



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD  
Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

14 Ekim 2021

Arş. Gör. Dr. Nübar Hacıyeva  
Uzm. Dr. Gülhan Karakaya Molla  
Doç.Dr. Özlem Ünal Uzun



# VAKA

- S.G
- DT: 02.02.2021
- 7 aylık erkek bebek
- İntauterin hidrosefali nedeniyle izlenen hasta doğumdan sonra ileri tetkik için kliniğimize başvurdu.

# VAKA

- 38 hafta NSVY DA: 3650 gr.
- Anne: 29 y G2Y2
- Anne-baba arasında akrabalık yok
- 1. çocuk: 4 y E sağlıklı
- 2. çocuk: hastamız

# VAKA

- Fizik muayene
  - Genel iyi aktif, ön fontanel 2x1 cm açık.
  - BÇ: 46 cm (92 p)
  - VA: 9480 g (93 p)
  - Boy: 72 cm (93 p)

Boyu, yaşı ve baş çevresi yaşı ile uyumlu.

- Karaciğer dalak ele gelmiyor, batin rahat.
- Etrafla ilgili, baş kontrolü var, desteksiz oturuyor, dönme hareketi var.
- Pupiller izokorik, refleksler normoaktif

# VAKA

- İntauterin hidrosefali nedeniyle izlenen hasta doğumdan sonra beyin cerrahi ve çocuk nöroloji tarafından değerlendirilmiş.
- Ek tetkik ve tedavi için polikliniğimize yönlendirildi.

# VAKA

## Tetkikler

- Açlık Kan Şekeri: 82,4 mg/dL
- ALP: 254 U/L
- ALT: 26,6 U/L
- AST: 61,8 U/L
- BUN: 4,07 mg/dL
- CPK: 350 U/L
- Ürik asit - 2,6 mg/dL
- WBC:  $7,04 \times 10^3/\mu\text{L}$
- HGB: 10,5 g/dL
- PLT:  $332 \times 10^3/\mu\text{L}$

## TETKİK

- **Transfontanel USG:** Sağ ventrikül çapı 8.6 mm sol ventrikül çapı 7.9 mm olarak izlenmiş olup hafif hidrosefali ile uyumludur.
- **Kraniyal BT:** Ventriküller ve ekstraaksiyal mesafe geniş görünümündedir. Beyin parankiminde belirgin hipodens alanlar izlenmektedir.

7 aylık E hasta



İntauterin hidrosefali



Anne baba arasında akrabalık yok

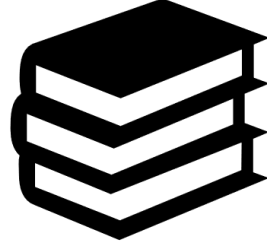


**Kranial BT:** Ventriküller ve ekstraaksiyal mesafe geniş görünümde  
Beyin parankiminde belirgin hipodens alanlar izlenmekte



Motor ve bilişsel gelişimi ayına uygun





- Ön tanınız nedir?
- Ek tetkik neler istenebilir?



# İntrauterin Hidrosefali

- Hidrosefali beyin omurilik sıvısının (BOS) yapımı ve emilimi arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak, ventriküllerde genişleme ve kafa içi basıncının artması ile seyreden bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır.
- Görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 0,3 ile 1,5 arasında değişir.
- Fetal hidrosefali, doğum öncesi ultrasonografi ile genişlemiş ventriküllerin ölçümü ile belirlenir.

# Fetal hidrocefali

- **Konjenital (Primer) hidrocefali:**

1) İzole Ventrikülomegali

2) Anomalinin eşlik ettiği ventrikülomegali

Nöral tüp defektleri

Dandy Walker malformasyonu

Holoprozensefali

Ensefalosel

Korpus kallozum agenezisi

Araknoid kist

- **Edinsel (Sekonder) hidrocefali:**

İntrakranial kanama

İntrauterin enfeksiyonlar

- TORCH

Tümörler

Diğer

- Genetik, metabolik nedenler

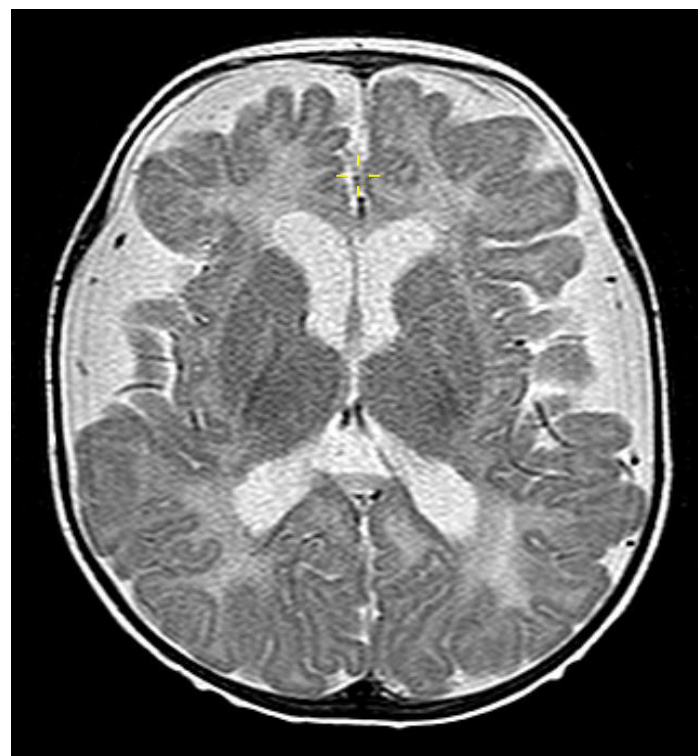
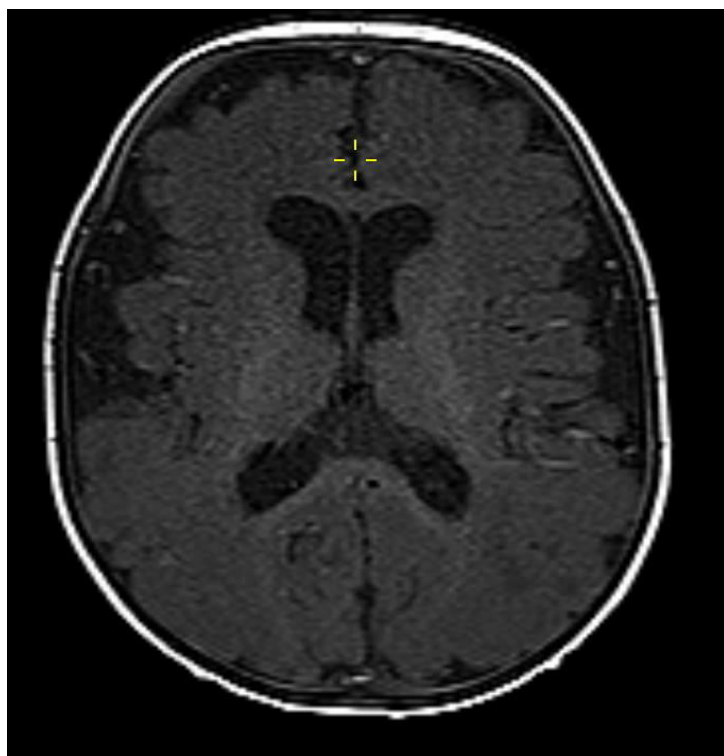
# İntrauterin Hidrosefaliye Tanısal Yaklaşım

- Fetal ultrasonografi
- Detaylı bir fetal anatomik inceleme ve biyometri
- TORCH (toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs, herpes simpleks) testi
- Maternal AFP
- Fetal EKO
- Amniosentez
- Kraniyal MRI
- Karyotip analizi

- Kranial BT:

Ventriküller ve ekstraaksiyal mesafe geniş görünümde. Beyin parankiminde belirgin hipodens alanlar izlenmekte.

- **Hastaya kranial MR planlandı.**



# Kranial MR

- *Ekstraaksiyel mesafe, bilateral perisylvian alanda daha belirgin olmak üzere artmıştır.* Bilateral temporal fossada anteriorda BOS ile izointens araknoid kist ile uyumlu olabilecek lezyonlar görülmektedir.
- **Diffüzyon** ağırlıklı incelemelerde bilateral kaudat nükleusta ve lentiform nükleusta ve lateral ventriküllerin oksipital hornları çevresinde sinyal artışı alanları görülmektedir. Korpus kallozum incedir. Supratentorial derin beyaz cevher volümü belirgin azalmıştır.
- **Metabolik tetkikleri planlandı.**

# Metabolik Tetkikler

- **Serum ve idrar amino asitleri:** Normal
- **Tandem MS:**
  - **Glutaril Karnitin C5DC: 1,12  $\mu$ mol/l (0-0,4)**
- **İOA:**
  - Glutaric acid: 532,42 mmol/molkrea (0-5,3)
  - 3-Methylglutaric acid: 1,18 mmol/molkrea (0-0,01)
  - **3-OH Glutaric acid: 32,6 mmol/molkrea (1-4,2)**
  - 2-keto glutaric acid: 152,55mmol/molkrea (29,8-117)



7 aylık erkek, intauterin hidrocefali, gelişim geriliği.

Anne baba arasında akrabalık yok

Hastanın nöromotor gelişimi ayına uygun.



**Kranial MR:** Ekstraaksiyel mesafe, *bilateral perisylvian alanda daha belirgin olmak üzere artmıştır.*

**Diffüzyon** ağırlıklı incelemelerde bilateral kaudat nükleusta ve lentiform nükleusta ve lateral ventriküllerin oksipital hornları çevresinde sinyal artışı alanları görülmektedir. Supratentorial derin beyaz cevher volümü belirgin azalmıştır.



**Tandem ms:** Glutaril Karnitin C5DC: 1,12 µmol/l (0-0,4)

**İOA:** Glutaric acid: 532,42 mmol/mol krea 3-Methylglutaric acid: 1,18 mmol/mol krea

3-OH Glutaric acid: 32,6 mmol/mol krea 2-keto glutaric acid: 152,55 mmol/mol krea:

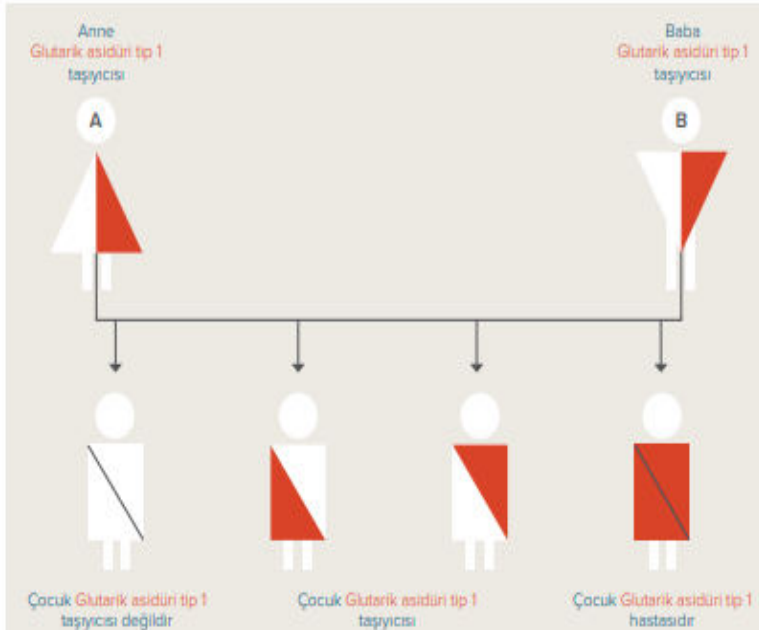
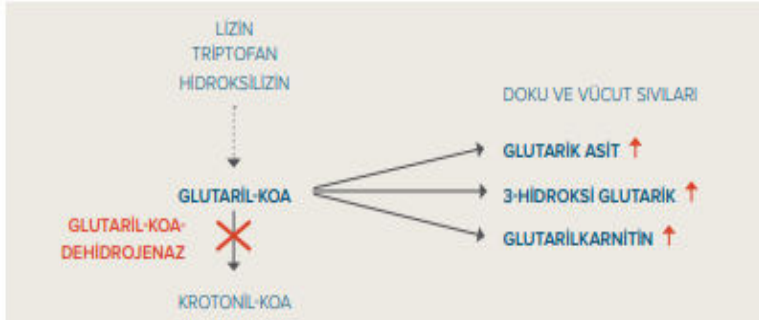


**GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1**

# GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1

- Glutaril-KoA dehidrogenaz enziminin eksikliği sonucu gelişen, otozomal resesif geçişli nadir bir metabolik hastalıktır.
- Bu enzim lizin, hidroksilizin ve triptofanın metaboliti olan glutarik asidin dehidrojenasyon ve dekarboksilasyonunda görev almaktadır.
- Enzim eksikliği sonucunda glutarik asit, 3-hidroksiglutarik asit, glutakonik asit vücut sıvılarında birikir ve özellikle akut hastalık dönemlerinde idrarla atılımları artar.
- Sorumlu enzimi kodlayan gen 19. kromozomun kısa kolunun 13.2 bölgesine lokalize edilmiş ve çok sayıda mutasyonu tanımlanmıştır.

# GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1



- Glutaril-KoA-Dehidrojenaz, Lizin, Hidroksilizin ve Triptofan Aminoasitlerinin ortak parçalanma yollarının bir kısmını katalize eder.
- Lizinin parçalanması, triptofan ve hidroksilizininkinden daha önemlidir.
- Glutarik asidüri tip 1'deki doğumsal enzim bozukluğu bazı metabolik ara ürünlerinin (glutarik asit, 3- hidroksiglutarik asit, Glutarilkarnitin) birikmesine yol açar.

# GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1

- Hastalığın başlıca klinik semptomları makrosefali, enfeksiyon veya travmadan sonra ortaya çıkan ensefalopati, oral ve fasiyal diskinezi, jeneralize rijidite, nöbet, opistotonus, konuşma ve harekette gecikmedir.
- Hasta çocuklar 2 yaşına dek normal gelişime sahip olabilirler.
- Ayırıcı tanıda bu klinik semptomlardan çok kranial MRG bulguları ipucu vermektedir.

# Kranial MRG

- En çarpıcı bulgu, **temporal lobların önünde ve sylvian fissürler içinde (“yarasa kanadı” görünümü veren) çok geniş BOS boşluklarının varlığıdır.**
- Sylvian fissürlerin genişlemesi, glutarik asidüri tip I'de çok karakteristiktir.

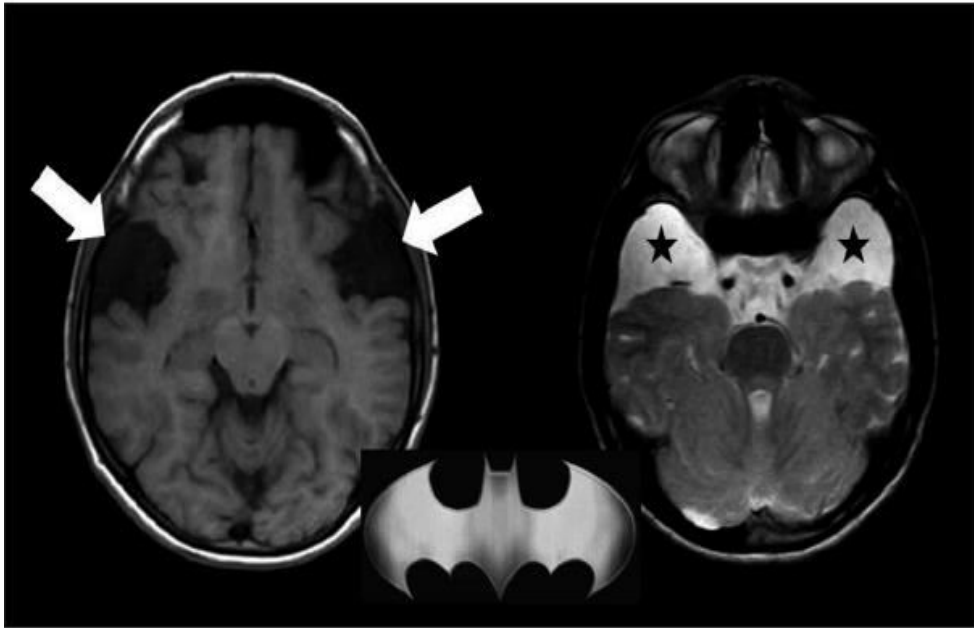


Figure 26. Axial T1-weighted and T2-weighted images demonstrating widened sylvian fissures producing "bat-wings" appearance (arrows and stars).

# GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1

- Klinik ve radyolojik bulguları glutarik asidüri Tip 1 düşündüren bir hastada idrar ve plazmada artmış glutarik asit saptanması, bozulmuş yağ asidi oksidasyon ürünlerinin yokluğu tanı koydurucudur.
- Pek çok hastada tandem-mass spektrometre ve idrar organik asit analizlerinde glutaril karnitin, glutarik asit ve 3-hidroksi glutarik asit atılımında artış ile tanı konabilmektedir.
- Kesin tanı için glutaril koenzim A dehidrogenaz mutasyon analizi önerilmektedir.

# HASTALIK KENDİSİNİ NASIL BELLİ EDER?

- Glutarik asidüri tip 1'li yenidoğan ve süt çocuklarında genelde aynı yaştaki sağlıklı çocuklardan ayırt edilemezler.
- Bazı yenidoğanlarda ve süt çocuklarında kısmen hafif ve çoğunlukla geçici nörolojik anormallikler bulunabilir.
- Gövdesel hipotoni, distoni, koreatetoz ve diskinezi gibi hareket bozukluklarının eşlik ettiği akut bilinç bozukluğu atakları hastalığın karakteristik özelliklerindendir.
- Aşılama, cerrahi veya hafif bir enfeksiyon bu krizleri ortaya çıkarabilir.

# HASTALIK KENDİSİNİ NASIL BELLİ EDER?

- Bu hastalığa sahip olan çocuklarda bir diğer özellik de büyük baş çevresine (makrosefali) sahip olmalarıdır.
- Bu nedenle, yenidoğan ve genç bebeklik döneminde, yenidoğan taraması olmadan etkilenen hastaları tespit etmek neredeyse imkansızdır.
- Hastalık tanınmaz ve tedavi edilmezse, genellikle daha hastalarda beynin belirli bir bölgesinde kalıcı hasar meydana gelir, bu da ciddi hareket bozukluğuna neden olur.
- Glutarik asidüri tip 1'de en sık görülen hareket bozukluğu distonidir, etkilenen çocuklar daha önce öğrenmiş oldukları motor becerilerinin çoğunu kaybedebilir ve yardıma muhtaç olabilir.
- Ayrıca birçok çocukta konuşma ve yutma bozuklukları da görülebilir.



# HASTALIK KENDİSİNİ NASIL BELLİ EDER?

- Gençler ve yetişkinler tanı ve tedavi eksikliğine rağmen, bebeklikten zarar görmeden hayatta kalan (Geç klinik belirtili tipler) birkaç Glutarik asidüri tip 'li genç ve yetişkinler tespit edilmiştir.
- Gençlerde ve yetişkinlerdeki fiziksel şikayetler çocuklarındakinden farklıdır.
- Ataksik yürüme, sakarlık, titreme, baş ağrısı ve baş dönmesi baskındır.
- İlerleyen yaş ile demans belirtileri ortaya çıkabilir.
- Beyinde tespit edilen değişiklikler, çocuklardaki gibi bazal gangliyonları değil beyaz maddeyi etkiler.
- Bu hastalardaki değişikliklere muhtemelen uzun vadeli etkileri sebebi ile beyinde biriken metabolitler neden olur.

## GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1 TEDAVİ EDİLEBİLİR Mİ?

- Doğru tedavi ile glutarik asidürinin seyri olumlu yönde etkilenir.
- Kalıcı nörolojik semptomların başlangıcından önce tanı konursa ve tedavisi erken başlanırsa beyinde kalıcı ciddi hasar oluşması önlenabilir.
- Tedavi lizini azaltılmış diyet ve karnitin kombinasyonundan ve ateşli enfeksiyon hastalıklarda, ameliyat öncesi ve sonrası açlık durumunda kullanılan yoğunlaştırılmış bir acil tedavi planından oluşmaktadır.
- Bu önlemler ile yaklaşık %90 erken teşhis edilen tüm çocukların akut ensefalopatik krizin ortaya çıkmasını önleyeceği beklenmektedir.
- Buna karşılık, tedavisi olmayan hastalarda semptomsuz bir seyir sadece küçük bir azınlıkta (yaklaşık %5–10) beklenmektedir.

# Tedavi

- Lizin, hidroksilizin, triptofandan fakir diyet düzenlenerek L-karnitin, riboflavin desteği yapılmalıdır.
- Glutaril-CoA dehidrojenaz enzimi kofaktör olarak riboflavini kullanmaktadır.
- Terapötik dozlarda kullanılan riboflavinin yararlı olduğu bilinmektedir.
- L-karnitin tedavisi hastalığa bağlı oluşan ikincil karnitin eksikliğini düzelterek akut ensefalopati krizlerini önlemede yararlı bulunmuştur.

# Diyet Tedavisi

- Yüksek proteinli yiyeceklerin sınırlandırılması gerekir; et, balık, peynir, yumurtalar, bakliyat, fındık gibi.
- Tedavinin başarısı, esas olarak, ebeveynlerin ve hastaların yeterli bilgisine ve eğitime bağlıdır.
- Ebeveynler ve çocukları, disiplinler arası bir metabolik ekip tarafından kapsamlı bir şekilde bilgilendirilmeli, eğitilmeli ve yeterli yazılı belgeler almalıdır.
- Eğitim düzenli aralıklarla tekrarlanmalı ve desteklenmelidir.

- Glutarik asidüri Tip 1 erken tanı ile tedavisi mümkün bir hastalıktır.
- Diğer organik asidemilerden farklı olarak ciddi metabolik asidoza yol açmaması hastaların yanlışlıkla serebral palsi, otizm veya epilepsi tanısı almalarına neden olmaktadır.
- Hastalığın makrosefali dışında karakteristik bulgusunun olmaması ensefalopatik kriz öncesi tanı konulmasını güçleştirmektedir.

- Bu hastaların morbidite ve mortalitesi yüksek olmakla birlikte, çalışmalar erken tanı ve agresif bir diyet tedavisinin nörolojik sekelleri önlemede önemli rolü olduğunu göstermiştir.
- Tedavisinde en önemli nokta hayat boyu uygulanacak diyet rejimidir.
- Diyetle doğal proteinlerin alımı kısıtlanmalı, yüksek kalori alımı sağlanarak katabolizma baskılanmalıdır.

- Erken tanı ve tedavinin prognozu açısından çok önemli olduğu bu hastalıkta, MRG bulguları tanı için yol gösterici olabilmektedir.
- Özellikle akraba evliliklerinden doğan makrosefalik olguların tanıya yaklaşımlarında nörolojik tablonun görülmediği erken dönemde bile kranial MRG tetkikini iyi yorumlamak önemlidir.
- Olgumuzda olduğu gibi, fazla ve gereksiz tetkike gerek kalmadan metabolik incelemeye yönelerek tanı mümkün olabilir.

- ***İntrauterin hidrosefalisi olup henüz hiçbir ilave nörolojik semptomu olmayan olgumuzun :***
- **Kranial MRG** tetkikinde *ekstraaksiyel mesafe, bilateral perisylvian alanda daha belirgin olmak üzere artmıştır.* Difüzyon ağırlıklı incelemelerde bilateral kaudat nükleusta ve lentiform nükleusta ve lateral ventriküllerin oksipital hornları çevresinde sinyal artışı alanları görülmektedir. Supratentorial derin beyaz cevher volümü belirgin azalmış bulgusu görülmesi üzerine **idrarda organik asit analizi, tandem ms istendi.**
- Tandem ms Glutaril Karnitin C5DC saptandı .  
İOA; yüksek oranda glutarik asit ve 3 hidroksi glutarik asit atılımı
- Böylece olgumuz, klinik, laboratuvar ve MRG sonuçları ile glutarik asidüri tip 1 tanısı aldı.



# Tedavi

## Diyet tedavisi

- Optimum Büyüme ve Gelişme

Yeterli enerji: 120 kkal/kg

Yeterli protein : 2,5 g/kg protein

- L-carnitin 100mg/kg/gün po

- Riboflavin 1x100mg po

- Aminoasit formülü %50

(Lizin içermemektedir.)

- Doğal protein %50

Anne sütü – Ek gıda

# TEŞEKKÜRLER

