



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Olgu Sunumu

16 Ekim 2020 Cuma

Doç. Dr. Özlem Ünal Uzun



AŞİL TENDONUNDA SERTLİK İLE BAŞVURAN BİR OLGU

ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

OLGU SUNUMU

- Z.K.
- DT: 04/07/2011
- 4 yaş 9 ay erkek
- **Şikayet:** Halsizlik, karın ağrısı, ayaklarında şekil bozukluğu, yürüme bozukluğu, parmak ucunda yürüme

- *Hikaye:*

- İki yaşında gribal enfeksiyon sırasında genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği olmuş. Entoksikasyon? düşünülmüş. İV sıvı tedavisi ile düzelmiş.
- Üç yaşında halsizlik, karın ağrısı, ayaklarında şekil bozukluğu, yürüme bozukluğu, parmak ucu yürüme şikayetleri ile başvurmuş.
Tanı konamamış.
- Ayaklarındaki şekil bozukluğu, aşil spastisitesi, yürüme bozukluğu giderek ilerlemiş.

- **Özgeçmiş**

- Anne 27 G1Y1
- Term C/S DA: 3900 g. Perinatal asfiksi yok.
- 18 aylık yürümüş, 1 yaşında tek sözcüklerle konuşmaya başlamış.
- İki yaşında gribal enfeksiyon sırasında genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği olmuş.
- Üç yaşından sonra yürümede bozulma başlamış.

- **Soygeçmiş**

- Anne-baba 2. derece kuzen akrabalığı.
- İki yaşında ve 2,5 aylık iki kardeşi var.
- Ailede benzer şikayetleri olan birey yok.

- ***Fizik muayene:***

- VA: 16 kg (50 p) Boy: 104 cm (75-90 p)
- Karaciğer kot altında 3-4 cm ele geliyor.
- Bilateral alt ekstremitelerde spastisite.
Belirgin aşıl spastisitesi.



- AST: 154 U/L
- ALT: 186 U/L
- T/D.Bil: 0,30/0,11 mg/dL
- PTZ: 18,7 sn
- INR: 1,54
- aPTT: 39,3 sn
- Abdomen USG: Hepatomegali ve grade I hepatosteatoz

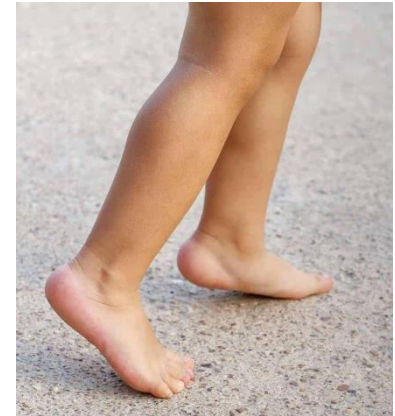
- Kraniyal MRG: Normal
- Spinal MRG: Normal



- Ayırıcı tanıda neler düşünölmeli?
- Öyküde neler önemlidir?
- Hangi tetkikler istenmeli?

ALT EKSTREMİTELERDE TONUS ARTIŞI

- İdiopatik parmak ucu yürüme
- Serebral palsi (spastik dipleji)
- Distoni
- Gerilmiş spinal kord (tethered cord)
- Kalıtsal miyelopatiler (herediter spastik paraparezi, pirmer lateral skleroz)
- Aralıklı metabolik kriz tablosu ve ensefalopati ile giden metabolik hastalıklar
- Diğer metabolik hastalıklar
- Lökodistrofiler



İDİOPATİK PARMAK UCU YÜRÜME

- Herhangi bir neden olmaksızın iki yaşından sonra parmak ucunda yürümenin devam etmesidir.
- Nörolojik muayenede başka bir anormallik yoktur.
- Ailevi olabilir.
- Hemen tümü basit egzersizlerle normale döner.

Serebral palsy düşündüren öykü ve fizik muayene bulguları
Erken doğum öyküsü
Aralıklı olarak bozulma öyküsü yok

Kraniyal MRG: Periventriküler lökomalazi ya da başka serebral palsy düşündürecek bir görünüm

Spastik dipleji

Gün içerisinde değişkenlik veya alt ekstremitelerde tonus artışında dalgalanmalar

DOPA yanıtı distoni (GTPCH1, SR, TH)
Geçici distonik parmak ucu yürüme

BOS nörotransmitter analizi
Genetik analiz
Levodopa denenebilir

Mesane ve bağırsak işlevlerinde bozukluklar
Duyusal değişiklikler

Reflekslerde azalma
Kas atrofisi

Var

Gerilmiş spinal kord
(tethered cord)

Kraniyal spinal MRG

Yok

Hereditör spastik paraparezi
Primer lateral skleroz

Kraniyal spinal MRG
Genetik analiz

Aralıklı metabolik kriz ya da ensefalopati tablosu

Var

Dallı zincirli amino asit
metabolizması bozuklukları
Üre döngüsü bozuklukları

Yok

Serebral folat eksikliği
Biotinidaz eksikliği
Sjögren Larsson sendromu
Vitamin E eksikliği
Lökodistrofiler

OLGU

Serum amino asitleri

Arginin: 537 micromol/L (29-134)

Amonyak: 122 micromol/L
(21-50)

ARG1 geni:

**c.703_707delinsAGACTAGACC
(p.Gly235Argfs*20) Homozigot.**

Daha önce bildirilmemiş.

Çerçeve kayması ve erken stop kodon mutasyona neden olması nedeniyle hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir.

OLGU

TANI:
ARGİNİNEMİ

Her iki kardeşte arginin düzeyi yüksek ve
Aynı homozigot mutasyon

UCD mama ile hazırlanmış düşük proteinli diyet ve
sodyum fenil bütirat tedavisi

ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI

- Amino asit metabolizmasından oluşan amonyak, temel olarak karaciğerde üreye dönüşüm yoluyla uzaklaştırılır.
- Üre döngüsü, arginin, ornitin, ve sitrülin endojen üretimi için ana kaynaktır.

ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI

- **Yenidoğan:** Doğum sonrası belirtisiz kısa bir süre sonrasında beslenme bozukluğu, uykuya eğilim, hiperventilasyon, nöbet, komaya ilerleyen ağır ensefalopati
- **Bebek ve çocuklar:** Büyüme gelişme geriliği, beslenme sorunları, kusma, hiperamonemik krizler
- **Ergen ve yetişkinler:** Kronik nörolojik ya da psikiyatrik sorunlar, yüksek protein alımı veya katabolizmaya sokan durumlar sırasında ensefalopati atakları

ÜRE DÖNGÜSÜ

- **Beş katalitik enzim:**

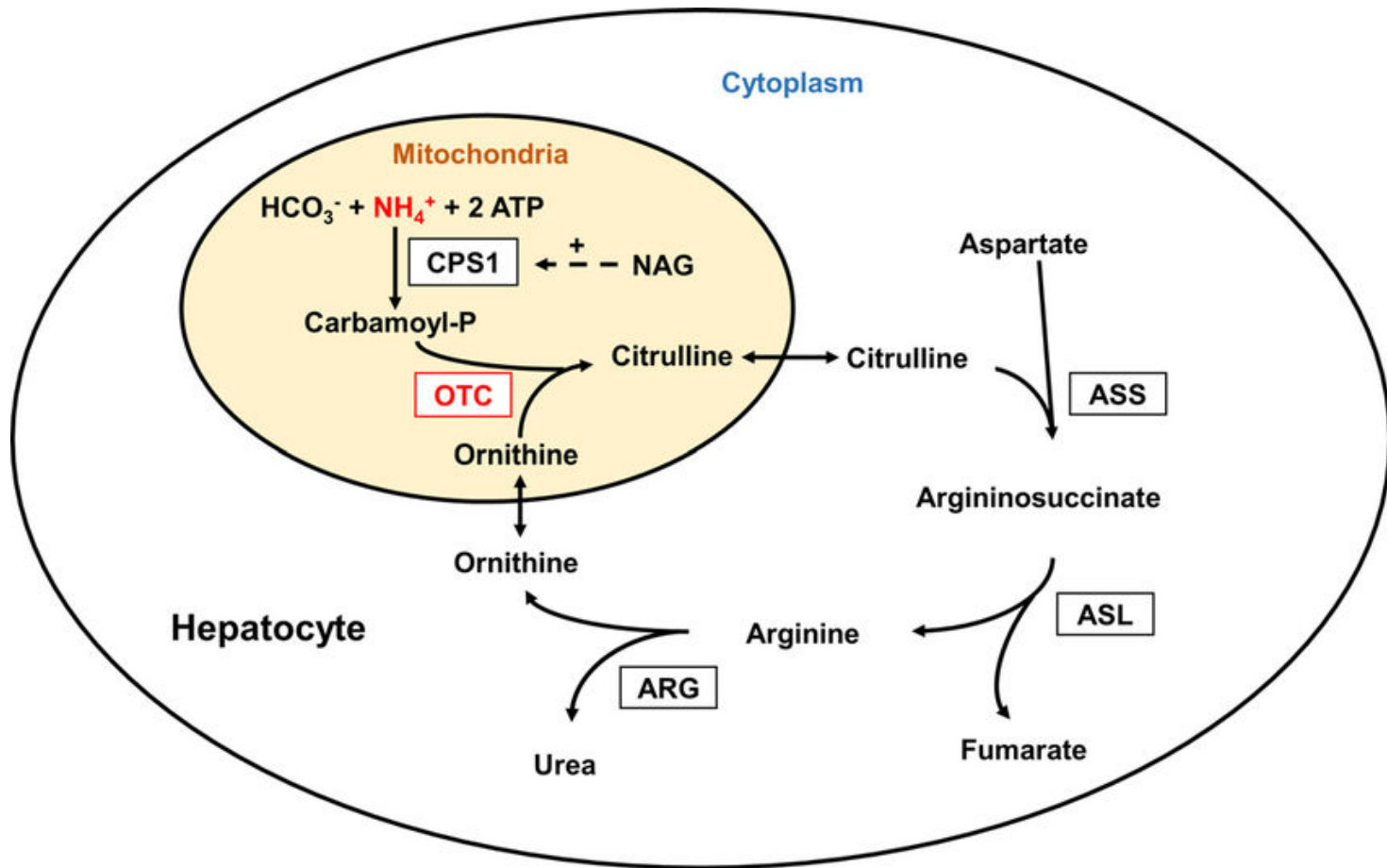
- Karbamoilfosfat sentetaz I (CPS1)
- Ornitin transkarbamilaz (OTC)
- Argininosüksinik asit sentaz (ASS1)
- Argininosüksinik asit liyaz (ASL)
- **Arginaz (ARG1)**

- **Bir kofaktör enzim:** N-asetil glutamat sentetaz (NAGS)

- **İki amino asit taşıyıcı:**

- Ornitin translokaz (ORNT1; ornitin/sitrüline taşıyıcı; solute carrier family 25, member 15)
- Citrin (aspartate/glutamate taşıyıcı; solute carrier family 25, member 13)

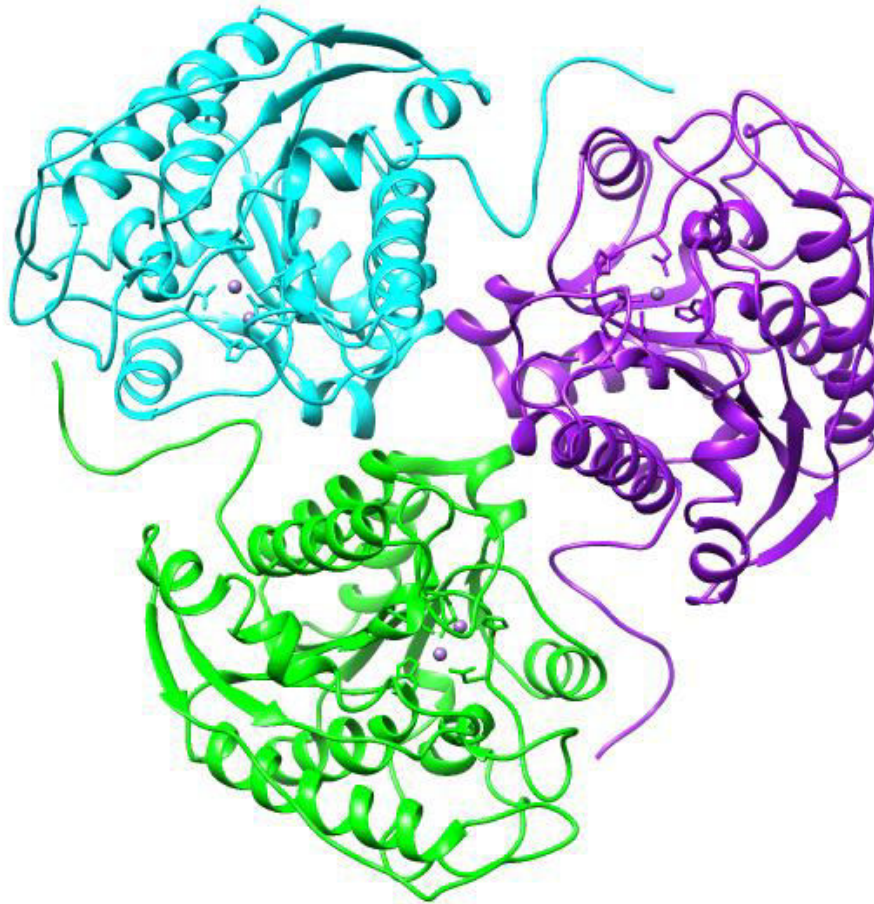
ÜRE DÖNGÜSÜ



ARGİNİNEMİ

- Argininemi, *ARG1* geninde mutasyonların neden olduğu arginaz enzimi eksikliği nedeniyle arginin birikimi ile giden otozomal resesif hastalıktır.
- Üre döngüsü bozuklukları içinde en nadir rastlanan enzim eksikliğidir (1:1000.000).
- Arginaz enzimi hepatik sitozolde bulunur ve üre döngüsünün son basamağını katalizler.
- Bu basamakta argininin hidrolizi ile üre ve ornitin oluşur.

ARG1 GENİ



ARGİNİNEMİ

- Hiperamonemi görülür, ancak önceki basamaklardaki enzim eksiklikleri kadar ağır hiperamonemi krizlerine yol açmaz.
- Hiperamonemi, serebral ödeme ve beyin zedelenmesine neden olur.
- Parietal, oksipital ve frontal bölgeler etkilenir.
- Amonyak ile birlikte poliaminler, NO, agmatine gibi guanidino bileşiklerinin arginine: glycine amidinotransferase enzimi aracılığıyla nörotoksisite ve spastisiteye yol açtığı düşünülmektedir.

ARGİNİNEMİ

- Sıklıkla yaşamın 1-3 yaşlar arasında bulgu vermeye başlar. Nadiren erken bebeklik döneminde hiperamonemi görülebilir.
- Büyüme etkilenir, spastik dipleji ortaya çıkar, bilişsel gelişim duraklar ya da geriler.
- Tedavi edilmezse nöbet, mikrosefali, kortikal atrofi görülür.
- Geç komplikasyonlar arasında karaciğer fibrozisi, siroz ve hepatosellüler ca bulunur.

ARGİNİNEMİ

- Tedavi
 - Protein kısıtlı diyet
 - Nitrojen bağlayıcı ajanlar (sodyum benzoat, sodyum fenilbütirat)