



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Metabolizma Bilim Dalı
29 Aralık Salı 2020
Olgu Sunumu



METABOLİZMA OLGU SUNUMU

OLGU

- İA
- 4 yaş 5 ay erkek
- **Yakınma:** Kusma, hızlı soluk alıp verme
- **Öykü:** Bir gün önce başlayan kusma ve hızlı soluk alıp verme şikayetleri ile başvurduğu hastaneden, metabolik asidoz saptanması ve öyküde tekrarlayan benzer şikayetleri olduğunun öğrenilmesi nedeniyle kliniğimiz ile görüşülerek sevk edildi.

ÖZGEÇMİŞ VE SOY-GEÇMİŞ

Özgeçmiş:

- Term NVD DA: 3500 g. Yenidoğan döneminde yatış gereksinimi olmamış.
- Aşıları yapılmış.
- 1,5 yaşında yürümüş ve tek sözcüklerle konuşmaya başlamış.
- *İlk kez 2,5 yaşında kusma, hızlı solunum şikayeti olmuş.*
- *Son iki yıl içinde 4 kez atak şeklinde tekrarlayan benzer şikayeti var.*
- *Önceki ataklarda farklı hastanelerin acil servislerine başvurmuş, intravenöz sıvı tedavisi ile 1-2 gün içinde şikayetleri düzelmiş.*

Soy-geçmiş:

- Anne 18 y G2Y2 İki kardeşi sağlıklı. Anne-baba 1. kuzen.
- Ailede bilinen kalıtsal hastalık öyküsü yok.

FİZİK BAKI

- VA: 18 kg (54 p) Boy: 104 cm (23 p)
- Halsiz görünümde, uykuya eğilimli.
- Asidotik derin solunumu var.
- Diğer sistemik muayene bulguları normal.

LABORATUVAR

- **TAM KAN SAYIMI:**

WBC: 8,500/mm³ HGB: 10,9 g/dL PLT: 499,000/mm³

- **BİYOKİMYA:**

Glu: 66 mg/dL ALT: 16 U/L AST: 47 U/L BUN: 14 mg/dL

Ürik asit: 10,98 mg/dL

- **AMONYAK:** 109 µg/dL (27-90)

- **CRP:** 5,86 mg/L

- **KAN GAZI:**

- pH: 7,353 pCO₂: 29,8 mmHg Laktat: 6 mg/dL HCO₃⁻: 16,1 mmol/L Beecf : -8,3

- **TAM İDRAR TETKİKİ:** Keton: +++ mg/dL

- **KETON:** 4,6 mmol/L

BULGULAR

- 4 yaş 5 ay erkek
- İlk kez 2,5 yaşında olan, son iki yıl içinde 4 kez tekrarlayan 1-2 gün süren, intravenöz sıvı tedavisi ile gerileyen kusma, hızlı solunum şikayetleri
- Anne-baba 1. derece kuzen
- Metabolik asidoz
- Ketozis
- Hafif hipoglisemi ve hafif hiperamonemi
- Ürik asit yüksekliği
- CRP yüksekliği

- Ön tanımlarınız nelerdir?
- İstenmesi gereken ek tetkikler nelerdir?



ÖN TANİ

ORGANİK ASİDEMI

- Amino asit metabolizmasında görev alan özgül enzimlerin eksikliği sonucunda ortaya çıkar.
- Anormal, sıklıkla toksik organik asit ara metabolitlerinin birikimi ve idrarla atılımı ile karakterizedirler.
- Organik asidemilerin çoğu, yenidoğan döneminde veya erken bebeklik döneminde klinik olarak belirgin hale gelir, ancak ergenliğe veya yetişkinliğe kadar bulgu vermeyen, nadiren asemptomatik seyirli daha hafif formları vardır.

ÖN TANI

- *En sık görülen* ve *ketoasidoz atakları ile giden* organik asidemiler, dallı zincirli amino asit metabolizması bozukluklarıdır.
- Lösin, izolösin, valin, dallı zincirli amino asitlerdir.
 - *Metilmalonik asidemi* (izolösin, valin, methionin, threonin)
 - *Propiyonik asidemi* (izolösin, valin, methionin, threonin)
 - *İzovalerik asidemi* (lösin)

KLİNİK İZLEM

- Acil servisimize gelişinde organik asidemi ön tanısı ile serum ve idrar amino asitleri, Tandem MS ve idrar organik asitleri için örnekleri ayrıldı.
- Servise yatırıldı. 48 saat süre ile ağızdan alımı kesildi.
- %10 dextroz içeren intravenöz sıvı tedavisi ile bikarbonat defisiti verildi.
- Karnitin tedavisi başlandı.
- B₁₂'ye yanıt veren MMA açısından hidrokobalamin İM ve propiyonik asidemi açısından biotin tablet tedavisi verildi.

KLİNİK İZLEM

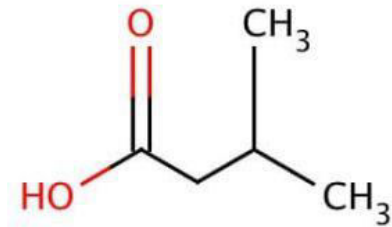
- Hastanın genel durumu ve ketoasidozisi düzeldi.
- Tetkik sonuçları çıkana kadar toplam 1 g/kg miktarı geçmeyecek şekilde kısıtlı protein içeren diyeti düzenlendi.
- Metabolik tetkik sonuçları ile ayaktan polikliniğe başvurmak üzere kısıtlı protein, karnitin, B₁₂, biotin tedavisi ile taburcu edildi.

METABOLİK TETKİK SONUÇLARI

- SERUM VE İDRAR AMİNO ASİTLERİ: Normal
- TANDEM MS
 - İzovaleril Karnitin C5: 5.59 $\mu\text{mol/l}$ (0-0,5)
- İDRAR ORGANİK ASİT ANALİZİ
 - 3-Hidroksi bütirik asit: 15 mmol/mol krea (0-11) (Keton)
 - 3-Hidroksi izovalerik asit: 151 mmol/mol krea (10,4 – 67)
 - İzovaleril glisin: 1394 mmol/mol krea (0 -)

TANI

- İZOVALERİK ASİDEMİ
- İzovaleril CoA dehidrogenaz eksikliği



İZOVALERİK ASİT

İZOVALERİK ASİDEMİ

- FAD bağımlı bir enzim olan **izovaleril CoA dehidrogenaz** eksikliğine bağlı ortaya çıkan **lösin** metabolizması bozukluğudur.
- *IVD* geni kromozomun 15q14-q15 bölgesinde
- Otozomal resesif kalıtım
- Prevelans: 1:100,000 - 9:100,000

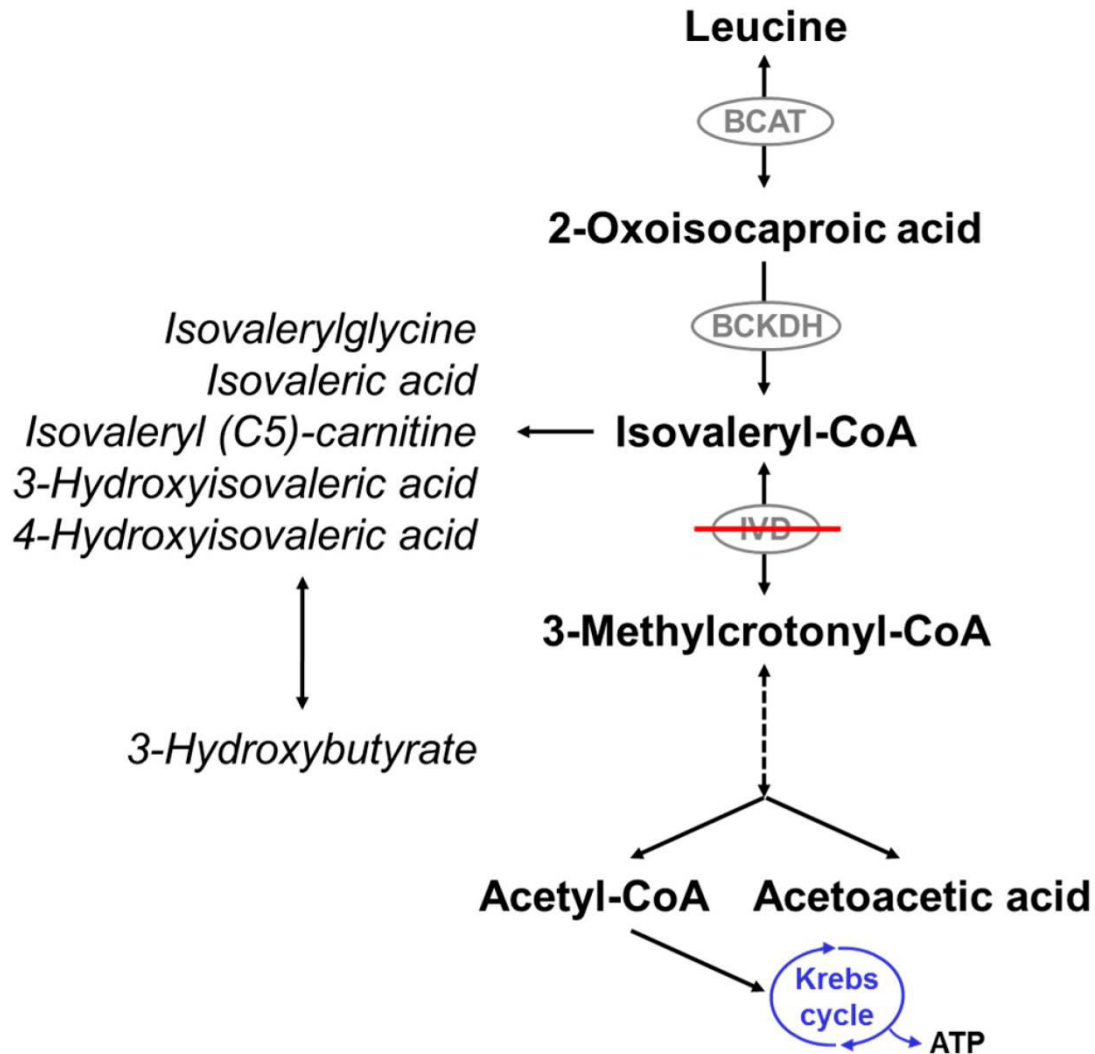
İZOVALERİK ASİDEMİ

- Enzim eksikliği nedeni ile izovaleril CoA türevleri birikir
 - Serbest izovalerik asit
 - 3-hidroksi izovalerik asit
 - İzovaleril glisin

} İdrar organik asitleri
- İzovaleril glisin, karnitin ile birleşir
 - İzovaleril karnitin (C5)

} Tandem MS

İZOVALERİK ASİDEMİ



Semptom	Yenidoğan	Bebeklik	Çocukluk	Ergenlik	Yetişkinlik
Ketoasidoz atakları	+	+	+	+	+
Ensefalopati atakları	±	±	±	±	±
Beslenme güçlükleri	+	+	+	±	±
Ketoasidoz ataklarında letarji	+	+	+	+	+
Terli ayak kokusu	±	±	±	±	±
Tremor		+	+	+	+
Kusma atakları	+	+	+	±	±

KLİNİK BULGULAR

- Ketoasidoz, ensefalopati atakları
- Kusma atakları, beslenme sorunları
- Hiperamonemi
- Gelişim geriliği
- Terli ayak kokusu
- Alopesi
- Globus pallidus/beyaz cevher tutulumu
- Ataksi, tremor, nöbet
- Hipo/hipertoni
- Kardiyak aritmi
- Pankreatit
- Nötropeni/trombositopeni/pansitopeni



TEDAVİ

- Erken tanı ve tedavi ile santral sinir sistemi etkilenmesi en aza indirilebilir.
- Yenidoğan başlangıçlı ağır formlarda hızla toksik metabolit uzaklaştırması gereklidir, diyaliz tedavisi uygulanabilir.
- **Akut ataklarda**
 - Ağızdan alımın kesilmesi (en fazla 48 saat)
 - Metabolik asidoz için bikarbonat tedavisi
 - Katabolizmanın önlenmesi için yüksek dekstroz konsantrasyonu içeren sıvı
 - Karnitin İV verilebilir
 - Glisin kullanılabilir
 - Hiperamonemi eşlik ediyorsa karbamil glutamat eklenebilir

TEDAVİ

- Uzun dönem tedavide

- Lösin içermeyen özel mama ile kısıtlı protein tedavisi
- Karnitin
- Glisin tedavisi kullanılabilir

- Hastamıza

- Lösin içermeyen özel mama ile kısıtlı protein tedavisi başlandı
- Karnitin tedavisine devam edildi
- Kraniyal görüntüleme planlandı
- Moleküler analiz planlandı

YAŞAM BOYU DÜŞÜK PROTEİNLİ DİYET TEDAVİSİ

- Tanı almış birey, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Polikliniğine sevk edilir. Çocuk Metabolizma Uzmanı, Çocuk Metabolizma Diyetisyeni, Biyokimya Uzmanı gibi pek çok uzmanla birlikte multidisipliner bir çalışma yürütülür.
- Tanı alan birey tanının konfirmasyonu sonrasında enzim eksikliği nedeniyle yaşam boyu düşük proteinli besinlerden oluşan özel ve kontrollü bir diyet ve tıbbi mama tedavisi ile hayatını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilir.
- Erken tanı almaz ya da alsa bile özel düşük proteinli beslenme tedavisine başlanmaz ya da tedavi düzenli olarak devam ettirilmez ise, kalıcı beyin hasarı oluşur ve zamanla zihinsel engellilik ortaya çıkar.

TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

GENEL SORULAR

- HER ÇOCUK DİYET YAPAR MI?
- ANNE SÜTÜ ALABİLİRLER Mİ?
- DİYETLERİ AYNI MI?
- BU ÖZEL BESLENME GELİŞİM İÇİN YETERLİ Mİ?
- KAÇAK YAPARLARSA NE OLUR?
- HASAR GÖZLE GÖRÜLÜR MÜ?

BESLENME TEDAVİSİNDE ANA İLKELER

- Lösin aminoasidi ve doğal protein alımının sınırlandırılması
- Enerji, vitamin ve mineral gereksinmesinin karşılanması
- Elzem bir aminoasit olan lösin gereksinim duyulan en az miktarda alımı sağlanarak beslenme programı oluşturulmalıdır.
- Doğal protein / aminoasit karışımı ayırımı !!

Received: 9 August 2018 | Accepted: 25 January 2019
DOI: 10.1002/jimd.12066

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **JIMD** 

Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry

Femke Molema¹ | Florian Gleich² | Peter Burgard² | Ans T. van der Ploeg¹ | Marshall L. Summar³ | Kimberly A. Chapman³ | Ivo Barić⁴ | Allan M. Lund⁵ | Stefan Kölker² | Monique Williams¹  | Additional individual contributors from E-IMD*

¹Department of Pediatrics, Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

²Division of Neuropaediatrics and Metabolic Medicine, Centre for Child and Adolescent Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

³Department of Genetics and Metabolism, Children's National Medical Center, Washington, District of Columbia

⁴Department of Pediatrics, University Hospital Center Zagreb and University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

⁵Departments of Paediatrics and Clinical Genetics, Centre for Inherited Metabolic Diseases, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Correspondence

Monique Williams, Department of Pediatrics, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam, The Netherlands.
Email: m.williams@erasmusmc.nl

Funding information

Metakids, Grant/Award Number: (2015-061); Erasmus University Medical Center

Organic acidurias (OAD) and urea-cycle disorders (UCD) are rare inherited disorders affecting amino acid and protein metabolism. As dietary practice varies widely, we assessed their long-term prescribed dietary treatment against published guideline and studied plasma amino acids levels. We analyzed data from the first visit recorded in the European registry and network for intoxication type metabolic diseases (E-IMD, Chafea no. 2010 12 01). In total, 271 methylmalonic aciduria (MMA) and propionic aciduria (PA) and 361 UCD patients were included. Median natural protein prescription was consistent with the recommended daily allowance (RDA), plasma L-valine (57%), and L-isoleucine (55%) levels in MMA and PA lay below reference ranges. Plasma levels were particularly low in patients who received amino acid mixtures (AAMs-OAD) and L-isoleucine:L-leucine:L-valine (BCAA) ratio was 1.0:3.0:3.2. In UCD patients, plasma L-valine, L-isoleucine, and L-leucine levels lay below reference ranges in 18%, 30%, and 31%, respectively. In symptomatic UCD patients who received AAM-UCD, the median natural protein prescription lay below RDA, while their L-valine and L-isoleucine levels and plasma BCAA ratios were comparable to those in patients who did not receive AAM-UCD. Notably, in patients with ornithine transcarbamylase syndrome (OTC-D), carbamylphosphate synthetase 1 syndrome (CPS1-D) and hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinemia (HHH) syndrome selective L-citrulline supplementation resulted in higher plasma L-arginine levels than selective L-arginine supplementation. In conclusion, while MMA and PA patients who received AAMs-OAD had very low BCAA levels and disturbed plasma

GEREKSİNİMLER



Yaş: 4

Kilo: 18 kg

Boy: 104 cm



Enerji: $(YAŞ \times 100) + 1000 \text{ kkal} = 1400 \text{ kkal}$

Protein: $2 \text{ g/kg} \times 18 = 36 \text{ g/gün}$
(1 g/kg doğal – 1 gr / kg tıbbi mama)



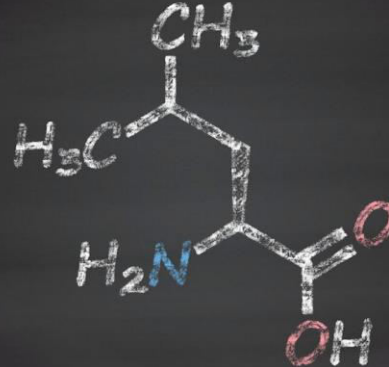
Protein Ayrımı: Örnek protein / Kalori karşılama ölçütü

DÜŞÜK PROTEİNLİ ÜRÜNLER

HEMEN İNCELE



Leucine (Lösin)



Düşük Proteinli Yemekler,
Hiç Bu Kadar
İştah Açıcı Olmamıştı



MY FOOD IS DIFFERENT NOT MY
LIFE!