



Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Pediatri Servis
Olgu Sunumu

12 Aralık 2018
İnt. Dr. Nagihan Çelik



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi
Olgu Sunumu

12 Aralık 2018 Çarşamba
İnt.Dr.Nagihan Çelik

Olgu

4,5 aylık erkek hasta

Yakınması

Çevreye ilgisizlik, salık vücut hali, halsizlik

ÖYKÜ

- Hastanın şikayetleri aniden başlamış.
- Çevreye ilgisizlik, salık vücut, halsizlik şikayetleri mevcutmuş.
- Bu şikayetlerle acil servisimize başvurmuşlar.

ÖZGEÇMİŞ

- **Prenatal:** Annenin 1. gebeliği. Gebeliği boyunca düzenli doktor ve USG kontrolü mevcut. Annenin geçirdiği hastalık yok.
- **Natal:** 35.GH da, 2900 gr, C/S ile doğmuş.
- **Postnatal:** Doğar doğmaz ağlamış. 10 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı olmuş. Sarılık öyküsü mevcut. Fototerapi almış.

Bilinen hastalığı yok.

SOYGEÇMİŞ

- **Anne:** 25 yaş, sağ, sağlıklı
- **Baba:** 26 yaş, sağ, sağlıklı
- Anne ve baba arasında akrabalık yok.
- **1.Çocuk:** hastamız

FİZİK MUAYENE

- **Ateş:** 36,2 °C
- **Nabız:** 130 /dk
- **Solunum sayısı:** 36 /dk
- **Tansiyon:** 90/60 mmHg
-
- **Genel durum:** İyi ,bilinci açık
- **Cilt:** Turgor, doğal. Ödem, ikter, siyanoz, peteşi, purpura, pigmentasyon bozukluğu yok,
- **Baş boyun:** Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle yok. Baş çevresi 45 cm
- **Gözler:** Işık refleksi bilateral mevcut. Pupiller izokorik.. Göz kürelerin her yöne hareketi doğal.
- **Kulak-burun- boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal
- **Kardiyovasküler:** S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor. Kalp tepe atımı 5. interkostal aralıkta.
- **Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Toraks deformitesi yok. Retraksiyon yok. Dinlemekle ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- **Gastrointestinal sistem:** Batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok. Hepatomegali ve splenomegali yok. Traube alanı açık.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen erkek. Anomali yok.

NÖROLOJİK MUAYENE?

Bilinci açık

DIR/IDIR: ++/++

Kraniyal sinir muayenesi doğal.

Gövde ve ekstremiteler kas tonusları azalmış.

DTR normoaktif.

Patolojik refleks mevcut değil.

LABORATUVAR

BİYOKİMYA

AKŞ: 75 mg/dl

Üre: 13,12 mg/dl

BUN: 6 mg/dl

AST: 30 U/l

ALT: 14,2 U/l

Amonyak: 256 mg/dl (N:27-90)

Na: 139,3 mmol/l

K: 4,03 mmol/l

Cl: 104,6 mmol/l

Ca: 9,46 mmol/l

T.bil: 0,66 mg/dl

D.bil: 0,15 mg/dl

İnd.bil: 0,51 mg/dl

LDH:478 U/l

Ferritin: 14,8 ng/ml

B12: 93 pg/ml

Keton: 1,4

HEMOGRAM

WBC:4872/mm³

NEU: 2514/mm³

RBC:3053/mm³

HGB: 7,50 g/dL

HCT: % 21

MCV: 69,46 fL

MCH: 24,56 pg

MCHC: 35,36 g/dl

PLT: 244.000/mm³

Sedim: 21 mm/h

CRP: 9,32 mg/L

LABORATUVAR

KAN GAZI

PH: 7,17

PCO₂: 13,1 mmHg

PO₂: 79,7 mmHg

Na: 140 mmol/l

K: 4,1 mmol/l

Ca: 1,36 mmol/l

Cl: 115 mmol/l

Glu: 88 mg/dl

Laktat: 39 mg/dl

tHb: 9,2 g/dl

Hct: 28,5

cHCO₃: 4,6 mmol/l

Beact: -22,8

Anyonik gap: 20,9 mmol/l

KOAGÜLOMETRİ

PTZ: 16,3 sn

PTZ(aktivasyon): 75 sn

INR: 1,21

Aptt: 34,2 sn

Patolojik Bulgular

- Anyon gapı yüksek saptanan metabolik asidoz
- Ketoz
- Hiperamonyemi
- Laktik asidemi(özellikle karbonhidrat alımıyla daha da artan)
- Normoglisemi

- **ÖN TANILAR???**

ABDOMEN USG:

Karaciğer boyutları artmıştır (92 mm), konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojen izlenmektedir. Dalak boyutları normaldir (45 mm), konturları düzenlidir. Karaciğer, dalak parankimlerinde solid-kistik kitle lezyon izlenmemiştir.

Safra kesesi doğaldır. Lümen içinde patoloji izlenmedi. İntra-ekstra hepatik safra yolları normal izlenmektedir.

Bilateral böbrek boyutları normaldir, konturları düzenlidir. Bilateral parankim eko ve kalınlıkları normaldir. Bilateral böbreklerde taş, hidronefroz izlenmemektedir.

Mesane konturları düzenlidir. Lümen içi patoloji saptanmadı.

Renkli Doppler incelemede portal ven ve hepatik venlerin çapları normal olup lümenleri açık izlenmektedir.

Batında serbest sıvı izlenmedi.

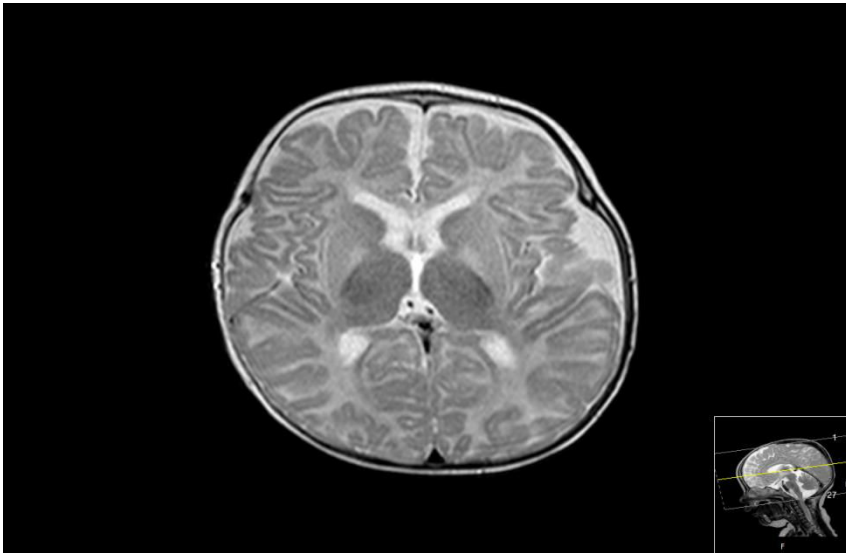
BT-BEYİN

Patolojik bulgu saptanmamıştır.

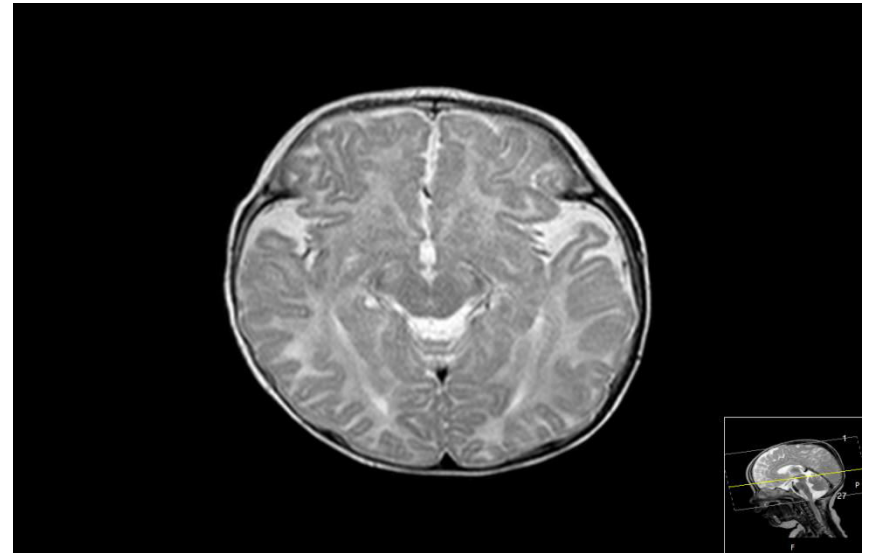
MR-BEYİN

Bilateral bazal ganglion globus pallidus tutulumu izlenmiştir olarak yorumlandı.

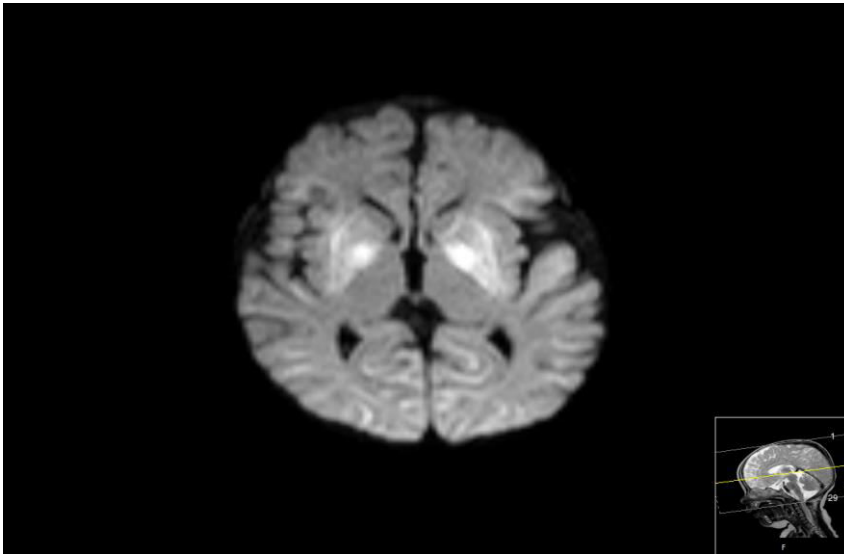
Globus pallidus tutulumu



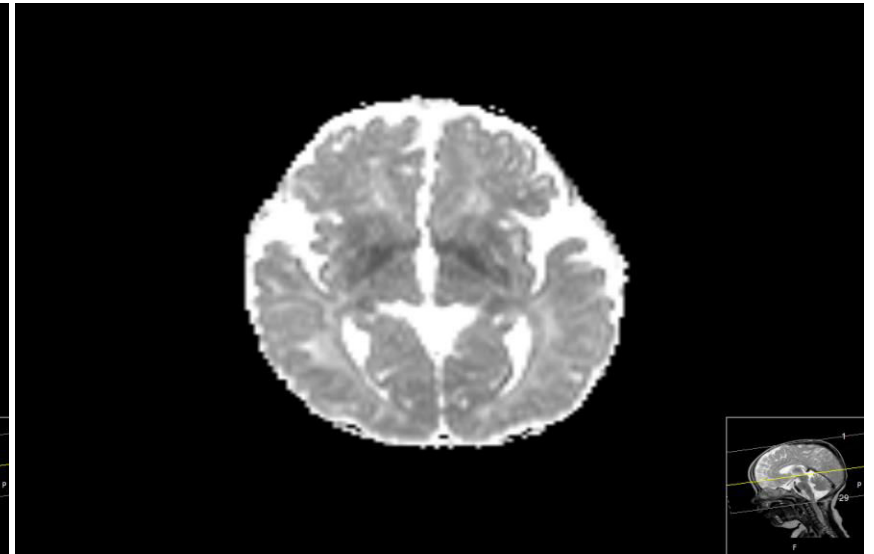
Mesensefalon ve substantia nigra tutulumu



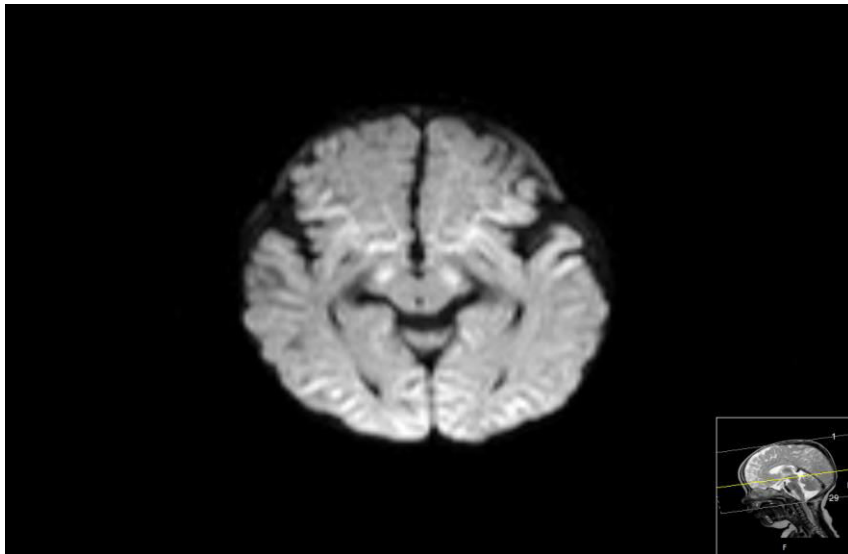
Difüzyon MR



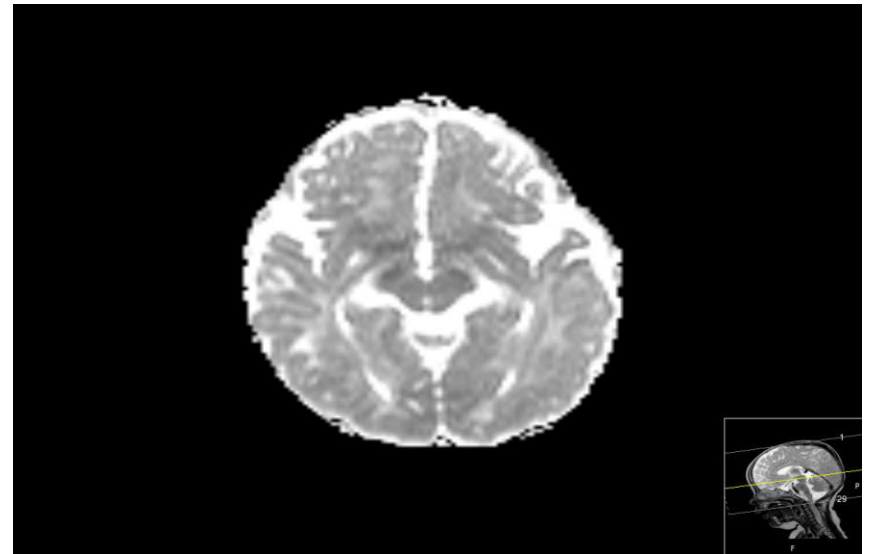
ADC



Difüzyon MR



ADC



Tandem Mass Spektrometre

Aminoasit profili normal saptanmıştır.

Açilkarnitin Profili

- C3 propionylcarnitine düzeyi, C3/C2, C3/C16 ve C3/serbest karnitin oranları yüksek saptanmıştır.

METABOLİK HASTALIK

Kimlerde metabolik hastalık düşünmeliyiz?

aile öyküsü olanlar

yenidoğan döneminde açıklanamayan kardeş ölüm öyküsü

açıklanamayan tekrarlayıcı kusma atakları

emmeme

letarji, koma

konvülsiyon

hipotoni

hepatomegali, renal taşlar, kardiyomiyopati

özel koku

dehidratasyon

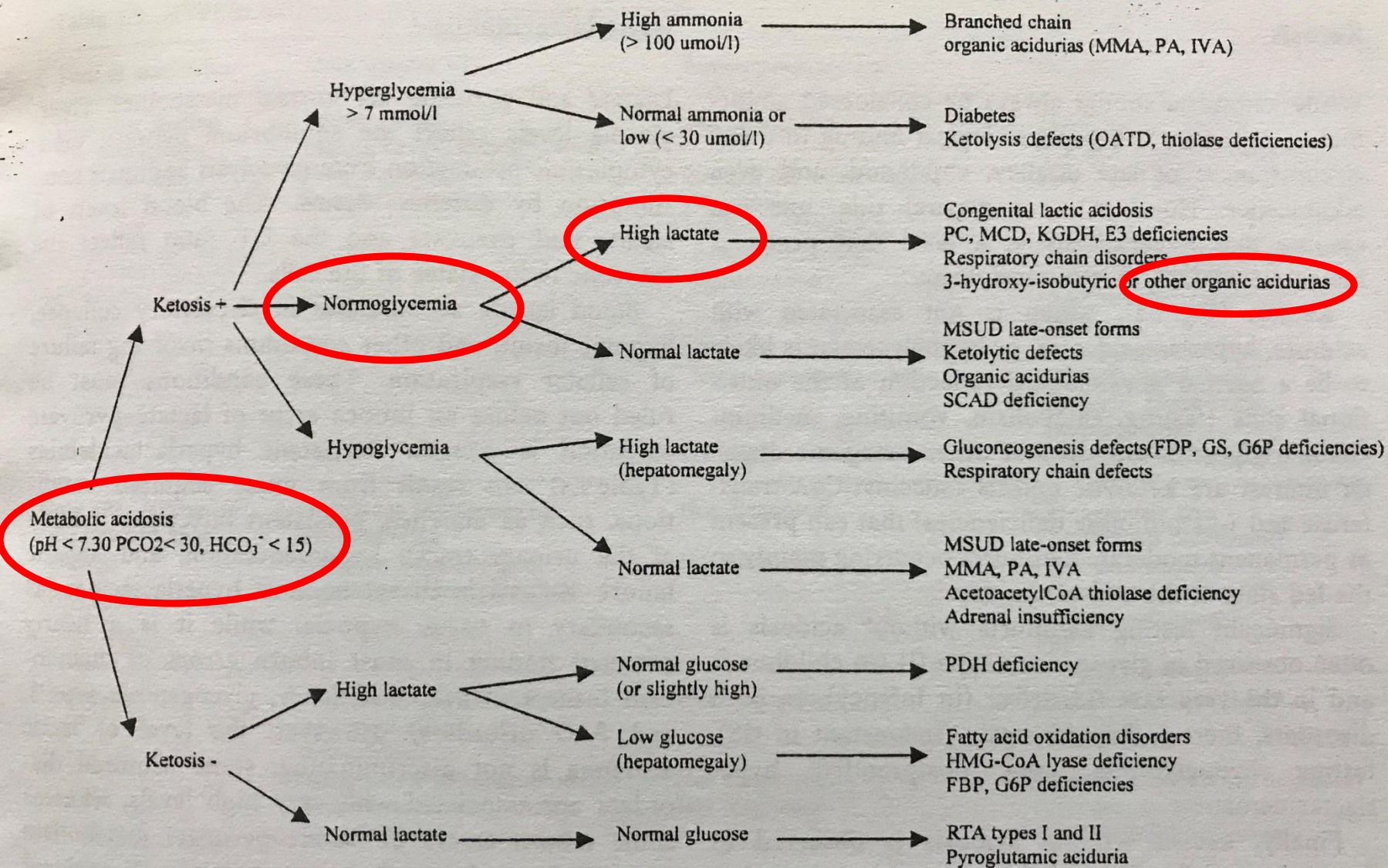


Fig. 1.1. Metabolic acidosis. E3, lipoamido oxido reductase; FBP, fructose bisphosphatase; G6P, glucose-6-phosphatase; GS, glycogen synthase; HMG-coenzyme A, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; IVA, isovaleric acidemia; KGDH, α -ketoglutarate dehydrogenase; MCD, multiple carboxylase deficiency; MMA, methylmalonic acidemia; MSUD, maple syrup urine disease; OATD, oxoacid coenzyme-A transferase; PA, propionic acidemia; PC, pyruvate carboxylase; PDH, pyruvate dehydrogenase; RTA, renal tubular

METABOLİK HASTALIK

- Hastada idrarda bakılan organik asit analizi sonucuna göre **2-metil 3-hidroksi bütirik asit atılımı** saptanmıştır.

2-metil 3 hidroksi bütirik asidüri

- **İzolösin metabolizması** ile ilgili kalıtsal bir bozukluktur.
- Daha önce 2-metil-3 hidroksibutiril-CoA dehidrojenaz eksikliği olarak bilinen HSD10 eksikliği, nörodejenerasyon ile karakterize gelişimin ilk 6-18 aylarında oluşan bir hastalıktır.
- HSD10 proteini HSD17B10 geni tarafından kodlanan çok fonksiyonu olan bir mitokondriyal enzimdir.
- Bu enzimatik yolak yağ asitlerinin ve nörosteroidlerin metabolik süreçleri ile ilgilidir, mitokondriyal enerji süreçleri ve izolösin metabolizması ile ilişkilidir.

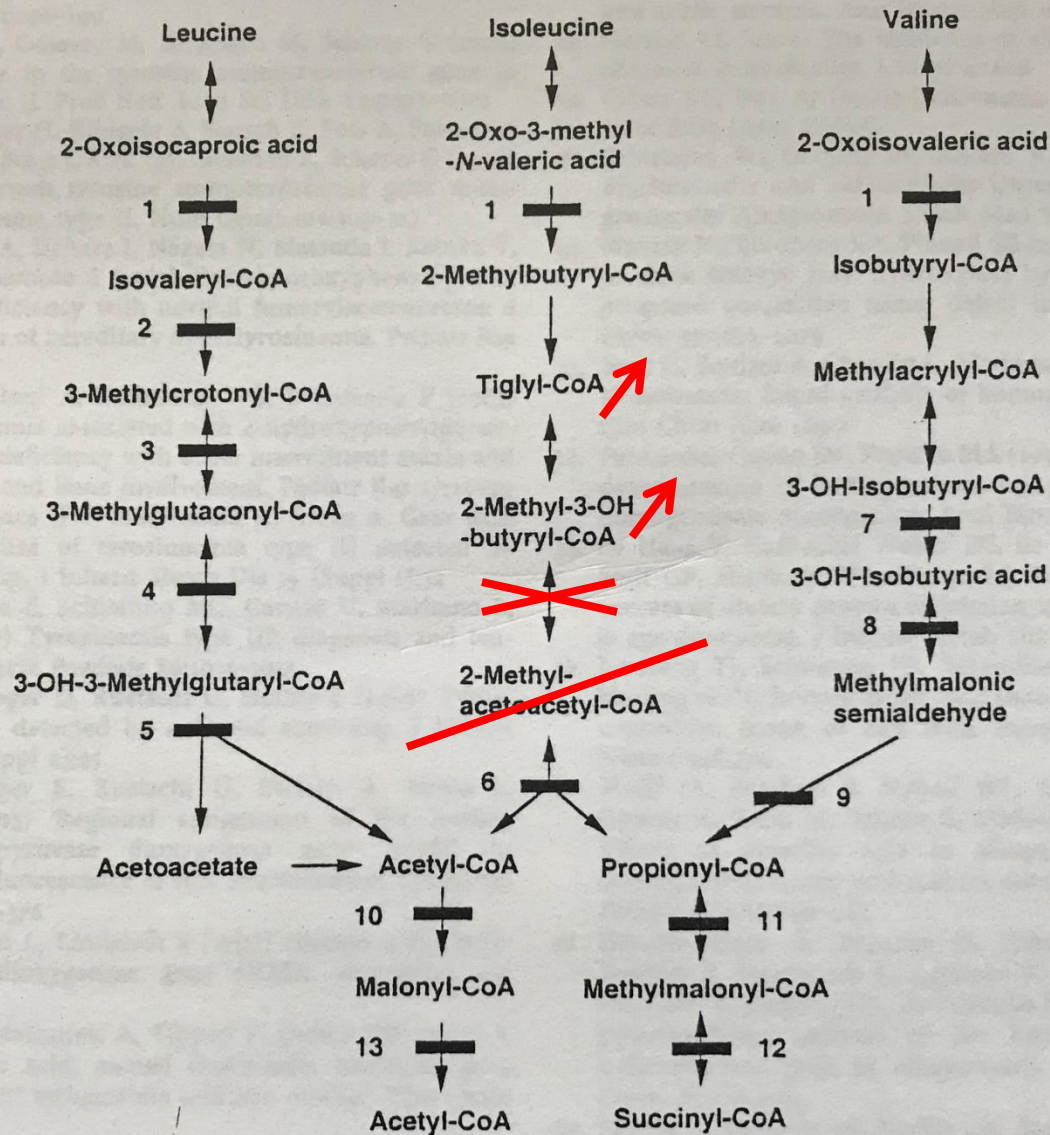


Fig. 16.1. Pathways of branched-chain amino acid catabolism. 1, Branched-chain oxo- (or keto-) acid dehydrogenase; 2, isovaleryl-coenzyme A (CoA) dehydrogenase; 3, 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase; 4, 3-methylglutaconyl-CoA hydratase; 5, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase; 6, 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase; 7, 3-hydroxybutyryl-CoA deacylase; 8, 3-hydroxyisobutyric-acid dehydrogenase; 9, methylmalonylsemialdehyde dehydrogenase; 10, acetyl-CoA carboxylase (in cytosol), propionyl-CoA carboxylase (in mitochondria); 11, propionyl-CoA carboxylase; 12, methylmalonyl-CoA mutase; 13, malonyl-CoA decarboxylase. Enzyme defects are indicated by solid bars

- HSD10 eksikliği nadir görülen bir X'e bağlı kromozom bozukluğudur ve HSD17B10 geninin Xp11.2 kromozomunda bulunur.
- Bugüne kadar HGMD veritabanına sadece 12 mutasyon bildirilmiştir.

- Pubmed'teki bir çalışmaya göre B ketoliyaz eksikliği ve HSD 10 eksikliğinin karşılaştırmasının yapılması amacıyla 6 hasta incelenmiş;
 - 2 hasta HSD 10 eksikliği
 - 4 hasta B ketoliyaz eksikliği gözlenmiş.
- Karşılaştırma yapılırken rutin idrar testleri, keton cisimleri, kan gazı, kan şekeri ve elektrolitler incelenmiş.
- Çalışma için:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=clinical+and+molecular+analysis+of+6+chinese+patients+with+isoleucine>

Hasta 1

- 2 yaşından önce psikomotor gelişimi olağanken onun sonrasında gelişme geriliği başlamış.
- İdrarda yapılan mass spektrometrede tygil CoA ve 2 metil 3 hidroksi bütirat anormal yüksekliği gözlenmiş.
- Epilepsi tanısı konulmuş.
- Labta plazma amino asit analizi, yağ açıl karnitin analizi, rutin kan üre ve amonyak değerleri normal saptanmış.
- Laktat/Prüvat oranı yüksek tespit edilmiş.
- HSP 10 eksikliği tanısı gen analizi ile konmuş.
- Semptomlara yönelik hafif düzeyde protein kısıtlı diyet(1.5 g / kg / gün), oral karnitin ve antikonvülzan ilaç verilmiş.
- Çocukta uzun zamandır konvülziyon, donuk görünüm ve disfaji mevcutmuş.

Hasta 2

- İzlenen bu hasta, 8 aylık olana kadar iyiymiş.
- Taşipne, Kussmaul solunumu ve nöbeti gözlenmiş.
- Hastaneye yatırıldıktan sonra kan gazı analizi yapılmış ve şiddetli metabolik asidoz (pH 7.22, HCO_3^- 4.7 mmol / L) ile hipokalemi gözlenmiş, idrar testinde de masif ketonüri izlenmiş.
- Mass spektrometrisi, 3-hidroksibutiratın ciddi düzeyde atılımını göstermiş.
- Tedavi olarak metabolik dekompanseasyon için intravenöz bikarbonat ve potasyum infüzyon tedavisi uygulanmış.
- Gen testiyle B ketotiyolaz eksikliği tanısı konmuş.
- Hasta tedavisiyle iyileşerek taburcu edilmiş.

Hasta 3

- İlk olarak hasta 8 aylıkken ketoasidoz ile gelmiş, taşipne ve dehidratasyonu varmış.
- Kan gazı analizi ciddi metabolik asidozu olduğunu göstermiş ve tedavisi de uygulanmış.
- Bunun üzerine 9 ay sonra yorgunluk ve kusma ile hasta tekrar gelmiş, kan gazında pH 7.23 ve HCO_3^- 6.3 mmol / L olarak saptanmış, bunun üzerine idrar organik asit profili bakılarak 3-hidroksibutirat, asetilasetik asit, 2 metil 3 hidroksi bütirik asit ve laktik asitinde masif yükseklik saptanmış.
- Genetik test ile B ketotiyolaz eksikliği gözlenmiş.
- Hastanın tekrar eden ketoasidoz atakları, solunum ve beslenme enfeksiyonları varmış.

Hasta 4

- Normal geçen ikiz gebelik sonucu erkek olan kardeşte pnömoni ve hipoglisemi tanısı konmuş, glikoz infüzyonları yapılmış ancak hipoglisemileri tekrar ediyormuş.
- İdrarda mass spektrometrede idrarda tigesiklin saptanmış
- İkiz olan kız kardeşine göre nöromotor gelişim geriliği gözlenmiş
- Ardından yapılan tahlillerde orta miktarda 2M3HBA ve az miktarda TG, mass spektrometri ile hastanın idrarında laktik asit ve piruvat tespit edildi, Yüksek serum laktik asit ve laktat / piruvat oranı gözlemlendi.
- Son olarak, HSD10 eksikliği tanısı gen analizi ile kondu.

HSD 10 Eksikliği	B ketotiyolaz eksikliği
X'e bağlı bozukluk, HSD17B10 geni mutasyonu, mitokondriyal komponenti de mevcuttur.	Otozomal resesif, ACAT1 geni mutasyonu
Mültifonksyonel bir proteindir, mitokondriyal enerji, yağ asitleri, izolösin ve keton cisimlerinin metabolizmalarında görevlidir.	Beta ketotiyolaz enzimi sadece izolösin ve keton cisimlerinin metabolizmasından sorumludur.
Metabolik asidoz neonatal dönemde pek beklenmez.	Beta ketotiyolaz eksikliğinde ciddi ketoasidoz olur, idrarda masif keton olur.
Laktat/Pirüvat oranları yüksektir. Hastakığın mitokondriyal komponentinden dolayı mitokondriyal DNA sentezi azalır, ve solunuma ilişkin enerji metabolizmaları sekteye uğrar.	Laktat/Pirüvat oranları HSD 10 eksikliğine göre normaldir.

HSD 10 Eksikliği Semptomları

- Gelişme geriliği
- Görsel/ İşitsel duyma kayıpları
- Hipotonisite
- Nöbet

Ayırıcı Tanı

- Sepsis: Metabolik asidoz, hipoglisemi
- Toksikasyonlar: Yüksek anyon gapli metabolik asidoz

Tedavi

- Semptomlara yönelik tedavi uygulanır:
 - Hafif düzeyde protein kısıtlı diyet(1.5 g / kg / gün),
 - Oral karnitin
 - Koenzim Q
 - Tiamin
 - Riboflavin
 - Dehidratasyon varsa salin infüzyonu
 - Hiperamonyemi tedavisinde hemodiyaliz yapılabilir veya sodyum benzoat veya sodyum fenilasetat kullanılır.

- Dinlediğiniz için teşekkürler.....