



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Olgu Sunumu
12.09.2022

Dr. Aslıhan EROĞLU ZAMAN



VAKA

- 14 aylık kız bebek
- Karında şişlik şikayeti ile başvurduğu dış merkezde yapılan tetkiklerinde **AST: 990 U/L ALT: 808 U/L olması ve abdomen ultrasonografisinde hepatomegali** saptanması üzerine hastanemiz Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilmiş.
- 3 gün önce (dış merkezde tetkiklerini vermeden önce) 5 gün süren burun akıntısı olmuş. İburamin zero kullanmış.

VAKA

- 33 yaşında G2P2 anneden 36+5 GH'de, 2620 gr, C/S ile doğum.
- Anne-baba arasında akrabalık yok.
- 1. çocuk: 5 yaş, kız, sağ - sağlıklı.
- 2. çocuk: Hastamız
- Hastamızın teyzesinde de 1,5 yıl önce karaciğer büyüklüğü saptanmış, tetkik ediliyormuş.

VAKA

Fizik Muayene

- Genel durum iyi
- Vücut ağırlığı: 10,1 kg (62. yüzdalik, 0.29 SDS)
- Boy: 72 cm (5. yüzdalik, -1.64 SDS)
- Karın muayenesi: **Karın hafif bombe**
Karaciğer kot altı 3 cm palpabl.
Splenomegali yok, traube açık.
- Diğer sistem muayeneleri doğal.

VAKA

- ▶ Geçirmiş olduğu üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı olarak enzim yüksekliği ?
- ▶ Haftalık yakın poliklinik izlem planlandı.

VAKA

- ▶ Albumin - 42,7 g/L
- ▶ ALP (Alkalen Fosfataz) - 472 U/L
- ▶ ALT (SGPT) - 1044,2 U/L
- ▶ AST (SGOT) - 1688,1 U/L
- ▶ CPK - 255 U/L
- ▶ Kreatinin - 0,2 mg/dL
- ▶ Ürea - 13,69 mg/dL

- ▶ APTT - 24,7 s
- ▶ PTZ (INR) - 0,90

11 gün sonra

- Albumin - 40,3 g/L
- ALP (Alkalen Fosfataz) - 499 U/L
- ALT (SGPT) - 803,2 U/L
- AST (SGOT) - 1050,7 U/L
- CPK - 232 U/L
- Kreatinin - 0,23 mg/dL
- Ürea - 25,9 mg/dL

- APTT - 24,9 s
- PTZ (INR) - 0,92

VAKA

- Haftalık izlemlerinde batında gerginlik ve şişkinlik arttı.
- İzleminin 3. haftasında karaciğer sağ lob kot altı 15 cm, sol lob ksifoid altı 10 cm ele geliyordu.
- Karaciğer büyümesi ve karaciğer enzim yüksekliğinin sebat etmesi üzerine servise yatış yapıldı.



VAKA

- Albumin - 42,7 g/L
- ALP(Alkalen Fosfataz) - 472 U/L
- **ALT (SGPT) - 1044,2 U/L**
- **AST (SGOT) - 1688,1 U/L**
- BUN (Kan üre azotu) - 13,69 mg/dL
- CPK - 255 U/L
- Kreatinin - 0,2 mg/dL
- WBC - $16,51 \times 10^3/\mu\text{L}$
- HGB - 11,00 g/dL
- PLT - $449 \times 10^3/\mu\text{L}$
- CRP - $<0,5$ mg/L
- APTT - 24,7 s
- PTZ (INR) - 0,90

VAKA

Patolojik Bulgular

- Hepatomegali
- Transaminaz yüksekliği

VAKA

- ÖN TANINIZ NEDİR?
- NE TETKİKLER İSTEYELİM?



HEPATOMEGALİ NEDENLERİ

1. Enfeksiyon ve İnflamasyon

- **Hepatitler**

- Viral (HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV) **EN SIK**
- Bakteriyel (karaciğer absesi, posttravmatik, postoperatif süreçler)
- Paraziter (Amip absesi, kist hidatik, kalaazar, malarya)
- Diğerleri (leptospirozis, aktinomikozis)
- Toksik (parasetamol, antiinflamatuvarlar)
- Kolanjitler (primer, sekonder sklerozan kolanjit)

2. Hemolitik anemiler

3. Safra kanalı hastalıkları (intra ve ekstrahepatik)

- Biliyer atrezi
- Caroli hastalığı
- Koledok kistleri
- Alagille sendromu
- Konjenital hepatik fibrozis

4. Metabolik hastalıklar

- Galaktozemi
- Tirozinemi
- Herediter fruktoz intoleransı
- Glikojen depo hastalıkları
- Üre siklus defektleri
- Wilson hastalığı
- Lizozomal depo hastalıkları (Niemann Pick, Gaucher hastalığı)
- Progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC Tip- 1, 2, 3)
- Amiloidozis
- Hemokromatozis

5. Sistemik hastalıklar

- Obezite (steatoz, steatohepatit)
- Diabetes mellitus
- Kistik fibrozis
- Malnutrisyon
- Sepsis
- Vitamin A toksisitesi
- Histiositozis (sekonder sklerozan kolanjit)
- Bağ dokusu hastalıkları (JRA, SLE)

6. Vasküler hastalıklar

- Budd-Chiari sendromu
- Veno-oklusiv hastalık

7. Granülomatöz hastalıklar

- Sarkoidozis
- Tüberküloz
- Bruselloz
- Histoplazmozis

8. Kalp hastalıkları

- Kalp yetmezliği
- Konstrüktif perikardit

9. Tümörler

- Hemanjiom
- Hepatoma, hepatoselüler kanser (HCC), hepatoblastoma
- Metastazlar (lösemi, lenfoma)

- Tüm nedenler içinde en sık rastlanan viral hepatitlerdir
- Ülkemizde yüksek akraba evliliği oranı nedeni ile viral hepatitlerden sonra, süt çocuğunda sık rastlanan karaciğer hastalıkları arasında, **metabolik kökenli** olanlar unutulmamalıdır.

VAKA

- Çocuk Metabolizma: Serum aminoasit analizi, idrar organik asit testleri, Tandem MS, Gaucher ve Nieman Pick A/B/C yönelik tetkikler istendi.
- Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları: TORCH, EBV, CMV ile Rose Bengal ve Parvovirus testleri gönderildi.
- Çocuk Hematoloji: Periferik yaymasında patoloji görülmedi.
- Çocuk Onkoloji: Burkitt lenfomayı dışlamak için kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Patoloji saptanmadı.
- Çocuk Kardiyoloji: Normal ekokardiyografi bulguları izlendi.

VAKA

- Anti Endomisyum IgA - NEGATİF(-)
 - Anti TTG IgA - < 2 NEGATİF(-) RU/mL
 - IgA (İmmün kompleks) - 0,46 g/L
-
- Serbest T4 - 1,32 ng/dL
 - TSH - 7,32 mIU/L
 - Vitamin B12 - 576 ng/L

VAKA

- Amonyak - 138,4 $\mu\text{g/dL}$
- Sedimentasyon - 16 mm/h
- Anti düz kas antikoru (ASMA) - NEGATİF(-)
- Anti nükleer antikor (ANA) - NEGATİF(-)

VAKA

- CMV IgG - 189,6 POZITIF(+) AU/mL
- CMV IgM - 0,96 GRAYZONE Indeks
- Rubella IgG - 208,4 POZITIF(+) IU/mL
- pH - 7,415 (+)
PCO2 - 32,0 mmHg
Laktat - 29 mg/dL
cHCO3st - 21,6
cBase(Ecf) - -3,7
- AFP (Alfa-feto protein)
- 5,32 ug/L

VAKA

- İdrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asitleri ve Tandem MS normaldi.
- Lizozomal enzim düzeyleri normaldi.

Abdomen USG ve Portal Renkli Doppler USG'de:

- Masif hepatomegali (karaciğer boyutu 167 mm), heterojen granüler patern, sol lobda hipertrofi
- Safra kesesinde kristallere ait olarak değerlendirilen noktasal ekojeniteler.
- Splenomegali (Dalak boyutu 68 mm)
- Portal ven çapı artmıştır (6,8 mm), akım yönü normaldir.
- İVK ve hepatik venler açıktır, akım yönleri normaldir.

Batın BT

- Karaciğer boyutu belirgin artmıştır (182 mm). Konturları düzenlidir. Parankim yoğunluğu homojendir.
- Safra kesesi doğaldır. İntra ve ekstra hepatik safra yolları normal genişliktedir.
- Dalak normal boyutlarda (69 mm), parankimi homojendir.
- BT sınırlarında yer kaplayan lezyon görülmemiştir (metabolik nedenler? karaciğeri diffüz tutan lezyonlar?).
- Histopatolojik tanı düşünülebilir.

VAKA

Tetkikler

- Lipid profili
 - Kolesterol (Total) - 273,4 mg/dL
 - Kolestrol (HDL) - 4,7 mg/dL
 - Kolestrol (LDL) - * mg/dL
 - Kolestrol (VLDL) - * mg/dL
 - **Trigliserid - 1446,5 mg/dL**

VAKA

KARACİĞER TRU-CUT BİYOPSİ

- Morfolojik bulgular ön planda fibrozisin de eşlik ettiği Glikojen Depo Hastalıklarını akla getirmektedir.
- Kesitlerde malignite lehine düşündürecek bulgu saptanmamıştır.
- Olgunun genetik geçişli metabolik hastalıklar açısından araştırılması, klinik uyumsuzluk halinde klinikopatolojik korelasyon önerilir.

14 aylık k, **Hepatomegali, transaminaz yüksekliği, hipertrigliseridemi.**

Anne baba arasında akrabalık yok

Hastanın nöromotor gelişimi ayına uygun

Batın BT: **Karaciğer boyutu belirgin artmıştır** (182 mm). Konturları düzenlidir. Parankim yoğunluğu homojendir.

Dalak normal boyutlarda (69 mm), parankimi homojendir.

Kc Bx: Morfolojik bulgular ön planda fibrozisin de eşlik ettiği **Glikojen Depo Hastalıklarını** akla getirmektedir. Kesitlerde malignite lehine düşündürecek bulgu saptanmamıştır.

GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI

**AGL gen c.1020 del (p.Glu340Aspfs*9)
homozigot frame shift**



Glikojen Depo hastalığı Tip 3

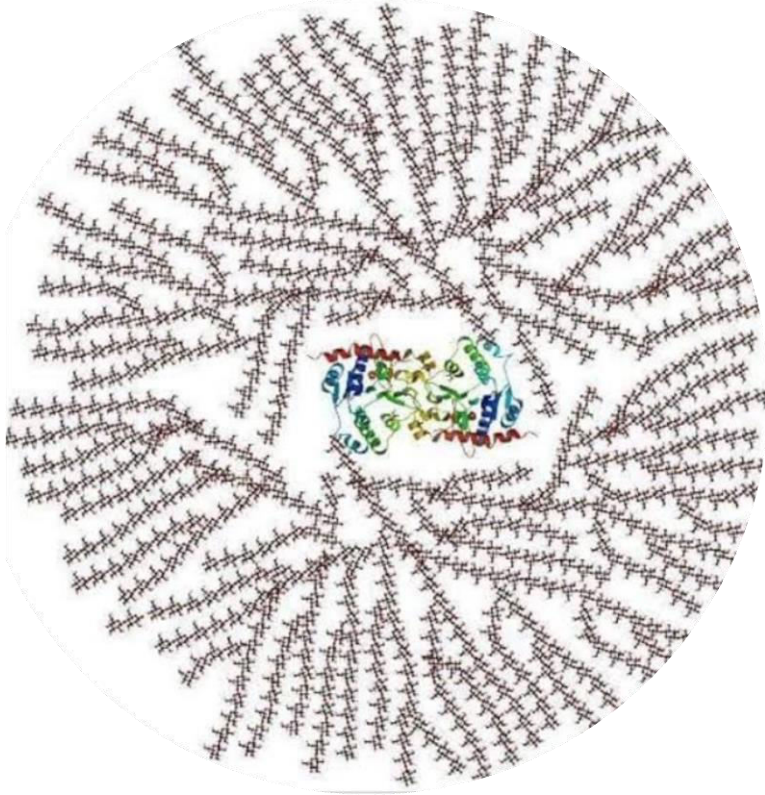
VAKA

TEDAVİ

DIYET TEDAVİSİ

- Ketojenik Diyet
- Omega-3 desteği
- Çiğ Mısır Nişastası

GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI



- Glikojen depo hastalıkları (GDH); glikojenin yıkımı veya sentezine katılan çeşitli enzimler veya taşıyıcı proteinlerin eksiklikleri sonucu oluşan kalıtsal bir hastalıktır.
- Glikojen milyarlarca molekül ağırlığı olan ağaç şeklinde bir yapıdır. Alfa1-4 bağı ile çizgisel zincir yapısı, 4-10 birimde bir alfa 1-6 bağı ile dallanmalar oluşur.

GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI

Tip	Eksiklik	Adı	Glikojen yapısı
Ia	Glukoz 6-fosfataz	von Gierke hastalığı	Normal
II	Asit maltaz (lizozomal α -glukozidaz)	Pompe hastalığı	Normal
III	Dal koparıcı enzim (amilo- α -1,6-glukozidaz)	Cori hastalığı (Forbes hastalığı)	Anormal
IV	Dallandırıcı enzim (amilo-4,6-transferaz)	Andersen hastalığı	Anormal
V	Kas glikojen fosforilazı	McArdle hastalığı	Normal
VI	Karaciğer glikojen fosforilazı	Hers hastalığı	Normal
VII	Kas ve eritrositte fosfofruktokinaz 1	Tarui hastalığı	Normal
IX	Fosforilaz kinaz	-	
X	cAMP bağımlı protein kinaz	-	Normal
XI	Glukoz taşıyıcısı-2 (GLUT2)	Fanconi-Bickel sendromu	
O	Glikojen sentaz	-	

Organ tutulumu ve klinik bulgulara göre GDH iki grupta sınıflandırılır.

Karaciğer glikojenezleri:

Hepatomegali, açlıkta hipoglisemi başlıca bulgularıdır.
Tip 1, 3, 4, 6, 9 bu gruptadır.

Kas glikojenezleri:

Kas ağrısı, egzersiz intoleransı, myoglobininüri ve yorgunluğa duyarlılık ile karakterizedir.

Tip 2, 5, 7, fosfoglisarat kinaz, fosfoglisarat mutaz, laktat dehidrogenaz, Fruktoz 1,6 difosfataz, Aldolaz A ve beta endolaz eksikliği

GDH Tip III (Debrancher enzim eksikliği)

- Otozomal resesif geçişli.
- Amilo-1,6-glukozidaz (AGL) glikojen yıkımından sorumlu.
- Eksikliğinde kısa dış dalları olan anormal glikojen birikir.
- AGL geni: Kromozom 1p21.2

Klinik Bulgular

Hastalık tipleri *AGL* genindeki değişik mutasyonlara bağlı

- Tip III a (85%): Karaciğer ve kas tutulumu
- Tip III b (15%): Sadece karaciğer tutulumu

Klinik Bulgular

- Hepatomegali
- Hipoglisemi
- Hiperlipidemi
- Boy kısalığı
- Splenomegali
- Miyopati
- Kardiyomiyopati
- CK yüksekliği

Klinik Bulgular

- Kas tutulumu olan hastalarda kas güçsüzlüğü çocukluk çağında başlar, 30- 40 yaşlarında bulgular ağırlaşır. Yavaş ilerleyen kas güçsüzlüğü vardır
- Kardiyomiyopati asimetric septal hipertrofi ile birlikte GDH tip 3 a da sık bildirilmiştir
- Ventriküler hipertrofiye sık rastlanır, ancak kalpte belirgin işlev bozukluğu seyrek görülür
- Kemik dansitesi azaldığından kırık riski artar

Laboratuvar Bulguları

- Transaminaz yüksekliği.
- Açlıkta ketozis vardır ancak laktik asit ve ürik asit düzeyleri normaldir.
- Tip IIIa'da CK yüksekliği.

Tanı

- Enzim eksikliğinin kas veya karaciğer dokusunda gösterilmesi (artık kullanılmıyor).
- Kesin tanı moleküler yöntemlerle konur.

Tedavi

- Normoglisemiyi sağlamak
- Hiperlipidemi ve ketozu önlemek
- Yeterli büyüme gelişmeyi sağlamak

Tedavi

- Çiğ mısır nişastası (hipoglisemiye önlemek için)
- Yüksek karbonhidrat içeren diyetlerin iskeletal miyopatisini kötüleştirdiği ve kardiyomiyopati riskini artırdığı için ketojenik diyet tedavisi
- Kalsiyum ve D vitamini takviyesi

Prognoz

- Genellikle iyidir.
- Büyüme 3. dekatta devam eder.
- Hepatomegali ergenlik sonrası gerileyebilir.
- PCOS yaygın olmasına rağmen fertilite normaldir.
- Yaşlı hastalarda miyopati ve kardiyomiyopatinin kötüleşmesi ve son dönem karaciğer yetmezliği sonucu hayatı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıkabilir.
- Ömür boyu takip gerekir.

[illegible]