

- Biodinidase deficiency
- MELAS and other defects of mitochondrial energy metabolism
- GM2 Gangliosidase (early onset)
- Neuronal Ceroid-lipofuscinosis

## Psychomotor retardation





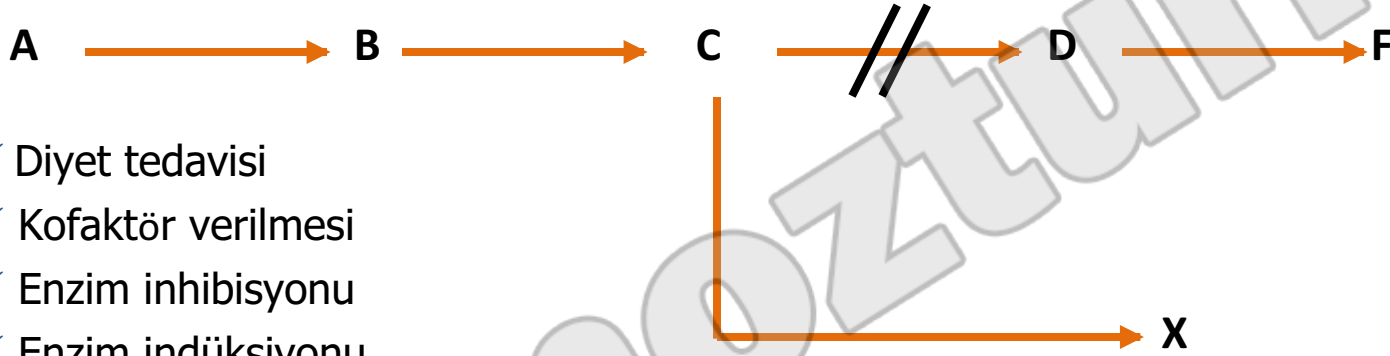


Değişik metabolik hastalıklarda semptom başlama yaşları

# Tedavi

- ✓ Dehidratasyonun düzeltilmesi
- ✓ Şok tedavisi
  - Doku perfüzyonu ve hipoksinin düzeltilmesi, önlenmesi
- ✓ Katabolizmanın düzeltilmesi
  - ✓ Endojen toksik metabolit birikiminin önlenmesi
    - IV glukoz infüzyonu (6-11 mg/kg/dak)
    - IV lipit infüzyonu (1g/kg/gün)
    - Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi
- ✓ Spesifik tedavi

# Tedavi



- ✓ Diyet tedavisi
- ✓ Kofaktör verilmesi
- ✓ Enzim inhibisyonu
- ✓ Enzim indüksiyonu
- ✓ Son ürünün verilmesi
- ✓ Feed-back inhibitörünün verilmesi
- ✓ Alternatif yol tedavisi
- ✓ Eliminasyonun arttırılması
- ✓ Organ transplantasyonu
- ✓ Somatik gen transplantasyonu

# Olgu 1 (E.Z)

- 4/365, erkek hasta
- **Emmede azalma, solunum zorluğu**
- 26 yaş sağlıklı anneden C/S ile 39 haftalık-3750g olarak doğuyor. Son 24 saatte gelişen inleme, emmede azalma nedeniyle postnatal 4.gününde **sepsis ön tanısı**yla BUÇH'de yatırılıyor.
- Soygeçmişinde özellik yok.
- **Fizik inceleme:**

VA: 3700 g (50-75p)	KTA : 138/dk
VB: 50 cm (25-50p)	SS : 50/dk
BÇ: 36 cm (50-75p)	VS : 36.8°C

Genel durumu kötü, **dehidrate ve ikterik** görünümde

**Yüzeyel solunum+ yenidoğan refleksleri azalmış, hipotonik**

# Olgu 1

## Laboratuvar:

- Tam kan sayımı: Hb: 17,3 g/dL Plt:438.000/mm<sup>3</sup> BK: 12.500/mm<sup>3</sup> PY: %36 lenfosit, %15 monosit, %49 PNL
- CRP: 0,30 mg/dL PZ: 16.5, aPTT:31 sn
- İdrar ketonu (-)
- KŞ: 73 mg/dL **BUN: 2 mg/dL** Cr: 0.9 mg/dL, Ürik asit: 4,4 mg/dL Na:150 mEq/L K: 5,1 mEq/L SGOT: 139 IU/L SGPT:40 IU/L T.bil: 14,5 mg/dL D.bil: 0,43 mg/dL T.protein:5,7g/dL Albumin: 3.3 g/dL
- TFT: normal
- İdrarda RM: negatif
- PA-AC grafisi: Normal
- Kranial ve batın USG: Normal
- Göz dibi bakışı: Papilla bilateral hafif soluk
- İşitme taraması: Normal
- Ekokardiografisi: PFO

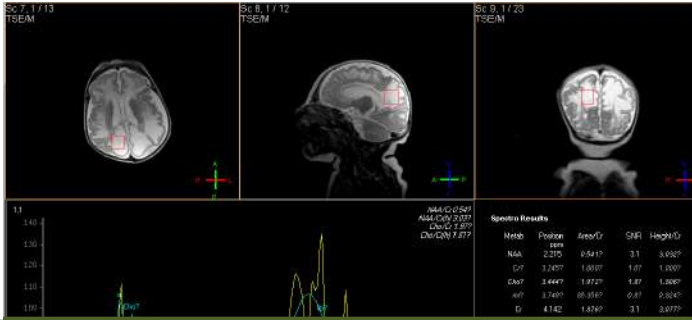
CRP normal ve genel durumu bozuluyor !

- Kan gazı pH: 7.45 pCO<sub>2</sub>: 23 mmHg pO<sub>2</sub>: 134 mmHg HCO<sub>3</sub>: 20 mmol/L
- Amonyak: 1387 µg/dL
- Serum kantitatif amino asit analizi:
  - Sitrüllin: 1292 µmol/L (0-40)
  - Arginin : 15 µmol/L(10-70)
  - Ornitin :10.5 µmol/L (30-285)
  - Glutamin: 997 µmol/L(198-886)
- İdrarda sitrülün ve orotik asit düzeyi yüksek

## Sitrülinemi

- Periton diyalizi
- Protein içermeyen, yüksek enerjili parenteral beslenme
- Na benzoat 250 mg/kg/gün ve L-arginin 500 mg/kg/gün NG yoluyla
- Üçüncü gün yüksek enerjili, 0.25g/kg/gün protein içeren enteral beslenme başlandı (anne sütü, basic-p, zeytinyağı, şeker)
- Periton diyalizi 4. günde kan  $\text{NH}_3$  düzeyinin **1387**  $\mu\text{g/dL}$ 'den **33**  $\mu\text{g/dL'e}$  gerilemesi üzerine sonlandırıldı
- 5. günde enteral daha sonra total oral beslenmeye geçildiğinde **basic-p +UCD-1 +sıvı yağ+ şeker (150-180 kcal/kg/gün enerji ve 1.5 gr/kg/gün protein içeren UCD-1 ile diyet)** karışımından oluşan özel formula ile beslenmesi sürdürüldü.

## Olgu 1'in 6 aylıkken çekilen Beyin MR Spektroskopi bulguları:



Tüm metabolitlerde kayıp

### İdame tedavisi:

- ✓ 150-180 kcal/kg/gün enerji ve 1.5 gr/kg/gün protein içeren UCD-1 ile diyet
- ✓ Arjinin 500 mg/kg/gün 3 dozda
- ✓ Ammonaps
- ✓ FTR, göz, ped. nöroloji izlemi



# Hiperamonemi tedavisi

1. İntervenöz yeterli **kalori, sıvı ve elektrolit** (%10 glukoz ve

**Kan NH<sub>3</sub> >350 µg/dL ise;**

Medikal tedavi

**Kan NH<sub>3</sub> > 700 µg/dL ise;**

Periton diyalizi

Hemodiyaliz

+

Medikal tedavi

# Neden NH<sub>3</sub> birikiyor ?

## Tedavinin mantığı nedir ?

- Amonyakın böbrekten atılımı çok az.
- **Na benzoat** endojen glisinle **hippuric acid** oluşturur.  
1 mol benzoat 1 mol amonyak temizler.
- **Fenilasetat** endojen glutaminle birleşerek **fenilasetilglutamin** oluşturarak idrarla atılımını sağlar,  
1mol fenilasetat 2 mol amonyak temizler.
- **Arjinin** amonyak ile reaksiyona girerek daha az toksik maddelerin oluşumunu sağlar (arjijinaz eks. hariç). Ayrıca bazı üre siklus enzim bozukluklarında esansiyel hale de gelir.
- **Carboglumatic acid:** N-asetil-glutamatın yapısal analogu. Üre siklusundaki ilk enzim olan carbamoyl phosphate synthetase'ın aktivatörü

# Olgu 2

- 14 aylık kız hasta, **letarji ve kusma** ile getirildi.
- 1 gün önce, ateş, iştahsızlık ve 10 kez kusması olmuş.
- Uykulu, takipneik
- Rengi soluk
- **Fizik inceleme:**
  - Görünüm: Uykulu/letarjik,
  - Solunum: takipneik, retraksiyon yok
  - Perfüzyon: Cilt soluk
  - KTA 170/dk, SS 40, KB 80/40 mmHg,
  - O<sub>2</sub> sat % 100, oda havasında
  - Cildi sıcak ve soluk, deri turgoru hafif azalmış, KDZ uzamış, müköz membranlar nemli
  - Letarjik, yanıt kötü
- Hızlı glukoz 20 mg/dL



# Genel izlenim

- Şok (kompanse) ve SSS/metabolik disfonksiyon
  - Kusma, orta derecede dehidratasyon
  - Hipoglisemi

# Tedavi öncelikleri

- Kardiyopulmoner monitörizasyon
- Damar yolunun açılması
- Laboratuvar incelemeleri için kan ayırımı
- 5 mL/kg %10 Dekstroz IV
- 20 mL/kg SF ile sıvı resusitasyonuna başla

## Tanısal Tetkikler

- Kan gazı, elektrolitler, glukoz, laktat, amonyak, idrar ketonu, tam kan sayımı
- Tedaviye başlamadan önce, özel tetkikler için kan-idrar örneği al ve dondur.

# Özel tanısal tetkikler

- Plazma aminoasitleri
- Karnitin düzeyleri
- Açilkarnitin profili
- İdrar organik asitleri
- İdrarda redüktan madde

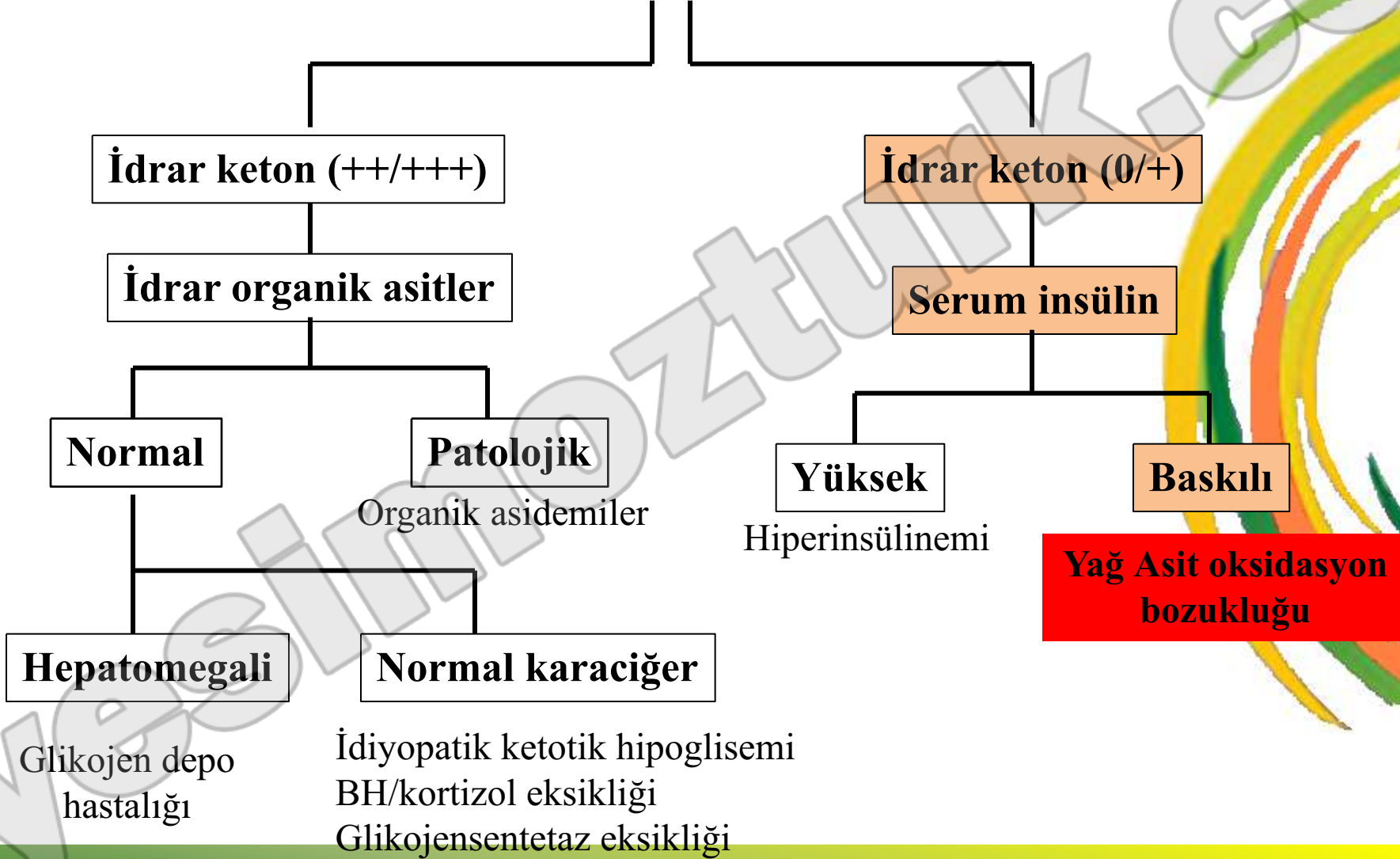


# Olgunun seyri

- Na 135, K 3.4, Cl 98, HCO<sub>3</sub> 20
- Glukoz: 20 mg/dL
- Özel tetkikler için kan alındı ve donduruldu.
- İdrar ketonu: Negatif
- IV glukoz infüzyonundan sonraki kan glukozu: 95 mg/dL



# Hipoglisemi



# Olgu 3 (N.D)

- 5 yaşında kız hasta
- Bir haftadır, şiddeti gittikçe artan **karın ağrısı**, **kusma**, başvurusundan bir gün önce yakınmalarına eklenen **ateş ve bilinç bulanıklığı**, 1 haftada 2 kg **kilo kaybı**
- Benzer yakınmalarla, bir yaşından beri, **dört kez** başka merkezlerde yatırılarak **aseptik menenjit**, **ensefalit** ve en son altı ay önce **ensefalit**, **salmonellozis** tanısı ile izlem
- Özgeçmişinde
  - yenidoğan döneminde **G6PD eksikliği** tanısı
  - Motor-mental gelişimi normal
- Soygeçmişinde,
  - anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği
  - iki sağlıklı kardeşi var
  - babanın kardeşlerinde bebeklik döneminde ölümler

## **Fizik inceleme:**

Vücut ağırlığı < 5 p, boyu 25-50p

VS: 38.7 °C

Hipotonik, bilinci kapalı, menings irritasyon bulguları +

## **Laboratuvar:**

- Tam kan sayımı: Hb: 11.9 g/dL, **lokosit sayısı: 4200/mm<sup>3</sup>** (N: 5500-15 500), trombosit sayısı: 193x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> **eritrosit sayısı: 4.2X10<sup>6</sup> /mm<sup>3</sup>** (N: 4-5.2x10<sup>6</sup>)
- Periferik yaymasında hemoliz bulgusu yok
- **İdrar tetkiki: keton ve glukoz pozitif**
- Sedimantasyon: 19 mm/sa (N: 0-20)
- Protrombin zamanı: 15 sn (N: 11-15)
- **Kan pH: 7.34 HCO<sub>3</sub>: 7.8 mmol/L** (22-29)
- Kan şekeri: 186/332/134/95 mg/dL
- **AST:72 U/L, ALT: 59 U/L**
- **Ürik asit: 12.8 mg/dL** (N: 2.2-6.6), diğer BFT, KcFT ve lipit profili normal.
- **Anyon gap: 30.6 mEq/L** (N: 7-16)
- Kan amonyak düzeyi: 96.5 (N: 20-120) µg/dL, **laktik asit: 20.4 µg/dL** (N: 8.1-15.3), piruvik asit: 0.88 µg/dL (0.3-0.9)
- Kan ve idrar amino asit kromotografisi: Normal
- BOS incelemesi:Normal **BOS'da laktik asit: 31.9 µg/dL** (N: 9.19.8)
- **EEG: Ensefalopati ile uyumlu**
- Beyin MRI: Normal

İzleminin 2. gününde **ishal**, saçlarda ve tüm vücutta ani ve çok miktarda dökülme (**total alopesi**) ve **pansitopeni** (periferik kanda lokosit sayısı  $1600/\text{mm}^3$ , absolü nötrofil sayısı  $306/\text{mm}^3$ , eritrosit sayısı  $2.9 \times 10^6$ , trombosit sayısı  $140 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) gelişti.

öyküde **ataklar halinde ensefalopati** tablosu + **pansitopeni** + **idrarda değişik koku** (terli ayak kokusu)  
**organik asidemi şüphesi ?**

- ⇒ intravenöz sıvı replasmanı
- ⇒ hiperürisemi tedavisi için ksantin oksidaz inhibitörü
- ⇒ protein alımının  $0.5 \text{ g/kg/gün}$  ile kısıtlanması

5. günde bilincinin açılmaya başladığı, yer, zaman ve kişi oryantasyonunun düzeldiği gözlemlendi.

- İdrarda organik asit profilinde,
  - artmış **izovalerilglisin** (2600 mmol/molkre, internal standart: 130 mmol/molkre),
  - artmış **3-hidroksiizovalerik asit** (650 mmol/molkre, internal standart: 130 mmol/molkre),
  - artmış **3-hidroksibütirik asit** (5430mmol/molkre)

**İZOVALERİK ASİDEMI**

# Tedavi

- 100 mg/kg/gün **L-karnitin**, 250 mg/kg/gün **glisin** ve 2g/kg/gün protein içeren lösinden kısıtlı, özel tıbbi formula (Leu 2) ile desteklenmiŐ diyet tedavisi
- Ailesine hastalık hakkında ayrıntılı bilgi ve genetik danışma



yesimozturk.com