



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Metabolizma BD

Olgu Sunumu

30 Mart 2021 Salı

Araş. Gör. Dr. Hilal Sarı



Yakınma

- 1 ay 20 günlük erkek hasta
- Kusma, kabızlık, huzursuzluk, karında şişlik

Öykü

- Yaklaşık 20 günlükken başlayan
 - Beslenmeyle/ beslenmeden bağımsız, fışkırır tarzda olmayan aralıklı kusma,
 - Huzursuzluk,
 - Kabızlık,
 - Karında şişlik ile tarafımıza başvurmuş.



Özgeçmiş

- Prenatal: Özellik yok. Düzenli takipleri mevcutmuş.
- Natal: 40 GH, NSVD, doğum tartısı:3530 gr. YDYBÜ yatış öyküsü yok.
- Postnatal: Özellik yok. Sarılık geçirmemiş.
- Beslenme: Anne sütü, mama.
- Aşılama: Ayına uygun aşılması mevcut.
- Geçirdiği hastalıklar: Yok.
- Allerji: Bilinen allerjisi yok.

Soygeçmiş

- Anne: 30 yaşında, sağ-sağlıklı
- Baba: 34 yaşında, sağ-sağlıklı
- 1.çocuk: 2 aylıkken kaybedilmiş
- 2.çocuk: 5 yaş kız, sağ-sağlıklı
- 3.çocuk: hastamız
- Anne-baba arasında akrabalık var; 1.dereceden kuzen.
- 2 aylıkken kaybedilmiş olan hastadaki benzer tanı olasılığı sebebiyle aile hastamızdan tetkik göndermiş, sonuç bekleniyor

Fiziki Bakı

- Ateş: 36.6 C
- Nabız: 145/dk
- Solunum sayısı: 45/dk
- Kan Basıncı: 90/40 mmHg (75 p: 89/36 mmHg)
- Tartı: 4200 gram (16p, -0.98 SDS)
- Boy: 57 cm (66p, 0.38 SDS)

Fiziki Bakı

- Genel durumu orta-iyi, solgun görünümde
- Cilt: turgor, tonus doğal. KDZ<2sn. Döküntü yok. İkter yok.
- Baş-boyun: Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle yok. Ön fontanel bombeliği ya da çöküklük yok.
- Gözler: Skleralar normal. Işık refleksleri bilateral mevcut. Pupiller izokorik. Göz kürelerin her yöne hareketi doğal.
- Kulak-burun-boğaz: Bilateral kulak zarları doğal. Orofarenks ve tonsiller doğal.
- Kardiyovasküler: S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok.
- Solunum sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Ral yok. Ronküs yok.
- Gastrointestinal sistem: Batın distandü, karaciğer kot altından 3 cm ele geliyor, dalak kot altından 3 cm ele geliyor. Defans yok. Rebound yok.
- Genitoüriner sistem: Haricen erkek.
- Nörolojik muayene: Çevreye ilgisi normal. Kraniyal sinir muayenesi doğal. Emme refleksi mevcut. DTR bilateral normoaktif alınıyor.

Laboratuvar

Sedim	9 mm/h
Beyaz Küre	5380 / μ L
Nötrofil	2160 / μ L
Lenfosit	2630 / μ L
Monosit	160 / μ L
Eozinofil	380 / μ L
Bazofil	50 / μ L
Hemoglobin	8,10 g/dL
Hematokrit	21.5%
Trombosit	113.000 / μ L

Laboratuvar

- Periferik yayma:
 - %28 nötrofil,
 - %64 lenfosit,
 - %8 eozinofili.
- Hafif hipokromik, anizositoz yok, hemoliz bulgusu yok.
- Mikro-normositer. Trombosit sayısı normal görüldü.

Açlık Kan Şekeri	80,1 mg/dL
Üre	16,2 mg/dL
Kreatinin	0,12 mg/dL
Total Bilirubin	0,46 mg/dL
Direkt Bilirubin	0,24 mg/dL
İndirekt Bilirubin	0,22 mg/dL
AST	120,2 U/L
ALT	24,6 U/L
GGT	29 U/L
ALP	207 U/L
LDH	772 U/L
CPK	35 U/L
Amilaz	9 U/L
Lipaz	20,7 U/L
Total Protein	49,8 g/L
Albumin	34,3 g/L
Globulin	15,5 g/L
Sodyum	136,5 mEq/L
Potasyum	4,73 mEq/L
Kalsiyum	9,21 mg/dL
Klor	104 mEq/L
Fosfor	5,5 mg/dL
CRP	43,01 mg/L

Laboratuvar

Trigliserid	310,8 mg/dL
Total Kolesterol	126,7 mg/dL
HDL	7 mg/dL
LDL	57,54 mg/dL
VLDL	62,16 mg/dL
Protrombin zamanı	15,6 sn
Aktivasyon PTZ	76%
INR	1.20
APTT	34,3 sn

Tam idrar tetkikinde patolojik bulgu yoktu.

Patolojik Bulgular

20 günlükten beri aralıklı kusma

Karında şişlik

Anne-baba akrabalığı mevcut (1.dereceden kuzen)

2 aylıkken kaybedilen kardeş  yk s 

Hepatosplenomegali varlığı

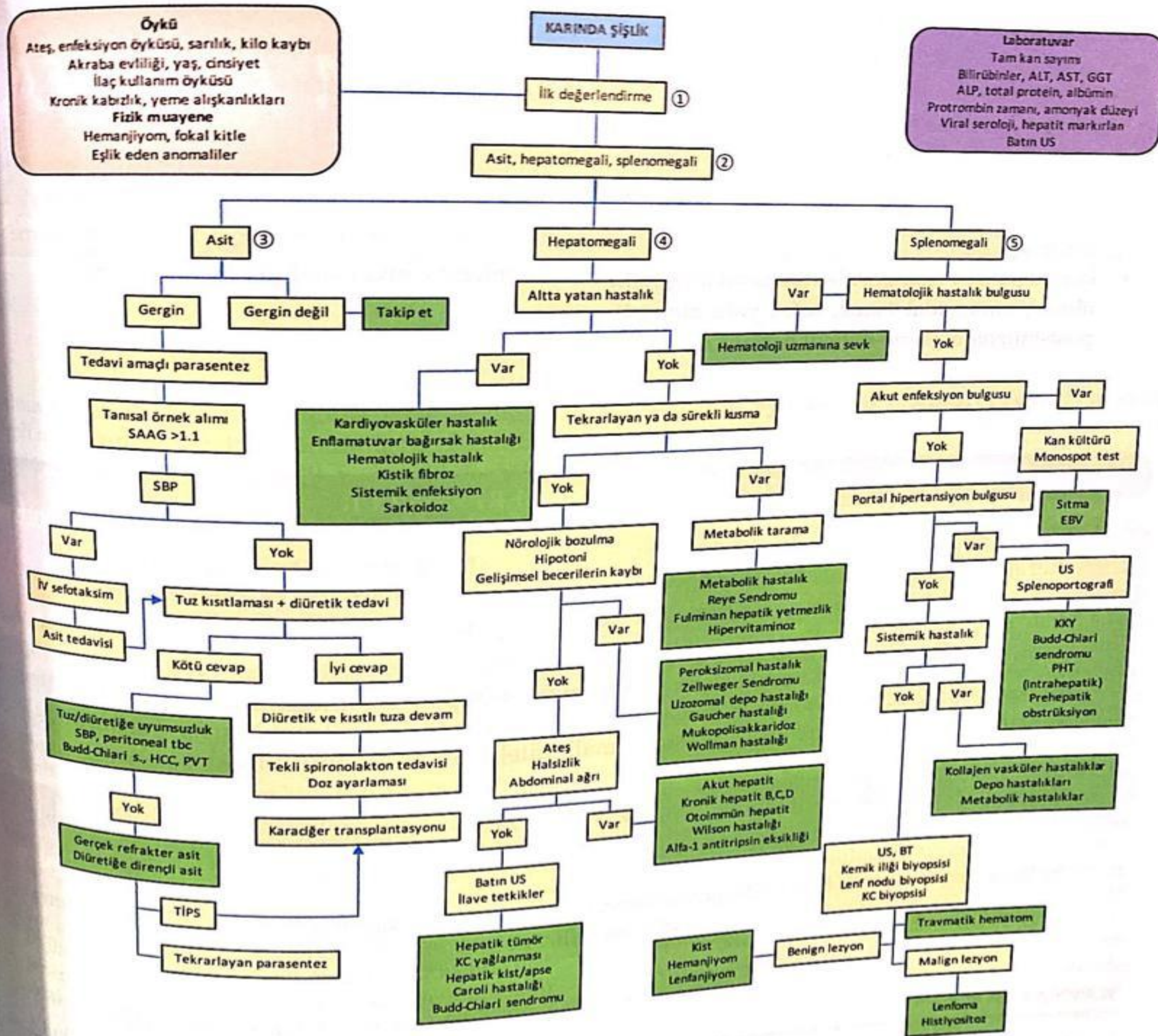
Trombosit: 113.000

AST:120 U/L ALT: 24,6 U/L

HDL: 7 mg/dL

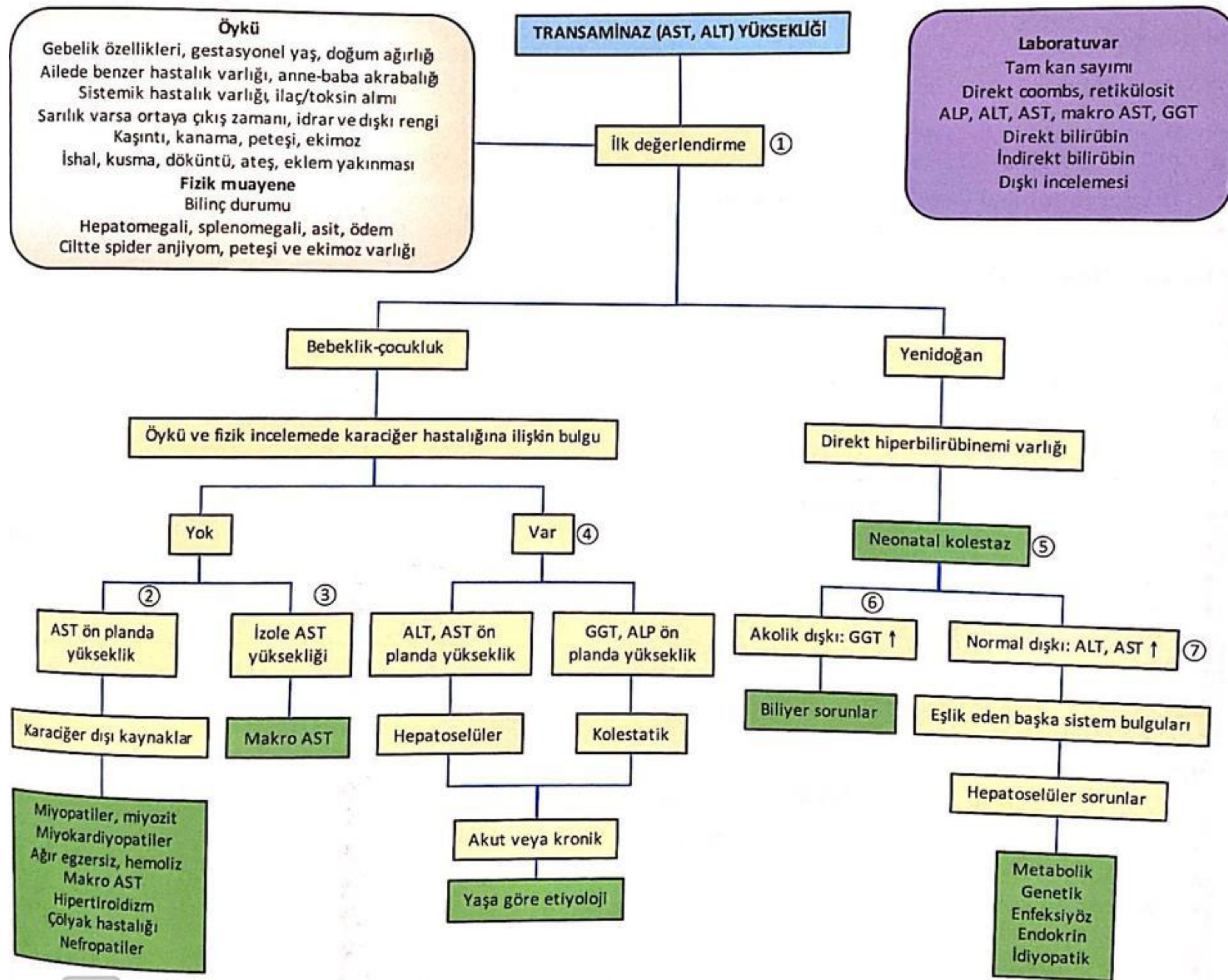
CRP: 43 mg/L

Tetkik? Ön tanı?



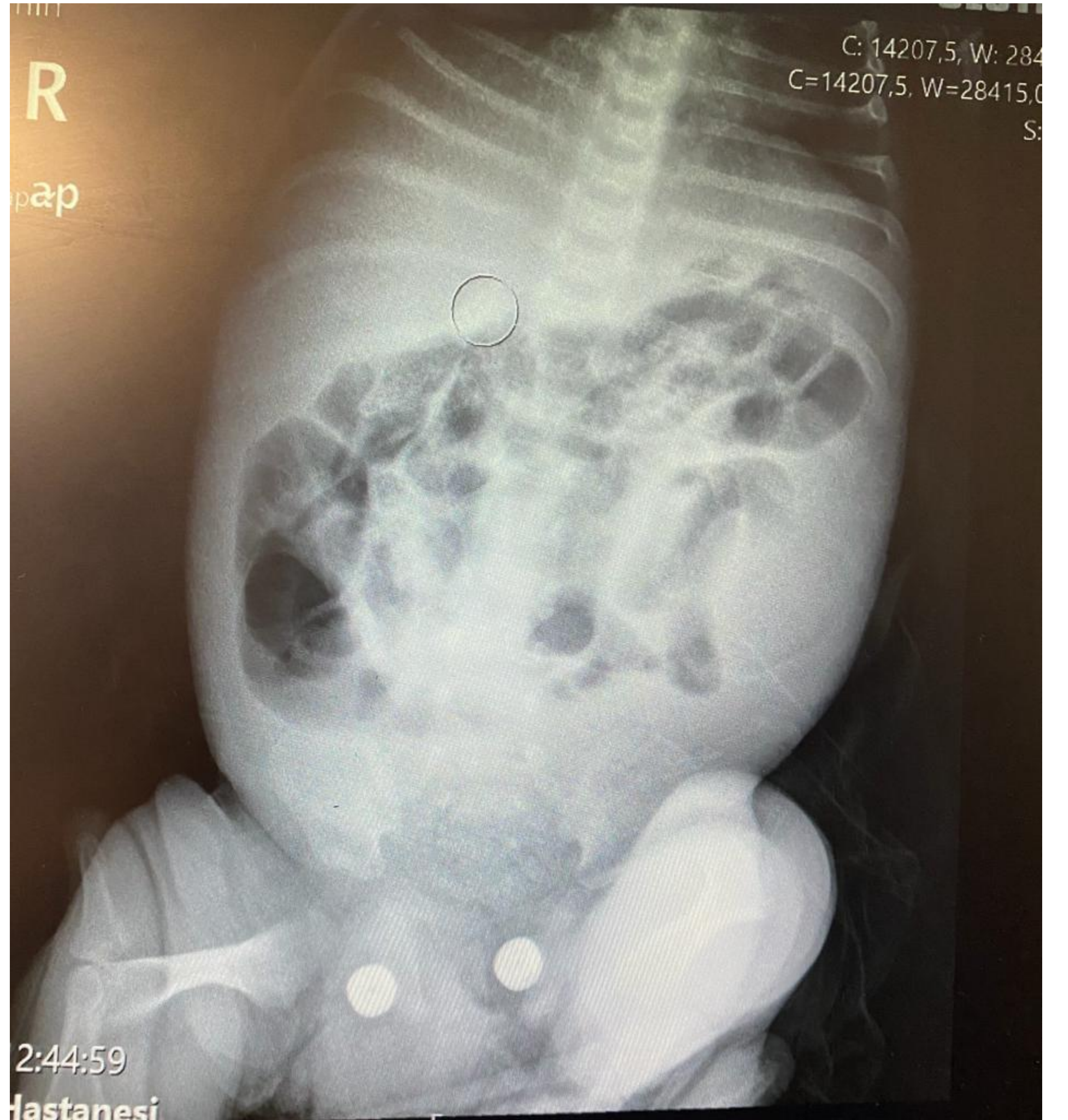
ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BT: Bilgisayarlı tomografi, EBV: Epstein-Barr virüsü, GGT: Gama-glutamil transferaz, HCC: Hepatoselüler karsinom, IV: İntravenöz, KC: Karaciğer, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, PHT: Portal hipertansiyon, PVT: Portal ven trombozu, s.: Sendrom, SAAG: Serum asit-albümin gradiyenti, SBP: Spontan bakteriyel peritonit, tbc: Tüberküloz, TIPS: Transjugüler intrahepatik portosistemik şant, US: Ultrasonografi

Resim 1. Karında şişlik ile başvuran çocuğa yaklaşım algoritması



Olgu

Ayakta Direkt Batın Grafisi



Olgu

Batın Ultrasonografi

- **Karaciğer boyutu 83 mm olarak ölçülmüş olup artmıştır.** Konturları düzenli, parankim ekosu homojen, kitle lezyon izlenmemiştir.
- Safra kesesi normaldir, İHSY EHSY, pankreas, mesane, böbrekler, vasküler yapılar doğal.
- **Dalak boyutu 92 mm olarak ölçülmüş olup artmıştır.** Konturları düzenli, parankim ekosu homojen, kitle lezyon izlenmedi.
- **Bilateral sürrenal lojda geniş çapta kalsifik lezyonlar izlendi.**
- **Perihepatik bölgede batın içi serbest sıvı izlendi.**

Olgu Tanı

- Enzim analiz sonucu için görüşüldü.

 **T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi**
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU (Çocuk Metabolizma Laboratuvarı)
Ruhsat No : 265/02

Sertifika No: KY-730-04-KG-98-10-R15
Sertifika Tarihi: 03.07.2016

Rapor No 900160.1595.2590889.2021

Hastanın Adı, Soyadı : [Redacted]
TC Kimlik : [Redacted]
Doğum Tarihi, Cinsiyeti : [Redacted]
Protokol / Dosya / İşlem No: [Redacted]

Pediatric Metabolism Enzyme Örnek No: 35627035

Çocuk Metabolizma Laboratuvarı
Tetkiki İsteyen: Doç.Dr. İlyas OKUR
Çocuk Metabolizma Hastalıkları

Numune Türü : Kağıda emdirilmiş kar22/01/2021 13:46
Numune Alma Zamanı: 22/01/2021 13:51

Tetkik İstek Zamanı: 22/01/2021 13:46
Numune Kabul Zamanı: 22/01/2021 14:05
Uzman Onay Zamanı: 17/02/2021 16:22

Test Adı	Sonuç	Birim	Ref.Aralığı	Önceki Sonuçlar
LAL (Asit Lipaz)				
Asit lipaz				

Kuru Kan Örneklerinde Lizozomal Asit Lipaz Aktivitesi

Hasta Laboratuvar No:	LE2171	
Enzim	Sonuç (nmol/spot/h)	Referans Değer(nmol/spot/h)
Asit lipaz	<0,05	0,37-2,30

Yorum: Asit lipaz düzeyindeki düşüklük dikkat çekmektedir. Klinik endikasyon varlığında yeni alacak bir örnekte test çalışmasının tekrar ve/veya genetik analiz yapılması değerlendirilebilir.

Sorumlu Doktor Prof.Dr. Leyla TÜMER
Sorumlu Doktor Prof.Dr.Gürsel BİBEROĞLU
Sorumlu Doktor Öğr. Gör. Dr. Rıdvan Murat ÖKTEM

Wolman Hastalığı

- Wolman hastalığı, lizozomal asit lipaz (LAL) enzim aktivitesinin yokluğudur. (%1in altında aktivite)
- Lizozomal asit lipaz enzimi, kolesterol esterlerinin ve trigliseritlerin (*hücre içine LDL reseptörü aracılı alınmasının ardından*) lizozomda hidrolize ederek serbest kolesterol ve serbest yağ asidi oluşumunu sağlayan temel enzimdir.
- 10.kromozomda yer alan *LIPA geni* ile kodlanır. Günümüzde kırktan fazla mutasyon tanımlanmıştır, mutasyonlar LAL enzim aktivitesinde kayıpla/azalmayla sonuçlanır.

Wolman Hastalığı

Epidemiyoloji

- Hastalık otozomal resesif kalıtılır.
- Hastalığın prevelansı 40.000-300.000'de 1 olacak şekilde etnik kökene bağlı olarak değişkenlik gösterir. Oranın düşük olmasının bir diğer sebebi ise tanı konulamayan ya da yanlış tanı alan hastalardır.
- Tedavisiz beklenen yaşam süresi 3-7 aydır, ölümcül seyreder.

Wolman Hastalığı

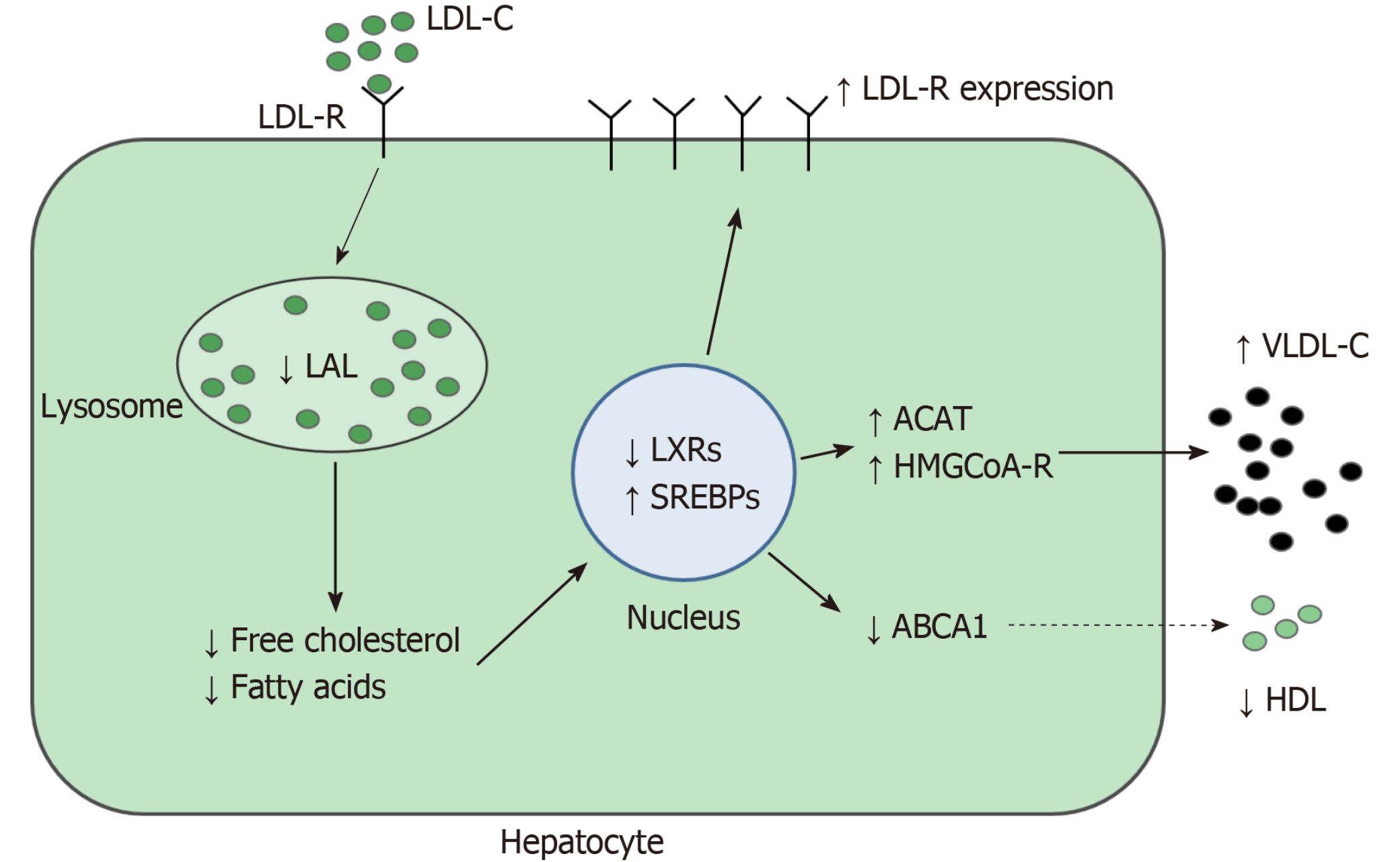
Patofizyoloji

Karaciğer; barsaktan ekzojen kolesterolü alır.

Lizozomal asit lipaz azlığı veya yokluğu durumunda, kolesterol esterleri ve trigliseritler metabolize edilemez, birikir; özellikle *hepatositlerde ve mononükleer fagositer sistem hücrelerinde, lizozomlarda birikir.*

Bozulmuş hidroliz, serbest kolesterol oluşumunu azaltır, böylece HMG-CoA redüktazın negatif feedbacki azalır (*ve dolayısıyla ekspresyonunu artırır*). HMG-CoA, kolesterol, VLDL ve apolipoprotein B'nin biyosentezini destekler ve HDL, apolipoprotein A1 ve apolipoprotein A2 sentezi gerçekleşir.

Lizozomal asit lipaz eksikliği olan hastalarda hücresel LDL reseptör ekspresyon artışı olur ve plazma lipit profilinde anormallikler görülebilir.



Wolman - Kolesterol Ester Birikim Bozukluğu

- Wolman hastalığı ve Kolesterol Ester Birikim Bozukluğu Hastalığı genetik ve enzim anormallikleri açısından benzer durumlardır, aynı kliniğin erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı durumları olarak düşünülebilir.
- Fenotipik görünüm lizozomal asit lipazın rezidü aktivitesine bağlıdır;
 - * *Wolmanda lizozomal asit lipaz enzim aktivitesi %1in altındadır,*
 - * *Kolesterol Ester Birikim Bozukluğu Hastalığında lizozomal asit lipaz aktivitesi %1-12 arasındadır, daha geç yaşlarda ortaya çıkar.*

Wolman Hastalığı

- Dokuda biriken kolesterol esterleri ve trigliseritlerin miktarı yüksekse ve genç yaşta ortaya çıkmışsa hastalık daha ciddi seyreder.
- Wolman'da doğumdan 2-4 ay sonra kolesterol ester ve trigliseritlerin visseral organlarda fazlaca birikimi sebebiyle hastalık kliniği ortaya çıkar. Özellikle karaciğer, dalak, lenf nodları, kemik iliği ve makrofajlarda olmak üzere lipit birikimi görülür. Hücre, doku ve organların temel işlevini etkiler.

Wolman Hastalığı

Klinik

Belirtiler:

- Yetersiz beslenme
- Sık kusma
- İshal
- Karın şişliği
- Anormal kilo alma/kaybı
- Sarılık

Bulgular:

- Hepatosplenomegali
- Transaminaz yüksekliği *(En sık, AST ALT'den yaklaşık 2 kat daha yüksektir.)*
- Lipid profil anormallikleri
- Hiperbilüribinemi
- Karaciğer yetmezliği
- Anemi
- Büyüme-gelişme geriliği
- Adrenal kalsifikasyon
- Ateroskleroz

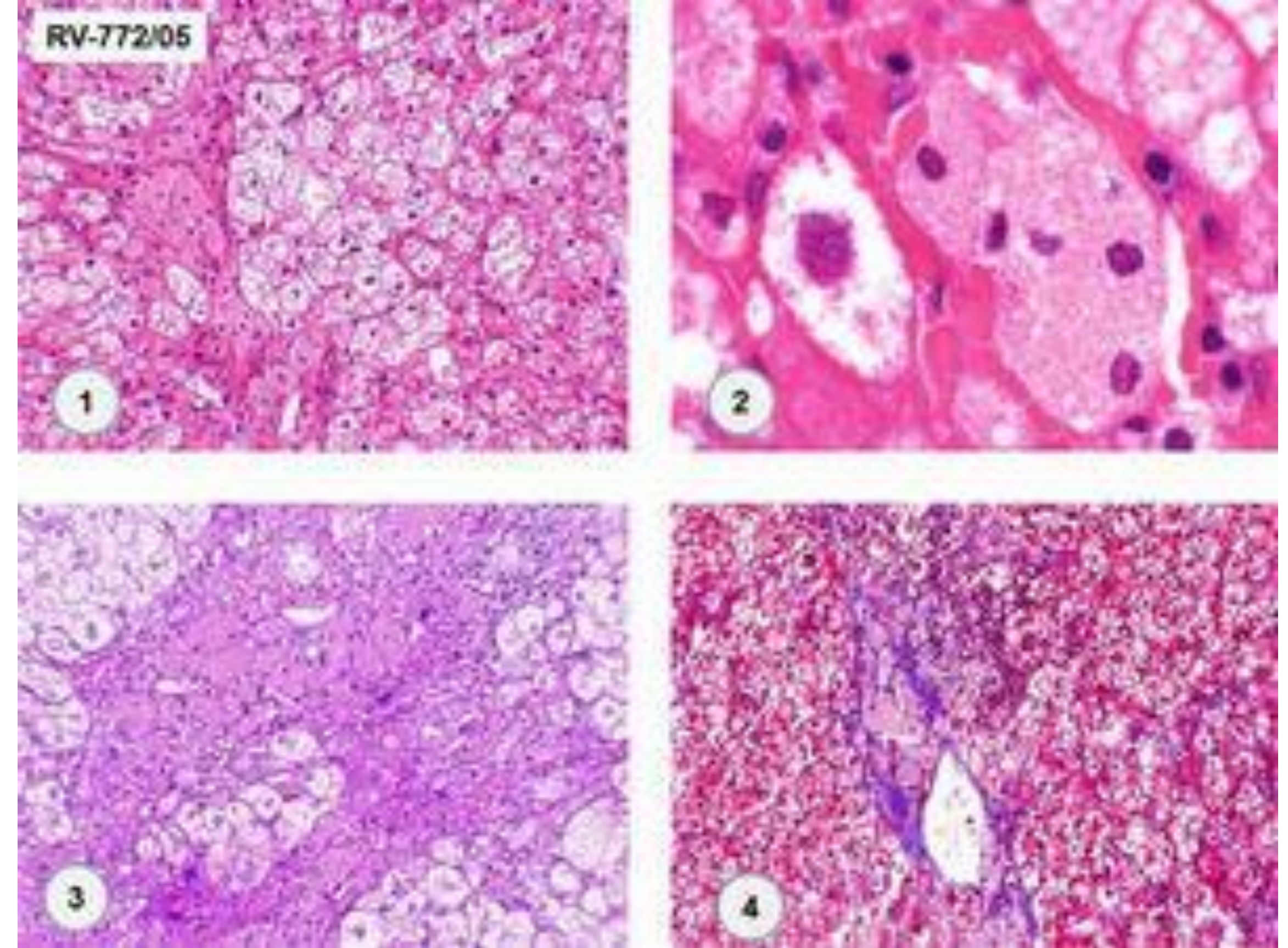
Wolman Hastalığı

- Makroskopik olarak turuncu-sarı karaciğer görülür.



Wolman Hastalığı

- Histopatolojik olarak hepatosit ve Kupffer hücrelerinde kolesterol ester ve trigliserit birikiminin yol açtığı mikroveziküler yağlanma ve mikronodüler siroz görülür. Mikroveziküler yağlanma görülmesi diğer yağlı karaciğer hastalıkları ile ayırıcı tanıya girer. (Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, Alkolik olmayan stetohepatit, kriptojenik yağlı karaciğer hastalığı)



Sinüzoidal ve portal histiyositlere bağlı diffüz mikroveziküler yağlanma. PAS(+) boyanmış ksantomatöz makrofajlar.

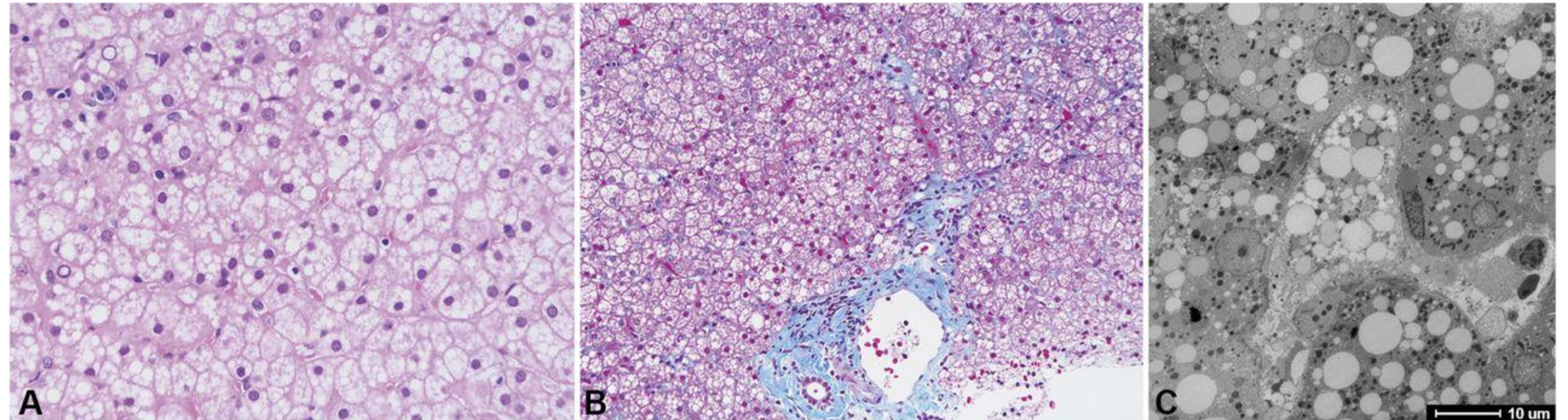
Wolman Hastalığı

- Bir çalışmada karaciğer fibrozisi ve siroz veya birlikteliği vakaların 2/3'ünde belirtilmiştir. (112 hastalık çalışma)
- Septal, sinüzoidal ya da periportal fibroz %50,
- Siroz %29,
- Fibrozis ve siroz birlikteliği %15
- Hepatit nekroz %7

A: Mikroveziküler yağlanma

B: Portal alanda fibrozis

C: Hepatosit ve Kupffer hücrelerindeki lipit veziküller



Wolman Hastalığı

Bir başka çalışmada doğum öncesi dönemde

- adrenal kalsifikasyon
- polihidroamniyoz
- kolesterol ester birikimi
- mikroveziküler steatozis yapabileceği gösterilmiştir.

Wolman Hastalığı

Tanı

- Klinik prezentasyon + Adrenal kalsifikasyon + Enzim düzeyi
- Kuru kan testinin kullanılması, lizozomal asit lipaz eksikliğini teşhis etmenin basit ve etkili bir yolu gibi görünmektedir. Kriptojenik siroz, açıklanamayan hepatomegali, Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, Alkolik olmayan stetohepatit ve açıklanamayan dislipidemi olanlar dahil olmak üzere, lizozomal asit lipaz eksikliği tanısı konulan tüm hastalar için kuru kan testi kullanılabilir.
- Wolman hastalığının kesin tanısı lökositlerde ya da fibroblastlarda LAL enzim aktivitesinin ölçülmesi ve *LIPA* gen analizi ile konulur



Olgu

DOKTORU:

ÖRNEK:

EDTALI KAN

ÖN TANI

Lizozomal asit lipaz eksikliği?

ANALİZ

LIPA (1. ekzon hariç) geni ekzon ve intron-ekzon bileşkelerinin DNA dizi analizi ile incelenmesi

SONUÇ

Gen	Hastalık	Kalıtım Modeli	Kromozomal Lokasyon	Transkript	Baz Değişikliği	Amino Asit Değişikliği	Zigotite	ACMG Varyant Sınıfı	HGMD Tanımı
LIPA	Lizozomal asit lipaz eksikliği	Otozomal Resesif	chr10:90974761	NM_001127605.3	c.1024G>A	p.Gly342Arg	Homozigot	Olası Patojenik	Tanımlı Mutasyon

YORUM

DNA dizi analizi ile nokta mutasyonları saptanabilirken; büyük ekzon ya da tüm gen delesyonları ile büyük duplikasyonlar saptanamamaktadır. Hastanın sonucu mutlaka klinik bulgularıyla yorumlanmalıdır.

METOD

Wolman Hastalığı

Tedavi

- Kemik iliğı nakli denenmiş, teorik olarak transplante kemik iliğinin sağlıklı lizozomal asit lipaz kaynağı olabileceğı düşünölmüş fakat fatal seyreden komplikasyonlar bildirilmiştir, uygulamadan vazgeçilmiştir.
- Hastalığın yeni tanımlandığı zamanlarda bir çalışmada bir infant bebek 6 hafta boyunca parenteral beslenme ile tedavi edilmiş ve kliniğın kötüye gidişatında bir durma gözlemlenmiş. Dokularda biriken lipitlerin büyük kısmı diyetten geldiğinden, bu hastalar için anne sütü gibi hidrofobik ester içermeyen diyet düşünölmüş. Bununla birlikte, diyet ayarlaması tek başına uzun vadede hayatta kalmayı sağlayamamış.

Wolman Hastalığı

Enzim Replasman Tedavisi

- Sebepilase alfa rekombinant insan lizozomal asit lipaz enzimidir; aminoasit dizisi insan proteininki ile aynıdır.
- N-asetilglukozamin ve Manno-6-P sayesinde, lizozomal asit lipaz direkt lizozoma gider, enzimin spesifikliğı sağlanmış olur.
- Damariçi uygulama tavsiye edilir, 6 aydan küçük infantlar için hastanın klinik durumuna göre haftada 1 kez 1mg/kg-3mg/kg uygulanabilmektedir.

Wolman Hastalığı

Enzim Replasman Tedavisi

- Bir çalışmada 9 infant bebeğe sebalipase alfa terapisi uygulanmış ve 6 tanesinin 1 yaşından uzun yaşadığı , 5 hastanın 2 yaşından uzun yaşadığı kaydedilmiştir. Ön veriler doğrultusunda terapinin karaciğer fonksiyon testlerini, trombosit, albümin, hemogloblin, hepatosplenomegali derecesini, gastrointestinal semptomları olumlu etkilediği ve tartı alımına katkı sağladığı söylenebilir.
- Bir başka çalışmada ise haftalık sepelipase alfa (5mg/kg) 4 hafta süresince uygulanan olgularda Kupffer hücreleri ve hepatositlerdeki lipit birikimi azalmış, transaminaz yüksekliği gerilemiş, karaciğer boyutları küçülmüştür.
- Geç başlangıçlı lizozomal asit lipaz eksikliğinde enzim replasman tedavisinin başarısı daha iyi gösterilmiştir.

Wolman Hastalığı

Beslenme Desteđi

- Uzun zincirli yağ asitlerinden fakir, orta zincirli yağ asitlerinin diyetin %10-15'ini kapladığı beslenme uygulanmasıyla tartı alımında düzelmeler olduğunu gösteren çalışmalar mevcut.
- ERT ve beslenme desteğinin 1 yıl sürdürüldüğü infantlarda(18 aylık) tartı alımının 5gr/gün olduğu gösterilmiş. (Normal 4-10g/gün)

Olgu

- Hastaya 2x1 kan şekeri takibi yapıldı, hipoglisemisi olmadı.
- Distandü batın, beslenmede azalma ve akut faz reaktan yüksekliği bulunan hastaya kültürleri alınarak damaryolundan piperasilin-tazobaktam antibiyoterapisi başlandı. 10 güne tamamlandı. Hastanın kültürlerinde üreme olmadı.



Olgu

- Sebelipase alfa 1mg/kg'dan haftada 1 iv infüzyon uygulandı.
 - * (11/03, 18/03, 25/03)
- Orta zincirli yağ asitlerinden zengin %10-15 yağ içeren diyet tedavisi planlandı. Monogen mama tedarik aşamasında.



- Teşekkür ederiz.