

Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar: tek merkez deneyimi

Adult onset inherited metabolic diseases: a single center experience

Burcu Öztürk Hişmi

Gönderilme tarihi:19.04.2021

Kabul tarihi:17.05.2021

Öz

Amaç: Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), insan biyokimyasal yollarında görev alan tüm moleküllerin kalıtsal bozukluklarını kapsayan oldukça geniş bir hastalık grubudur. Tedavi edilme potansiyelleri ile öne çıkan KMH'lar, ilk bulgularını erişkin yaşta da verebilirler. Bu çalışma ile kliniğimizde erişkin yaşta kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan olguların klinik fenotipleri ve tanısız özellikleri derlenerek, bu konuda farkındalık yaratılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Erişkin yaşta KMH tanısı almış olguların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Yaşları 19-88 yıl arasında değişen, 14 aileden 39 erişkin olguya 9 özgül KMH tanısı konulmuştur; Fabry Hastalığı (%59), Sitrin eksikliği (%10), Multipl açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (%8), Alkaptonüri (%8), Adrenolökodistrofi (%5), ve birer olgu ile Akut intermitan porfiri, Serebral kreatin transport bozukluğu, Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyelopati, Ornitin transkarbamilaz eksikliği. Olguların %80'i aile taramasında, %18'i klinik bulgularla, %2'si selektif tarama ile tanı almıştır. Tanı esnasında olguların %77'si semptomatik, %23'ü asemptomatiktir. Semptomatik olguların hastanede ilk başvurdukları klinikler nöroloji (%30), nefroloji (%14), göğüs hastalıkları (%14), ortopedi (%10), dahiliye (%7) ve kardiyolojidir (%7). Semptomatik olguların %60'ına KMH tanısı biyokimyasal testler ile konulmuştur. Olgularımızın %93'ü için hastalığa spesifik tedavi mevcut olup, ancak takipsizlik ya da tedavi reddi nedeniyle sadece %67'sine tedavi uygulanabilmiştir.

Sonuç: Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar konusunda farkındalığın artması hastaların erken tedavi olmalarını sağlayarak morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Kalıtsal metabolizma hastalıkları alanında özelleşmiş erişkin branş hekimlerinin yetişmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kalıtsal metabolik hastalık, erişkin, fabry, sitrin eksikliği, porfiri.

Öztürk Hişmi B. Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar: tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:692-705.

Abstract

Purpose: Inherited metabolic diseases (IMDs), are genetic diseases of human biochemical pathways and can present at adulthood. IMDs, which stand out for their potential to be treated, can also make their first findings in adulthood. In this study, we aimed to document clinical and diagnostic features of the patients with adult onset IMDs in our clinic and to raise awareness on this subject.

Materials and methods: Medical files of patients diagnosed with IMD at adulthood were retrospectively analyzed.

Results: 39 adult cases from 14 families, aged between 19-88 years, were diagnosed with 9 specific IMDs; Fabry disease (59%), Citrin deficiency (10%), Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (8%), Alkaptonuria (8%), Adrenoleukodystrophy (5%), and Acute hepatic porphyria, Cerebral creatine transport defect, Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, Ornithine transcarbonylase deficiency. The cases were diagnosed with family screening in 80%, clinical findings in 18%, and selective screening in 2%. 77% of the cases were symptomatic and 23% were asymptomatic at the time of diagnosis. The outpatient clinics where the symptomatic patients had first admitted were neurology (30%), nephrology (14%), chest diseases (14%), orthopedics (10%), internal medicine (7%) and cardiology (7%). In symptomatic cases, the diagnosis of IMD was made by biochemical tests in 60%. Disease-specific treatments were available for 93%, but 67% were treated due to patient refusal of treatment or lost to follow-up.

Conclusion: Morbidity and mortality related to adult-onset inherited metabolic diseases can be reduced, by increasing awareness and timely management. There is a need for dedicated physicians, trained to diagnose and manage adult patients with IMDs.

Key words: Inherited metabolic disease, adult, fabry, citrin deficiency, porphyria.

Ozturk Hismi B. Adult onset inherited metabolic diseases: a single center experience. Pam Med J 2021;14:692-705.

Giriş

Kalıtısal metabolik hastalıklar (KMH), biyokimyasal yollarda enzim, kofaktör, taşıyıcı protein vb. görev alan tüm moleküllerin kalıtsal bozukluklarını kapsayan oldukça geniş bir hastalık grubudur [1]. Yirminci yüzyıl başlarında Dr. Archibald Garrod öncülüğünde bir grup klinisyen, hastaların vücut sıvıları ile yaptıkları araştırmalarda anormal metabolitler saptamışlar ve insanın doğası (*nature*) ile besini (*nurture*) arasındaki birtakım uyumsuzluklar sonucu oluştuklarını düşündükleri bu hastalıklar için ilk kez “metabolizmanın doğumsal hataları” (*inborn errors of metabolism*) ifadesini kullanmışlardır [2]. İnsan doğasının genetik temelini anlaşılması ile “kalıtısal metabolik hastalıklar” (*inherited metabolic diseases*) ifadesi daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Diyet tedavisi, Fenilketonüri başta olmak üzere bazı KMH’ların doğal seyrini değiştirerek modern tıp için çığır açıcı olmuştur. Bu hastalıkların kalıcı hasar oluşmadan erken saptanabilmesi için yenidoğan tarama programları geliştirilmiştir. Günümüzde yaklaşık 1200 tanımlanmış KMH mevcut olup, genetik tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve gen fonksiyonlarının anlaşılması ile bu sayı her geçen gün artmaktadır [3].

Ülkemizde KMH alanındaki tek formal eğitim, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarına yönelik “çocuk metabolizma hastalıkları” yan dal uzmanlık eğitimidir. İyileşen tanı ve tedavi imkanları ile artan sayıda KMH’lı çocuk erişkin yaşa ulaşmakta, çocukken semptomatik olmasına rağmen tanı alamayan ya da erişkin yaşta ilk kez yakınmaları başlayan bireyler de erişkin branş hekimlerine başvurumaktadırlar [4]. Nörolojik (inme, koma, miyopati, miyelopati, periferik nöropati, vb), psikiyatrik (psikoz, deliryum, kişilik bozukluğu), ortopedik (osteoartrit, dejeneratif artrit), göz (katarakt, koryoretinit), vb. özgül sistem etkilenmesi olan erişkin KMH olguları hekimlerin üstün çabaları ile tanı alabilmektedirler [5].

Fakülte ve uzmanlık eğitimleri sırasında ayırıcı tanıları arasında sıklıkla KMH’lar ile karşılaşan, ancak kimde, ne zaman, hangi özgül kalıtısal metabolik hastalığı düşünmesi gerektiğini, tanı ve tedavi sürecini gerçek yaşamda tecrübe edemeyen çoğu hekim için, bu hastalıklar “görünmez” hale gelmektedir. Örneğin, ani bilinç değişikliği ile acil servise getirilen, öncesinde tamamen sağlıklı bir genç

erişkin olguda zehirlenme öngörülerek kanda alkol, uyuşturucu madde, vb. toksik maddeler araştırılırken, bilinen en toksik maddelerden biri olan “amonyak” sıklıkla akla gelmemektedir. Plazma amonyak düzeyine bakılmayan her akut nörolojik veya psikiyatrik tabloda hekim, bir üre döngüsü bozukluğu olgusunu yakalama ve minimum sekel ile iyileştirebilme olasılığından uzaklaşmaktadır [6]. Bu çalışma ile çocuk metabolizma hastalıkları pratiğinde, tanı ve tedavi sürecine dahil olunan erişkin KMH olgularının klinik bilgilerinin sunulması ve bu konuda farkındalık yaratılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu kesitsel, tanımlayıcı araştırmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği’nde 3 yıl süresince Eylül 2015- Haziran 2018 ve Temmuz- Eylül 2019 arası) ayaktan ya da yatarken değerlendirilmiş ve özgül bir KMH tanısı almış, tanıda 18 yaş ve üzerinde olan bireyler dahil edilmiştir. Çocukluk çağında tanı alıp erişkin yaşa ulaşan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek tanı yaşı, cinsiyet, özgül KMH tanısı, tanı şekli (klinik tanı, selektif tarama, aile taraması), tanı anındaki semptomlar, başvuru yakınması, tanısal önem taşıyan öykü, fizik muayene, temel laboratuvar, görüntüleme bulguları, tanısal test (biyokimyasal, genetik, vb.), uygulanan tedaviler (hastalığa özgül, semptomatik) kaydedilmiştir. Özgül KMH tanıları, Saudubray ve ark. [7] tarafından önerilen “basitleştirilmiş KMH sınıflamasına göre küçük molekül hastalıkları (zehirlenme tipi), kompleks molekül hastalıkları (organel bozuklukları) ya da enerji eksikliği hastalıkları şeklinde üç ana grupta toplanarak sunulmuştur. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi doğrultusunda yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için IBM SPSS 23 programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya, yaşları 19 ile 88 arasında değişen (ortanca 36 yıl), 14 aileden 39 olgu dahil edilmiştir. (Tablo 1). Yirmi dört kadın (%62) ve 15 erkek (%38) olgunun yaş ortancaları sırası ile 31 (21-88 arası) ve 56 (19-71 arası) yıldır.

Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar: Çalışma grubunda en sık tanı konulan hastalık %59 (n=23) ile Fabry Hastalığı olup, diğer hastalıkların dağılımı şu şekildedir; %10 Sitrülinemi tip-2 (CTLN2; n=4), %8 Multipl açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (MADE; n=3), %8 Alkaptonüri (AKU; n=3), %5 Adrenolökodistrofi (ALD; n=2) ve birer olgu ile akut hepatik porfiri (Porfiri), serebral kreatin transport bozukluğu (SKTB), Mitokondriyel nörogastrointestinal ensefalomiyelopati (MNGIE), Ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTCE). Basitleştirilmiş KMH sınıflandırmasına göre, olguların %64'ü kompleks molekül hastalığı (n=25; Fabry, ALD), %23'ü küçük molekül hastalığı (n=9; CTLN2, AKU, OTCE, Porfiri), %13'ü ise enerji eksikliği hastalığı (n=5; MADE, MNGIE, SKTD) tanısı almıştır (Tablo 1).

Kalıtsal metabolik hastalıkların tanı süreci ve klinik fenotipler: Erişkin KMH olgularının %80'i (n=31) aile taramasında, %18'i (n=7) klinik bulgularla, %2'si (n=1) ise selektif tarama (böbrek nakil ünitesinde Fabry taraması) ile tanı almışlardır. Aile taraması ile 5 erişkin indeks olgu üzerinden 23 olgu, 6 çocuk indeks olgu üzerinden ise 8 olgu tanı almıştır. Tanı anında 30 olgu (%77) semptomatik iken, 9 olgu (%23) asemptomatiktir. Semptomatik olguların klinik fenotipleri, ilk başvurdukları bölümler ve tanıları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Semptomatik bireylerin en sık nöroloji (%30), nefroloji (%13,5), göğüs hastalıkları (%13,5) ve romatoloji (%10) olmak üzere toplam 10 farklı branşta uzman hekime başvurdukları görülmüştür. Periferik nöropati, nonkonvulsif status epileptikus, böbrek yetmezliği, proteinüri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, disritmi, osteoartrit olgulardaki başlıca klinik fenotipler olup, klinik bulgular ile sadece 7 olgu (%23) KMH tanısı alabilmiş, diğer 23 olgu (%77) tarama çalışmaları ile saptanmıştır. Klinik tanı alan 7 olgudan 3 tanesinin (2 CTLN2, MNGIE) tanısı çocuk metabolizma bölümü tarafından kesinleştirilmiştir. Semptomatik olguların yarısını oluşturan Fabry hastalarının (n=16), 10 farklı klinik tabloda 7 farklı branş hekimine başvurdukları ve ancak ikisinin (%12) klinik tanı alabildiği dikkat çekmiştir (Resim 1-J, K).

Tanıda henüz asemptomatik olan 9 (%23) olgunun hepsi kadın olup, yaş ortancaları 30 yıldır. X'e bağlı kalıtılan hastalıklar için heterozigot olan 21 kadın bireyden 12'si (%57;

10 Fabry, 1 ALD, 1 SKTD) tanıda semptomatik olup, henüz asemptomatik olan 9 kadın bireye ise (7 Fabry, 1 OTCE, 1 ALD) hastalanma riskleri nedeniyle yıllık izlem önerilmiştir.

Kalıtsal metabolik hastalıklarda tanı yöntemleri: Klinik şüphe ya da aile taraması ile tanı konulan olguların %49'unda (n=19) özgül KMH tanısı biyokimyasal test ile, %51'inde (n=20) ise genetik test ile kesinleştirilmiştir. Semptomatik olgularda biyokimyasal test ile tanı oranı %60'tır. Biyokimyasal testlerden sıklık sırası ile; plazmada enzim ve biyobelirteç (lyso-Gb3) ölçümü ile Fabry (n=10), idrar organik asitlerinde homogentisik asit saptanması ile AKU (n=3), plazma çok uzun zincirli yağ asitleri (ÇUZYA) ile ALD (n=2), plazma amino asitleri ile CTLN2 (n=2), karnitin-açilkarnitin profili ile (Tandem MS) MADE (n=1), idrar porfobilinojen ve porfirin analizi ile akut porfiri (n=1) tanıları konulmuştur. Biyokimyasal yöntemlerin tanıda yeterli olmadığı 12 semptomatik (6 kadın Fabry, 2 CTLN2, 2 MADE, MNGIE, SKTD) ve 8 asemptomatik olguda (7 Fabry, 1 OTCE) genetik test ile tanı kesinleştirilmiştir. Genetik tanı yöntemi olarak, semptomatik indeks olgularda tek gen sekansı ya da genetik paneller, diğer bireylerde ise aile içi bilinen mutasyon taraması kullanılmıştır. Biyokimyasal yöntemlerle tanı alan olgularda tanı genetik çalışma ile de doğrulanmıştır, sadece akut porfiri olgusunun araştırması devam etmektedir. Hastalıkların kalıtım şekline göre olguların dağılımı ise %69 X'e bağlı resesif (Fabry, ALD, OTCE, SKTD), %28 otozomal resesif (CTLN2, MADE, AKU, MNGIE) ve %3 otozomal dominant (Porfiri) kalıtım şeklindeydi.

Kalıtsal metabolik hastalıklarda uygulanan tedaviler ve izlem: Semptomatik 30 olgunun 28 (%93)'i için hastalığa özgü tedavi mevcut olup, 20 olguya (%67) tedavi verilmiştir. Yedi olgu tedavi almak istememiş (6 Fabry, 1 SKTD), ileri yaşta bir Fabry olgusuna ise tedavi önerilmemiştir. Dokuz Fabry olgusunda enzim replasman tedavisi, 3 MADE olgusunda Riboflavin ve 3 AKU olgusunda Nitisinon (NTBC), 1 CTLN2 olgusuna sodyum piruvat olmak üzere 16 olguya (%53) tedavi başlanmıştır. Riboflavine yanıtız 2 MADE olgusu ile enzim tedavisinden klinik fayda görmediğini düşünen 1 kadın Fabry olgusu kendi istekleri ile tedaviye devam etmek istememiştir. Üç AKU ve 4 CTLN2 olmak üzere 7 olguya hastalığa özel

Tablo 1. Kalıtsal metabolizma hastalığı tanısı alan erişkin olguların klinik özellikleri (n=39)

| Alile no | Olgu no | Yaş, cinsiyet | Hastalık adı | Klinik fenotip | Tanı şekli | İndeks olgu | Önemli ipucu | Tanısal yöntem* | Genotip | Tedavi | İzlem |
|----------|---------|---------------|--|---|------------|------------------------------|---------------------------|---|----------------------------|--|-------|
| I | 1 | 56, E | Sitrin eksikliği (Sitrülinemi tip 2:CTLN2) | Ensefalopati, nonkonvülsif status epileptikus (Resim 1,A-H) | klinik | kendisi | Beslenme öyküsü | Amonyak (kan) ↑, Amino asitler (kan); sitrülün ↑↑ | SLC25A13 Homozigot | Plazmaterez, CTLN2 diyeti, L-arjinin, Sodyum piruvat | + |
| I | 2 | 58, E | | Karbonhidrat intoleransı (yağ aşırma) | tarama | kardeş | Beslenme | Genetik | Homozigot | CTLN2 diyeti, L-Arjinin | + |
| I | 3 | 37, E | | Karbonhidrat intoleransı (yağ aşırma) | tarama | amca | Beslenme | Genetik | Homozigot | CTLN2 diyeti, L-arjinin | - |
| II | 4 | 58, E | Sitrin eksikliği | Ensefalopati, nonkonvülsif status epileptikus | klinik | kendisi | EEG | Amonyak (kan) ↑ Amino asitler (kan); sitrülün↑↑ | SLC25A13 Homozigot | CTLN2 diyeti, L-arjinin | - |
| III | 5 | 21, K | OTC eksikliği | Asemptomatik | tarama | oğul; 4 günlük koma, eksitus | Kalıtım şekli | Genetik | OTC Heterozigot | - | - |
| IV | 6 | 71, E*** | Alkaptonüri | Travmatik kalça kırığı, osteoartrit | klinik | kendisi | Okranozis (Resim 1-I) | Organik asitler (ıdrar): Homogentisik asit ↑↑ | HGD Homozigot | Vitamin C, ilimli protein kısıtlaması | + |
| V | 7 | 56, E | Alkaptonüri | Dejeneratif artrit | klinik | kendisi | İdrar rengi | Organik asitler (ıdrar) | HGD Homozigot | Nitisinon + AKU diyeti | + |
| V | 8 | 54, K | | Dejeneratif artrit | tarama | kardeş | İdrar rengi | Organik asitler (ıdrar) | Homozigot | Nitisinon + AKU diyeti | + |
| VI | 9 | 36, E | Akut porfir | Periferik nöropati, psikoz, depresyon, hipertansiyon, diyabet, cilt lezyonları | tarama | oğul; 15 yaş, şizofreni | İdrar rengi (Resim 1-L,M) | İdrar porfirinleri: üroporfin ve ALA ↑(Porfobilinojen normal) | HBMS, PPOX, COPX, bekliyor | Teetikleyicilerden kaçınma | + |
| VII | 10 | 61, K | Fabry hastalığı | Hipofiz yetmezlik, proteinüri, geçici iskemik atak, aritmi, huzursuz bağırsak, aort akroparastezi | klinik | kendisi | AK, KV | Enzim (kan) ↓, lyso-Gb3 (kan) ↑ | GLA Heterozigot | Enzim replasman tedavisi (ERT) | + |
| VII | 11 | 43, E | | Huzursuz bağırsak, aort akroparastezi | tarama | anne | AK, KV | Enzim ↓, lyso-Gb3↑ | Hemizigot | ERT | + |
| VII | 12 | 88, K | | İnme (55 yaşında) | tarama | kızı | KV | Genetik (lyso-GB3↑) | Heterozigot | - (önerilmedi; ileri yaş) | - |
| VIII | 13 | 44, E | Fabry hastalığı | Böbrek yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati, akroparastezi | klinik | kendisi | AK, KV, yüz | Enzim ↓↓, lyso-GB3 ↑↑ | GLA Hemizigot | Hemodiyaliz, ERT | + |
| VIII | 14 | 49, K | | Vaskülit (Churg Strauss), KOAH, aritmi, proteinüri, akroparastezi | tarama | kardeş | AK, KV, yüz | Genetik (lyso-GB3↑) | Heterozigot | ERT (olgu isteğiyle devam edilmeyi) | + |
| VIII | 15 | 23, K | | Astrm, akroparastezi | tarama | baba | - | Genetik (lyso-Gb3↑) | Heterozigot | - (olgu ERT istemedi) | - |
| VIII | 16 | 43, K | | KOAH, akroparastezi | tarama | kardeş | AK, KV, yüz | Genetik (lyso-Gb3↑) | Heterozigot | ERT | + |
| VIII | 17 | 31, E | | Akroparastezi, depresyon, huzursuz bağırsak | tarama | dayı | - | Enzim ↓↓, lyso-Gb3 | Hemizigot | ERT | + |
| VIII | 18 | 28, K | | Astrm, akroparastezi | tarama | dayı | - | Genetik (lyso-Gb3) ↑↑ | Heterozigot | - (olgu ERT istemedi) | - |
| VIII | 19 | 31, K | | Akroparastezi, astım, huzursuz bağırsak | tarama | dayı | - | Genetik (enzim ↓, lyso-Gb3↑) | Heterozigot | ERT | + |
| VIII | 20 | 28, K | | Akroparastezi, proteinüri | tarama | dayı | AK, KV | Genetik (enzim ↓, lyso-GB3↑) | Heterozigot | ERT | + |
| VIII | 21 | 24, K | | Asemptomatik | tarama | amca | - | Genetik | Heterozigot | ERT | - |

Tablo 1. Kalıtsal metabolizma hastalığı tanısı alan erişkin olguların klinik özellikleri (n=39)

| Aile no | Olgu no | Yaş, cinsiyet | Hastalık adı | Klinik fenotip | Tanı şekli | İndeks olgu | Önemli ipucu | Tanısal yöntem* | Genotip | Tedavi | İzlem |
|---------|---------|---------------|---|--|-----------------|--|-------------------------------|--|--------------------|--|-----------|
| VIII | 22 | 32, K | | Aritmi | tarama | amca | AK | Genetik (enzim↓, lyso-GB3†) | Heterozigot | - (olgu ERT istemedi) | - |
| VIII | 23 | 30, K | | Asemptomatik | tarama | amca | - | Genetik | Heterozigot | - (olgu istemedi) | - |
| VIII | 24 | 28, K | | Aritmi | tarama | amca | - | Genetik (lyso-Gb3†) | heterozigot | - (olgu istemedi) | - |
| IX | 25 | 65, E | Fabry hastalığı renal varyant | Kronik böbrek yetmezliği (KBY), Böbrek nakli | selektif tarama | kendisi | AK, yüz (Resim 1-J,K) | Enzim↓, lyso-GB3† | GLA Hemizigot | Böbrek nakli, ERT | + |
| IX | 26 | 71, E | | Proteinüri, prediyaliz KBY | tarama | kardeş | AK, yüz | Enzim↓, lyso-GB3 † | Hemizigot | - (olgu ERT istemedi) | + |
| IX | 27 | 68, E | | Proteinüri, prediyaliz KBY | tarama | kardeş | AK, yüz | Enzim↓, lyso-GB3† | Hemizigot | - (olgu ERT istemedi) | + |
| IX | 28 | 38, K | | Asemptomatik | tarama | baba | - | Genetik | Heterozigot | | - |
| IX | 29 | 30, K | | Asemptomatik | tarama | baba | - | Genetik | Heterozigot | | - |
| IX | 30 | 32, K | | Asemptomatik | tarama | amca | - | Genetik | Heterozigot | | - |
| IX | 31 | 26, K | | Asemptomatik | tarama | amca | - | Genetik | Heterozigot | | - |
| IX | 32 | 28, K | | Asemptomatik | tarama | amca | - | Genetik | Heterozigot | | - |
| X | 33 | 50, K | Adreno-lökodistrofi | Distal aksonal polinöropati, yürümede bozukluk, idrar kaçırma | tarama | oğul; 16 yaş, lökodistrofi | Kalitim şekli | Çok uzun zincirli yağ asitleri (plazma) | ABCD1 Heterozigot | Semptomatik (N-asetil sistein, E vitamini, alfa lipoik asit) | + |
| XI | 34 | 50, K | Adreno-lökodistrofi | Asemptomatik | tarama | oğul; 14 yaş, lökodistrofi | Kalitim şekli | Çok uzun zincirli yağ asitleri (plazma) | ABCD1 Heterozigot | | - |
| XII | 35 | 28, K | MNGIE | İntestinal psödoobstrüksiyon, demiyelizan polinöropati, sağrılık | linik | ağabey | İntestinal psödo-obstrüksiyon | Genetik | TYMP Homozigot | Semptomatik | + eksitus |
| XIII | 36 | 37, K | Multipl açıl-koA dehidrogenaz eksikliği | İnflamatuvar miyopati Distal aksonal polinöropati (hafif) | tarama | oğul; 15 yaş lipid miyopati, rabdomiyoliz | İnflamatuvar miyopati | Açlıkkarminler (kan) Organik asitler (idrâr) | ETFDH Homozigot | Riboflavin – yanıtli, L-karnitin, KoenzimQ10 | + |
| XIII | 37 | 21, E | (Glutarik asidüri tip 2) | İlerleyici distal aksonal polinöropati (ağır) | tarama | kuzen | - | Genetik | Homozigot | Riboflavin – yanıtız, L-karnitin, KoenzimQ10 | - |
| XIII | 38 | 19, E | | İlerleyici sistal aksonal polinöropati (ağır) | tarama | kuzen | - | Genetik | Homozigot | Riboflavin – yanıtız, L-karnitin, KoenzimQ10 | - |
| XIV | 39 | 28, K | Serebral kreatin transport bozukluğu | Öğrenme güçlüğü (hafif zihinsel gerilik) | tarama | oğul; 2 yaş, epilepsi, otizm, gelişim geriliği | Kalitim şekli | Genetik | SLC6A8 Heterozigot | Kreatin takviyesi önerildi (Olgu istemedi) | - |

AK: küme anjiyokeratom; E: erkek; K: kadın; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KV: kornea vertisit; lyso-Gb3: Fabry hastalığına özgü biyoelirteç; MNGIE: mitokondriyal nörogastrintestinal ensefalomyelopati; OTC: ornitin transkarbamilaz.

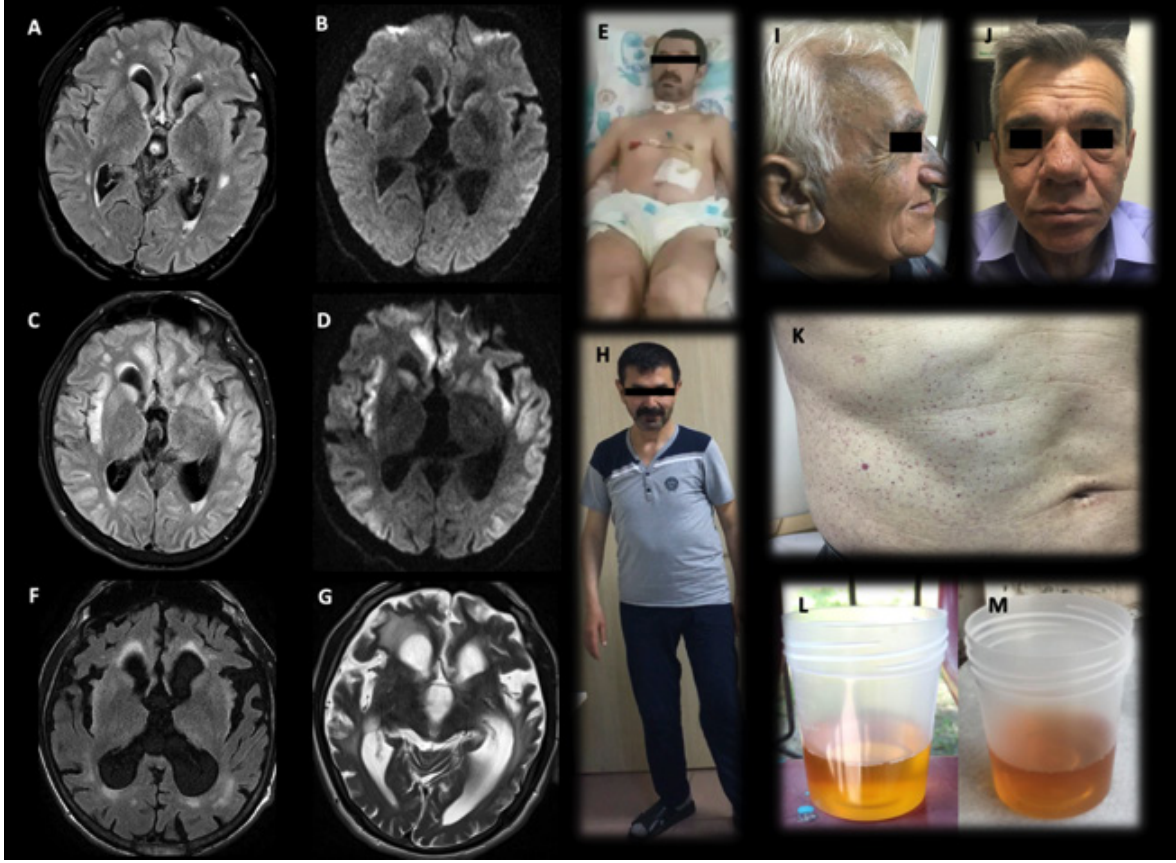
*Olgular, basitleştirilmiş kalıtsal metabolik hastalık gruplarına sıralanmıştır. Küçük molekül-zehirlenme grubu beyaz, kompleks molekül-depolanma grubu açık gri; enerji eksikliği grubu koyu gri renkte gösterilmiştir.

**Tüm Fabry olgularında, plazma enzim, lyso-GB3, genetik analiz yapılmıştır, normal enzim ve lyso-gb3 sonuçları belirtilmemiştir.

***Data önce yayımlanmıştır [17]

Tablo 2. Kalıtsal metabolizma hastalığı tanısı alan semptomatik erişkinlerin tanı almada önce başvurdukları bölümler, klinik fenotipleri, klinik fenotipleri, tanıları (n=30)

| İlk başvuru bölümü | n | % | Klinik fenotip | n | Kalıtsal metabolizma hastalığı | n | % | Tanı şekli | | Tarama | | |
|--------------------|---|------|---|---|--|----|-----|------------|-----|--------|-----|-----|
| | | | | | | | | Klinik | % | n | % | |
| Başvuru yok | 3 | 10 | Öğrenme güçlüğü | 1 | Serebral kreatin eksikliği | 1 | 3 | - | - | 1 | 100 | |
| | | | Gıda intoleransı (Meyve, şeker, karbonhidrat) | 2 | Sitrülinemi tip 2 | 4 | 14 | 2 | 50 | 2 | 50 | |
| | | | Nonkonvülsif status epileptikus | 2 | | | | - | - | - | - | |
| Nöroloji | 9 | 30 | Aksonal sensorimotor polinöropati | 1 | Akut intermitan porifiri | 1 | 3 | - | - | 1 | 100 | |
| | | | Ağır aksonal duyuusal nöropati (distal) | 2 | Multipl açıl-koA dehidrogenaz eksikliği | 3 | 10 | - | - | - | 3 | 100 |
| | | | İnflamatuvar miyopati | 1 | | | | - | - | - | - | |
| | | | Akroparestezi | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Nefroloji | 4 | 13,5 | İnme | 1 | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | | Böbrek yetmezliği | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | Proteinüri | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Göğüs Hastalıkları | 4 | 13,5 | Kronik obstrüktif akciğer hastalığı | 2 | Fabry hastalığı | 16 | 54 | 2 | 12 | 14 | 88 | |
| | | | Astım | 2 | | | | - | - | - | - | |
| | | | İrritabl bağırsak | 1 | | | | - | - | - | - | |
| Gastro-enteroloji | 2 | 7 | Disritmi | 2 | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | | Hipofizer yetmezlik | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Romatoloji | 3 | 10 | Vaskülit | 1 | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | | Osteoartrit | 2 | Alkaptonuri | 3 | 10 | 2 | 67 | 1 | 33 | |
| Ortopedi | 1 | 3 | Kalça kırığı | 1 | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | | İntestinal pödo-obstrüksiyon | 1 | Mitokondriyel nörogastrointestinal ensefalomyelopati | 1 | 3 | 1 | 100 | - | - | |
| Genel cerrahi | 1 | 3 | Kronik yorgunluk | 1 | Adrenolökodistrofi | 1 | 3 | - | - | 1 | 100 | |
| | | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| Dahiliye | 1 | 3 | - | - | Toplam | 30 | 100 | 7 | 23 | 23 | 77 | |



Resim 1. Kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan erişkin olguların bazı fenotipik, radyolojik özellikleri

A-H: Sitrülinemi Tip 2 (**Olgu I-1**) **A-B,** Dezoryantasyon ve nöbet ile ilk başvurduğunda beyin MRG'de periventriküler derin yerleşimli özgül olmayan kortikal milimetrik plaklar (A-FLAIR, B-DWI) **C-D,** Yatışının 53. gününde bilinci kapalı iken, bilateral singulat girus, insüler ve temporal kortekste yüksek sinyalli lezyonlar ve diffüzyon kısıtlanması (C-FLAIR, D-DWI) **E,** Tanıdan 1 ay sonra bilinci açık taburcu edildiğinde klinik durumu **F-G,** Tedavinin 2. ayında görüntülemeye sekel serebral atrofi (F-FLAIR, G-T2 TSE) **H,** Tanıdan 2 yıl sonra, son kontrolde klinik durum. **I,** Alkaptonüri (**Olgu IV-6**), yüzde tipik okranozis; **J-K,** Fabry Hastalığı (**Olgu IX-25**), tipik yüz ve küme anjiyokeratomlar; **L-M,** Akut intermitan porfiri (**Olgu VI-9'un oğlu**), yeni geçirilmiş atak sonrasında taze idrar ve ışıkta bekletildikten sonra koyulaşan ve bulanıklaşan idrar.

diyet tedavisi başlanmıştır. Porfiri olgusunda atağı tetikleyebilecek ilaçlar kesilmiştir. Tüm olguların %54'ü (n=21), semptomatik olguların ise %70'i düzenli takibe gelmiş, 18 olgunun (9 semptomatik) ise uzun dönem izlemi yoktur. MNGIE olgusu, hastalığın kötü seyri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Çocuk olgular da eklendiğinde (indeks olgular ve tarama ile saptanan asemptomatik olgular), 14 aileden toplam 50 olgu KMH tanısı almıştır. Ülkemizde görece sık olduğu düşünülen 4 hastalığa dikkat çekmek için 4 olgu detaylı olarak sunulmuştur.

Enteral beslenme solüsyonu ile derinleşen koma: Ani bilinç kaybı nedeniyle acil servise getirilen 48 yaşındaki erkek olgunun

(Tablo 1, Olgu 1), 5 gündür bulantı, kusma, ishal ve dengesiz yürüme yakınmasının olduğu, başvurduğu hastanede gastroenterit ve vertigo için semptomatik tedavi verildiği öğrenildi. Bilincinin konfüze olması dışında nörolojik muayenesi, beyin tomografisi ve EEG'si normal saptanan olgu, bir kez jeneralize tonik klonik vasıfta nöbet geçirmesi üzerine valproik asit başlanarak taburcu edilmişti. Evde anlamsız davranışlarının (elbise dolabını tuvalet sanma) devam etmesi üzerine izlem amaçlı nöroloji servisine yatırılmış, bilinç durumundaki dalgalanma nedeniyle tekrarlanan EEG'de non-konvülfif status epileptikus saptanmıştı. İlımlı amonyak (NH₃: 120 µmol/L; normal<50 µmol/L) ve transaminaz yüksekliği nedeniyle valproat

kesilerek levetirasetam tedavisi başlanmıştı. Haftalar içinde bilinci gittikçe kapanan, beyin görüntülemesinde ventriküllerde genişleme, periventriküler derin yerleşimli kortikal milimetrik plaklar (Resim 1, A-B) saptanan, enfeksiyöz ve paraneoplastik etiyojiler dışlanan olguya, otoimmün ensefalit ön tanısı ile pulse-steroid ve IVIG tedavileri verilmiş, ancak yanıt alınamamıştı. Nöbetleri üçlü antiepileptik tedavi ile kısmen kontrol altına alınabilen olgu, yatışının ikinci ayında trakeostomili olarak ve ağırlı uyaranları lokalize edemez durumda anestezi yoğun bakıma devredilmişti. Tekrarlanan beyin MRG'de bilateral singulat girus, insüler ve temporal kortekste yüksek sinyalli lezyonlar ve diffüzyon kısıtlanması (Resim 1, C-D) saptanması üzerine beyin biyopsisi ile Creutzfeldt-Jakob Hastalığı dışlanmıştı. Doktor yakını olması nedeni ile öyküsünden haberdar olunan olgu, yatışının 3. ayında değerlendirildiğinde, kan biyokimyasında hipoalbuminemi, hipertrigliseridemi, ılımlı kolestaz dikkat çekti. Tekrarlanan plazma amonyak düzeyi normal saptandı, plazma amino asitlerinde sitrülün yüksekliği (522 µmol/L, normal: 17-43) ve eşlik eden arjinin yüksekliği (244 µmol/L, normal: 54-130) saptandı. Klinik, radyolojik ve biyokimyasal verilerle Sitrin eksikliği (Sitrülinemi tip-2; CTLN2) düşünülen olgunun eşinden beslenme öyküsü alındı, olgunun yağlı yemekleri çok sevdiği, meyve, tatlı, ekmekek, pilav gibi yüksek karbonhidratlı gıdaları hiç tüketmediği öğrenildi. CTLN2 için çok tipik olan bu beslenme öyküsü nedeniyle, standart enteral beslenme solüsyonu ile düzenlenen beslenmesi hemen kesilerek yerine düşük glisemik indeksli, orta zincirli yağlardan (MCT) zengin enteral beslenme solüsyonu başlandı. Toksik metabolitlerin uzaklaştırılması amacıyla iki gün süreyle uygulanan plazmaferez sonrasında olgunun bilinci açıldı. İzlemede MCT-yağı, L-Arjinin, sodyum piruvat takviyeleri de tedaviye eklendi, olgu sekel ile 3 hafta sonra taburcu edildi (Resim 1-E). *SLC25A13* geninde homozigot patojenik varyant saptanarak CTLN2 tanısı kesinleştirildi. Tedavinin ikinci ayında görüntülemesinde sekel beyin atrofisi (Resim 1-F, G) olan olgu, ikinci yılda bağımsız yürüyebiliyor, hastalığını anlatabiliyor, günlük yaşam aktivitelerini yardımla yerine getirebiliyordu (Resim 1-H). Aile taramasında iki etkilenmiş birey (Olgu 2 ve 3) daha saptandı, her ikisi de tipik beslenme öyküsü tarif ediyordu. Bölgesel nöroloji toplantısında bu ailenin sunulmasını takiben bir olgu (Olgu 4) daha

CTLN2 tanısı aldı. Bildiğimiz kadarıyla bu olgular ülkemizde tanı alan ilk erişkin CTLN2 olgularıdır.

Bir vitaminle iyileşen kas hastalığı: 34 yaşında kadın olgu (Tablo 1, Olgu 36) oğlunun KMH tanısı alması ve kendisinin de benzer yakınmaları olması nedeniyle değerlendirilmek üzere çağrıldı. Altı aydır ilerleyen kas güçsüzlüğü ve çabuk yorulma yakınmaları olan 16 yaşındaki oğlu, şiddetli bacak ağrısı ve yürüyememe nedeniyle hastaneye getirildiğinde rabdomiyoliz (CK: 150.000 Ü/L) tablosunda olduğu görüldü. Destek tedavisi altında hızla solunum ve böbrek yetmezliği gelişen olgu yoğun bakıma alındı. Yağ asidi oksidasyon bozukluğu ön tanısı ile, plazma karnitin ve açilkarnitin düzeyleri çalışılmak üzere Guthrie kartına kan damlatılarak oda ısısında saklandı, organik asitler çalışılmak üzere 10 ml idrar donduruldu ve Riboflavin 3x100 mg, Koenzim Q10 2x100 mg, L-karnitin 2x1 gram takviyeleri nazogastrik aracılığı ile başlandı. Kırk sekiz saat içinde klinik bulgularında belirgin iyileşme olan olgunun açilkarnitin profilinde MADE ile uyumlu çoklu yükseklikleri saptandı, kas biyopsisi de lipit miyopati ile uyumlu olarak raporlandı. Anne değerlendirildiğinde, ilk kez gebeliğinin 1. trimesterinde baş düşmeleri şeklinde kas güçsüzlüğünün başladığı, düşükle sonuçlanan bir gebeliğin ardından yapılan kas biyopsisinde "inflamatuvar miyopati" saptanarak oral prednizolon tedavisi başlandığı, 10 yıldır steroid kullandığı, steroide bağlı gelişen bilateral katarakt nedeniyle opere olduğu, tip-2 diyabet ve osteoporoz için tedavi aldığı öğrenildi. Fizik bakıda Cushingoid görünümü, trunkal obezitesi, proksimal kas güçsüzlüğü (4/5), dört ekstremitede hipoaktif DTR'leri, eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanan olguya metabolik tetkik sonuçları beklenmeden MADE tedavisi başlandı. Birkaç hafta içinde efor kapasitesinde belirgin iyileşme gözlenen olgunun metabolik tetkikleri MADE ile uyumlu olarak sonuçlandı. Tedavinin birinci ayında steroid azaltılarak kesildi, insülin ihtiyacı kalmadı, tedavinin 6. ayında muayenesi tamamen normaldi. Tekerlekli sandalyede taburcu olan oğlu da, 1 ay sonra kontrole yürüyerek geldi (riboflavine yanıtı-MADE). *ETFDH* geninde homozigot patojenik değişiklik saptanarak olguların tanıları kesinleştirildi. Aile ağacı çıkarıldığında, iki uzak kuzeninin ağır distal aksonal polinöropati nedeniyle yürüyemedikleri öğrenildi. Kontrole çağrılan iki kardeşinin (Olgu 37 ve 38) açilkarnitin

profilleri normal, idrar organik asitleri MADE ile uyumlu saptandı ve genetik olarak tanıları kesinleştirildi. Ancak 6 ay süreyle uygulanan tedavi ile nöropatilerinde belirgin bir iyileşme olmadı (riboflavine yanıtız-MADE).

Kronik yorgun ve hasta yakını bir anne: İki oğlu kliniğimizde takipli olan anne (Tablo 1, Olgu 33), kendisinin 1 yıldır olan kronik yorgunluk ve dengesizlik yakınmaları nedeniyle değerlendirildi. Acil servisimize yüksek ateş ve baş ağrısı yakınması ile getirilen 15 yaşında erkek olguda ense sertliği saptanmış, BOS direkt bakışı ve biyokimyası normal olan olgu, eşlik eden hiponatremi nedeniyle viral menenjit ön tanısı ile hastaneye yatırılmıştı. Hiponatremi etiolojisinde adrenal yetmezlik, ve beyin MRG'de lökodistrofi saptanan olgu ALD düşünülerek bakılan plazma ÇUZYA profili ile ALD tanısı aldı. Aile taramasında 17 yaşındaki ağabeyi de aynı tanıyı aldı. Her iki olgunun 7 yaşlarından itibaren defalarca viral menenjit tanısı ile yatırılmış olmaları dikkat çekiciydi. Tanıları genetik olarak da kesinleştirilen olguların, üç ay sonra tekrarlanan görüntülemelerinde serebral lezyonların aktif olmadığı (kontrast tutmadığı) ve duraksadığı görüldü. Kök hücre nakli endikasyonu olmayan olgular Addison ve ılımlı miyelopati nedeniyle semptomatik tedavi ile izleme alındı. Her kontrolde, kendi konstitüsyonel yakınmalarından bahseden anneleri, heterozigot kadınların da semptomatik olabilmeleri nedeniyle ALD açısından değerlendirildi. Muayenede her iki alt ekstremitelerde derin duyu bozukluğu ve modifiye romberg pozitifliği mevcuttu, plazma ÇUZYA profili ALD uyumlu olarak anormal saptandı. Sinir iletileri EMG'de normal bulunurken, somatosensoryel uyarılmış potansiyel incelemesi miyelopati lehine bilateral alt ekstremitelerde anormal saptandı. Spinal MRG'de torakal spinal kordda en belirgin olmak üzere yaygın spinal atrofi yanı sıra T1-T2 düzeyinde sirinks varlığı görüldü. Her üç olguda, kısa süre uygulanan ÇUZYA-kısıtlı diyetle hem uyum zorluğu hem de kanıtlanmış klinik etkinlik olmaması nedeniyle devam edilmedi. Miyelopatiye yönelik semptomatik antioksidan tedaviler (N-asetil sistein, E vitamini, Alfa lipoik asit) ve fizik tedavi desteği başlandı.

Babadan oğula miras şizofreni: 36 yaşındaki erkek olgu (Tablo 1, Olgu 9) şizofreni tanısı alan oğlu ile benzer yakınmalar

olması nedeniyle değerlendirildi. On beş yaşındaki oğlu üç ay önce aniden başlayan işitsel halüsinasyonlar (penceren atlamasını söyleyen) ve sanrılar nedeni ile çocuk psikiyatri tarafından değerlendirilmiş ve şizofreni tanısı ile risperidon başlanmıştı. Ailede yüklü psikiyatrik hastalık öyküsü nedeniyle araştırılmak üzere çocuk nöroloji tarafından değerlendirilen, nörolojik muayenesi, beyin görüntülemesi ve EEG'si normal saptanan olgu, olası KMH açısından değerlendirilmek üzere kliniğimize yönlendirilmişti. Öykü derinleştirildiğinde bir yıldır tekrarlayan karın ağrıları nedeniyle acil servis başvuruları olduğu, ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının genetik test ile dışlandığı, bazı karın ağrısı ataklarında idrar renginin kırmızı olması nedeniyle taş düşürdüğü sanılarak ürolojiye yönlendirildiği ancak tetkiklerde taş saptanmadığı öğrenildi. Normalde sakin mizaçlı olan çocuğun, annesi tarafından yine bu ataklar sırasında aşırı sinirli davranışlar sergilediği belirtildi. Atakta olmamasına rağmen, spot idrar alınarak güneşte 3 saat bekletildiğinde, renginde koyulaşma ve bulanıklaşma olduğu dikkat çekti (Resim 1-L, M). İdrar porfobilinojen, total porfirin ve aminolevulinik asit (ALA) düzeyleri normal saptandı, atağın yakalanmadığı düşünüldü, hastalığı tetikleyebilecek ilaçlardan olan risperidon, çocuk psikiyatri gözetiminde kesildi ve yeni ilaç gereksinimi olmadı. Akut intermitan porfiri için yapılan *HBMS* gen sekansı normal saptandı. Babanın, lise yıllarında el ve ayaklarında yanma şeklinde ağrı ataklarının başladığı, bu dönemlerde duygularını ve davranışlarını kontrol etmekte zorlandığı, psikoz tanısı ile psikiyatrik ilaçlar kullandığı, çok sayıda iş değiştirmek zorunda kaldığı ve evliliğini yürütemediği, son yıllarda atakların azalarak yerini kronik yanma, karıncalanma gibi duyuusal yakınmalara bıraktığı, EMG'lerde anlamlı bulgu saptanmadığı, nöropatik ağrı, hipertansiyon ve diyabete yönelik semptomatik tedaviler aldığı, el sırtlarında hiperkeratoz şeklinde başlayıp leke bırakarak iyileşen lezyonları olduğu, babasının ve üç kardeşinin de psikiyatrik tedaviler aldığı öğrenildi. Nörolojik muayenesi normal saptanan olgunun idrar porfobilinojen düzeyleri normal, ancak idrar üroporfirin ve ALA düzeyleri akut nöropatik porfiri lehine yüksek bulundu. İlaçları porfiriye göre revize edildi ve cilt tutumu olan akut porfiriler (Variagete porfiri, Herediter kopropofiri) için genetik test planlandı.

Tablo 3. Çalışmada erişkin yaşta tanı konulan kalıtsal metabolik hastalıklar ve önemli ipuçları

| Kalıtsal metabolik hastalık | Hastalık grubu: BASİT - | Gen ve kalıtım şekli | Etkilenen protein | Klinik fenotip | Tanısal yaklaşım | Tedavi |
|---|--|----------------------------|--|---|--|---|
| OTC eksikliği OMIM# 311250 | Klasik KÜÇÜK MOLEKÜL-ZEHİRLENME Üre döngüsü bozukluğu | OTC X'e bağlı | <u>Enzim:</u> Ornitin karbamil-tamsferaz | Akut nöropsikiyatrik tablo Ensefalopati, dezyorantasyon, koma, nöbet, Nonkonvülsif status epileptikus, protein intoleransı, Gebe kadınlarda eklampsi ile karışabilir. | -Hiperamonyemi (NH3 >50 µmol/L) -Amino asitler (kan): Sitrülün N/L, Arjinin ↓ -Organik asitler (idrar): orotik asit/N-Genetik -İpucu: Proteinden zengin gıda, açlık, cerrahi, doğum ile tetiklenme | Proteini kes! (en fazla 48 saat) ¹ Amonyak uzaklaştır (RRT), sodyum benzoat, L-arjinin), anabolizmayı sağla (iv yüksek glukoz, lipid , insülin) Diyet: Protein kısıtlaması (Kontrol sağlanamazsa karaciğer nakli) |
| Sitrin eksikliği (Sitrülünemi tip 2) OMIM# 603471 | Üre döngüsü bozukluğu | SLC25A13 OR | <u>Taşıyıcı protein:</u> Sitrin; aspartat-glutamat taşıyıcısı | Akut nöropsikiyatrik tablo Ensefalopati, dezyorantasyon, koma, dalgalanma gösteren bilinç değişikliği, nöbet, nonkonvülsif status epileptikus, beyin ödemi, hepatosteatoz Hepatoseülüler kanser (artmış risk) | -Hiperamonyemi (NH3 >50 µmol/L) -Amino asitler (kan): Sitrülün ↑↑ Arjinin ↑ -Genetik -İpucu: Tipik beslenme öyküsü (şeker ve karbonhidratattan kaçınma, yağ aşırma), hipoalbuminemi, hipertrigliseridemi | Şekeri kes! (iv/enteral) ² Amonyak uzaklaştır (RRT/ilaç) Diyet: Karbohidrat kısıtlaması, yağ takviyesi ilaç (oral): Sodyum piruvat, L-arjinin, L-Ornitin+L-Aspartat takviyesi (Kontrol sağlanamazsa karaciğer nakli) |
| Akut hepatik porfiriler -Akut intermitan porfiri OMIM# 176000 (A/P) -Variagate porfiri OMIM# 176200 (VP) -Hereditör koproporfiri OMIM# 612732 (HCP) | Porfiriler | HMBS PPOX CPOX OD | <u>Enzim:</u> -Hidroksimetil-bilan sentaz (HMBS); -Porotoporfirinojen oksidaz (PPOX); -Koproporfirinojen oksidaz (CPOX) | Akut nöropsikiyatrik tablo (nöbet, parestezi, paraliz, psikoz, Guillain-Barre sendromu, PRES), Karın ağrısı, ileus, hipertansiyon, taşikardi , Uygunsuz ADH (Hiponatremi), fotosensitif cilt lezyonları (VP,HCP) Hepatoseülüler kanser (artmış risk) | -Atakta: Porfobilinojen (idrar) ³ (kantitatif), Watson-Schwartz testi (kalitatif) -Atak dışı: plazma, idrar, dışkı porfirinleri (tecrübeli laboratuvarında) -Genetik -İpucu: Işıқта idrar renginde kırmızlaşma (saatler içinde) | Destek tedavisi: Tetikleyicileri önle ve uzaklaştır (ilaçlar) , açlık, alkol, enfeksiyon), analjezi (sıklıkla morfin türevi), sıvı-elektrolit, antiemetik ilaç: Hemarjinat iv (atakta, ya da sık atak geçiriliyorsa profilaktik) ⁴ |
| Alkaptonüri OMIM# 203500 | Tirozin metabolizması hastalığı | HGD OR | <u>Enzim:</u> Homogentisat 1.2 dioksijenaz | İlerleyici dejeneratif artrit Kalp kapaklarında ve koroner arterlerde kalsifikasyon, Okranozis (mukoza, kıkırdak dokularında siyahlaşma) | -Organik asit (idrar): Homogentisik asit ↑↑ -Genetik -İpucu: Hava ile temasta idrar renginde siyahlaşma | ilaç: Nitisinon (NTBC; po) Diyet: Tirozin kısıtlaması (NTBC tedavisi ile mutlaka gerekli) Semptomatik: fiziksel rehabilitasyon |

Tablo 3. Çalışmada erişkin yaşta tanı konulan kalıtsal metabolik hastalıklar ve önemli ipuçları

| Kalıtsal metabolik hastalık | Hastalık grubu: BASİT-Klasik | Gen ve kalıtım şekli | Etkilenen protein | Klinik fenotip | Tanısal yaklaşım | Tedavi |
|--|---|-----------------------------|---|--|---|---|
| Fabry hastalığı OMIM# 301500 | KOMPLEKS MOLEKÜL-DEPOLANMA Lizozomal depo hastalığı | GLA X'e bağlı | Enzim: Alfa-galaktozidaz A | ilerleyici proteinüri, KBY, inme, nöropatik ağrı (akroparastezi), Hipertrofik KMP, Aritmi, koner arter hastalığı, huzursuz bağırsak, obstrüktif akciğer hast, terleme azlığı, anhedoni | -Enzim (kan)↑, biyobelirteç (Lyso-Gb3) ↑ -Genetik - İpucu: Küme anjiyokeratomlar (göbek-diz arası, yumuşak damak) - Kornea vertisillata (kısıık lamba ile) - Pulvinar belirti (inmede Beyin MRG) | İlaç: Enzim replasman tedavisi (iv/po) Semptomatik (organa özgü); diyaliz, böbrek nakli, kalp pili, vb) |
| Adrenolökodistrofi OMIM# 300700 | Peroksizomal hastalık | ABCD1 X'e bağlı | Taşıyıcı protein: Yağ asitleri | Erkek: Addison, iökodistrofi (serebral ALD), periferik nöropati (miyelopati) Kadın: periferik nöropati (distal aksonal) | - Aktif iökodistrofi-erken evre: Hematopaetik kök hücre nakli, gen tedavisi -Addison: hormon replasmanı -Periferik nöropati: Semptomatik (alfa lipoik asit, e vitamini, N-asetil sistein) | |
| Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomyelopati OMIM# 603041 | ENERJİ EKSİKLİĞİ Mitokondriyal hastalık | TYMP OR | Enzim: Timidin fosforilaz | ilerleyici demiyelizan polinöropati, otonom nöropati, ileus (psödoobstrüksiyon), sağırılık | -Genetik | Semptomatik: Periton diyalizi İlaç (oral): Mitokondriyal kokteyl Araştırma: nükleotit tedavileri |
| Multipl açil-koA dehidrogenaz eksikliği OMIM# 231680 | Yağ asidi oksidasyon bozukluğu | ETFDH ETFA ETFB OR | Enzim: Elektron transfer flavoprotein dehidrogenaz | Miyopati (lipid miyopati, inflamatuvar miyopati, rabdomiyoliz); periferik nöropati (distal aksonal), metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemi | -Tandem MS (kan): Çoklu açil-karnitin↑ -Organik asitler (idrar): Glutarik, etimalonik asit, izovaleril glisin↑ -Genetik | Riboflavin (po; yanıtlı/ yanıtız) KoenzimQ10, L-karnitin takviyesi Fiziksel rehabilitasyon |
| Serebral kreatin transport bozukluğu OMIM# 300352 | Nöro-transmitter eksikliği | SLC6A8 X'e bağlı | Taşıyıcı protein: Kreatin | Erkek: Epilepsi, otizm , orta-ağır zihinsel gerilik Kadın: Hafif zihinsel gerilik | -Beyin MR spektroskopisi: kreatin piki yok -idrar kreatin↑ kreatin/kreatinin↑ (Guanidinoasetat normal) -Genetik | Kreatin, L-arjinin, L-glisin (po) Özel eğitim |

AA: amino asit; ADH: Antidiüretik hormon; ERT: enzim replasman tedavisi; KH: karbonhidrat; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; KMH: Kalıtsal metabolik hastalık; KMP: Kardiyomyopati; MCT: orta zincirli trigliserit; NAC: n-asetil sistein; OA: organik asitler; OD: otozomal dominant; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man; OR: otozomal resesif; PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromu; RRT: renal replasman tedavisi

- Hiperamonyemi (CTLN2 hariç) acil yönetimi için [14, 18]
- Sitirin eksikliği (CTLN2) tedavisi için [15]
- Spot idrar porfobilinogen normal değer <1.5 mmol/mol krea (Atakta 10 katlan fazla artış beklenir; koruyucu içermeyen, ışıkta korunmuş kaba alımlı, +4 C de 48 saat, -20 de 1 ay saklanabilir).
- Akut hepatik porfirilerin acil yönetimi ve ilaç güvenliği için [18, 19]
- Plazma çok uzun zincirli yağ asitleri normal değerler: C22:0 <105 µmol/L, C24:0 <92 µmol/L, C26:0 <1.2 µmol/L, C24:0/C22:0 <1.0, C26:0/C22:0 <0.02

Tartışma

Erişkin başlangıçlı kalıtsal metabolik hastalıklar, tedavi edilme potansiyelleri ile öne çıkan genetik hastalıklardır [4]. Bu çalışma ile erişkin yaşta KMH tanısı almış 39 bireyin tanı, tedavi, izlem yolculuklarının olgu örnekleri ile sunulması ve KMH'ların klinik fenotipleri hakkında hekimlerin farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda tanı alan kalıtsal metabolik hastalıklar ve temel özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Çalışma grubumuzda erişkin yaşta en sık tanı konulan hastalık Fabry olmuştur. Fabry hastalığı, mitokondriyal hastalıklarla birlikte dünya genelinde erişkin yaşta en sık tanı alan KMH'dır [8]. Ülkeler ve merkezler arasında farklılıklar olmakla birlikte, Gaucher hastalığı, klasik homosistinüri, adrenolökodistrofi, Pompe hastalığı, glikojen depo hastalığı tip-V (McArdle), porfiriler, OTC eksikliği, sitrin eksikliği (CTLN2) erişkin yaşta sık tanı konulan diğer KMH'lardır [8, 9]. İsviçre'de bulunan özelleşmiş bir erişkin KMH kliniğinin 4 yıllık tecrübesinin paylaşıldığı güncel bir çalışmada, merkezde izlenen 126 olgudan 19'unun (%15) erişkin yaşta tanı aldıkları, diğerlerinin ise çocuk metabolizma kliniklerinden devir alındıkları, erişkinlerin sıklıkla mitokondriyal hastalık, homosistinüri ve Pompe hastalığı tanıları aldıkları dikkat çekmektedir [10]. Suudi Arabistan'dan bildirilen 485 olguluk benzer bir seride ise, 28 (%6) olgunun erişkin yaşta tanı aldıkları ve başlıca tanılarının tirozinemi tip 2 ve mitokondriyal hastalıklar olduğu görülmektedir [11].

Çalışmamızın en çarpıcı bulgusu, erişkin KMH olgularının klinik tanı alma oranlarındaki düşüklüktür. Semptomatik olguların yaklaşık dörtte üçü, vaskülit, inflamatuvar miyozit, periferik nöropati, astım, huzursuz barsak, osteoartrit, psikoz gibi özgül olmayan tanılarla izlemde iken, bir akrabalarının KMH tanısı alması nedeniyle yapılan aile taramasında gerçek tanılarına kavuşmuşlardır. Her bir KMH için erişkindeki özgül klinik fenotiplerin öğrenilmesi ile bu tanısal gecikmelerin önüne geçilebilecektir. Olgu serimizde öne çıkan klinik fenotipler; hiperamonyemi için dalgalı bilinç değişikliği, non-konvülfif status epileptikus; CTLN2 için hiperamonyemi ve şeker/karbonhidrat intoleransı; akut porfiriler için ataklar şeklinde karın ağrısına eşlik eden nöropsikiyatrik yakınmalar, hiponatremi ve

idrar renginde kırmızılaşma; AKU için ilerleyici dejeneratif osteoartrit, okranozis, idrar renginde hava ile temasta siyahlaşma; Fabry hastalığı için böbrek yetmezliği, inme, akroparestazi, küme anjiyokeratomlar, kornea vertisillata; MADE için lipit/ inflamatuvar miyopati, tekrarlayan rabdomiyoliz ataklarıdır. Yakın zamanda ülkemizden bildirilen geniş bir MADE serisinde, özellikle riboflavine yanıtı olguların halsizlik, kas güçsüzlüğü, kas ağrısı, yutma güçlüğü, solunum yetmezliği, bilinç bulanıklığı gibi yakınmalarla başvurdukları merkezlerde inflamatuvar miyopati, kas glikojen depo hastalığı, Romatolojik hastalık, Brusella, sıklık kusma, Guillain-Barre sendromu gibi tanılar alarak yanlış tedavilere maruz kaldıkları ve asıl tanılarının ortalama 2 yıl geciktiği dikkat çekmektedir [12]. Her bir KMH için erişkindeki özgül klinik fenotiplerin öğrenilmesi ile bu tanısal gecikmelerin önüne geçilebilecektir.

Olgu serimizdeki en sık genetik kalıtım paterni, Fabry hastalarının sayıca çokluğu nedeniyle X'e bağlı kalıtım olmuştur. Fabry, ALD, OTC eksikliği, serebral kreatin transport bozukluğu gibi X'e bağlı kalıtılan hastalıklar için heterozigot kadınların sadece taşıyıcı olmadıkları, rastlantısal X inaktivasyonu (liyonizasyon)fenomeni nedeniyle hastalıklardan farklı derecelerde etkilenebildikleri bilinmektedir [13]. Çalışmamızda, X'e bağlı kalıtılan KMH'lar için heterozigot 21 kadın olgudan 12'si semptomatik iken, 9'u asemptomatiktir. Genişletilmiş aile taramaları ile heterozigot kadınların saptanmaları, hem bu olguların doğru tanı, tedavi ve izlemleri için, hem de sonraki nesillerde ağır hasta erkek doğmasının önlenmesi için çok önemlidir.

Kalıtsal metabolik hastalık tanısı, olguların yarısında ileri biyokimyasal testler ile diğer yarısında ise genetik testler ile konulmuştur. Metabolik testler olarak da adlandırılan bu özelleşmiş biyokimyasal testlerin uygun endikasyonda ve doğru zamanda istenmeleri özgül KMH tanısına ulaşmada çok kıymetlidir. Örneğin Ramazan ayında iftar saatine yakın rabdomiyoliz tablosunda acil servise getirilen bir genç erişkin olguda uzamış açlığa rağmen idrar tetkikinde keton saptanmaması nedeniyle yağ asidi oksidasyon bozukluğu düşünülen ve bu tanı için atak sırasında alınacak Tandem MS tetkikinin ne kadar kıymetli olduğunu bilen bir hekim, kuru kan kartlarını acil servis ve

yoğun bakımda hazır bulundurmak isteyecektir. Mitokondriyal hastalıklar ya da X'e bağlı kalıtılan hastalıklardan etkilenmiş kadın olguların saptanmasında biyokimyasal testler yeterli olmamakta, özgül KMH tanısı genetik testler ile konulmaktadır. Bacaklarda his kaybı, spastik duruş, idrar ve dışkı inkontinansı yakınmaları ile başvuran 55 yaşındaki kadın olguda, yavaş ilerleyen miyelonöropati kliniği nedeniyle ALD düşünün bir nöroloji uzmanı, plazma ÇUZYA düzeyleri kadın olguların %20'sinde normal olabileceği için, *ABCD1* gen analizi ile hastalığı ekarte etmek isteyecektir [4].

Çalışmamızda semptomatik olguların hemen tamamına yakınında (%93), ilaç ve/veya özel diyet şeklinde, hastalığa özgül bir tedavinin mevcut olduğu görülmekte ve hastaların özgül tanılarına kavuşmalarının neden önemli olduğunu çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır. Kesin tanı ve tedavi endikasyonuna rağmen, tedavi ve/veya izlemi reddeden olguların olduğu da görülmektedir. Tedavinin yarattığı psikososyal yük (ömür boyu, iki haftada bir, hastanede yatarak, damardan uygulanan enzim replasman tedavisi), etiketlenme korkusu, düşük eğitim seviyesi gibi birçok faktör tedavi reddine neden olabilmektedir. Bu durumlarda, hastanın kararları anlayışla karşılanmalı, güvendiği hekimler ya da yakınları sürece dahil edilerek, hastalık ve tedavinin önemi sabırla yeniden anlatılmalıdır [8]. Özgül tedaviler kadar, hiperamonyemi tedavisi gibi özgül olmayan ama hayati tedaviler de morbidite ve mortalitenin azaltılmasında çok önemlidir. Her türlü akut nöropsikiyatrik tabloda kan amonyak düzeyine bakılmalı ve yüksek düzeylere ($\text{NH}_3 > 50 \mu\text{mol/L}$) hızlı müdahale edilmelidir [14]. Günümüzde halen kan amonyak düzeyi gibi temel bir tetkikin her hastanede yapılamıyor olması, hekimler için önemli bir engeldir [4]. Hiperamonyemi saptandığında, mümkünse aileden beslenme öyküsü alınarak sitrin eksikliği güvenle dışlandıktan sonra, yüksek glikozlu intravenöz sıvı ve protein kısıtlaması şeklindeki standart amonyak düşürücü tedaviye başlanmalıdır [14, 15]. Beslenmenin tıbbi bir müdahale olduğu ve klinik kötüleşmeden direkt sorumlu olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada erişkin kalıtsal metabolizma hastalıkları gittikçe büyüyen bir tıp alanı olarak dikkat çekmektedir ve bu alanda uzmanlaşmış hekimlerin yetişmesine

ihtiyaç vardır [16]. Erişkinlerde özgül KMH tanısına ulaşmadaki en önemli ilk basamak, olguların klinik ve biyokimyasal fenotiplerinin (rabdomiyoliz, hiperamonyemi, miyelopati, vb.) saptanmasıdır. Olgudaki fenotipin özgül KMH ile ilişkilendirilebilmesi ise bundan sonraki önemli adımdır. Hekimlerin KMH'lar ile ilgili hissettikleri bilgi ve tecrübe eksiği, ayırıcı tanıları arasında sıklıkla karşılaştıkları bu hastalıkların tanı ve tedavi sorumluluğunu üstlenmekten çekinmelerine neden olabilmektedir. Hedeflenen her bir hastalığın klinik fenotipi, önemli ipucu, tanı yöntemi ve birinci basamak tedavisiyle birlikte tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimlerinde öğretilmesi ile hekimler bu hastalıklara karşı kendilerini daha hazır hissedeceklerdir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Jean Marie Saudubray, Angela Garcia Cazorla. Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism In: Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner John Walter Eds. Ed. Inborn Metabolic Diseases 6th edition. Springer Berlin, Heidelberg, 2016;3-69.
2. Scriver CR. Garrod's Croonian Lectures (1908) and the charter 'Inborn Errors of Metabolism': albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:580-98. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0984-9>
3. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase. Available at: <http://www.iembase.org/>. Accessed February 01, 2021
4. Saudubray JM, Mochel F. The phenotype of adult versus pediatric patients with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:753-756. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0209-9>
5. Hannah Shmouni F, Stratakis CA, Sechi A, et al. Subspecialty training in adult inherited metabolic diseases: a call to action for unmet needs. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:82-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30369-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30369-3)
6. Stepien KM, Geberhiwot T, Hendriksz CJ, Treacy EP. Challenges in diagnosing and managing adult patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:1136-1146. <https://doi.org/10.1002/jimd.12096>
7. Saudubray JM, Mochel F, Lamari F, Garcia Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: a practical guide for clinicians. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:706-727. <https://doi.org/10.1002/jimd.12086>

8. Sirrs S, Hollak C, Merkel M, et al. The frequencies of different inborn errors of metabolism in adult metabolic centres: report from the SSIEM adult metabolic physicians group. *JIMD Rep* 2016;27:85-91. https://doi.org/10.1007/8904_2015_435
9. Pérez López J, Ceberio Hualde L, García Morillo JS, et al. Clinical characteristics of adult patients with inborn errors of metabolism in Spain: a review of 500 cases from university hospitals. *Mol Genet Metab Rep* 2017;10:92-95. <https://doi.org/10.1016/j.ygm.2017.01.011>
10. Gariani K, Nascimento M, Superti Furga A, Tran C. Clouds over IMD? Perspectives for inherited metabolic diseases in adults from a retrospective cohort study in two Swiss adult metabolic clinics. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:210. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01471-z>
11. Sulaiman RA, Al Owain M. Inherited metabolic disorders in adults: a view from Saudi Arabia. *Eur J Med Genet* 2019;62:103562. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.10.014>
12. Yıldız Y, Talim B, Haliloglu G, et al. Determinants of riboflavin responsiveness in multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 2019;99:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.015>
13. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-427. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
14. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inher Metab Dis* 2019;42:1192-1230. <https://doi.org/10.1002/jimd.12100>
15. Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. 2005 Sep 16 [updated 2017 Aug 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
16. Sechi A, Fabbro E, Langeveld M, Tullio A, Lachmann R, Mochel F. SSIEM Adult Physicians Metabolic Group. Education and training in adult metabolic medicine: results of an international survey. *JIMD Rep* 2019;49:63-69. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12044>
17. Taskiran E, Tas MY, Hismi B, et al. A late diagnosis of alkaptonuria in an elderly patient. *Eur Ger Med* 2017;8:178-180. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2016.12.007>
18. British Inherited Metabolic Disease Group Emergency Guidelines. Available at: <https://www.bimdg.org.uk>. Accessed February 01, 2021
19. American Porphyria Foundation Safe/Unsafe Drug Database. Available at: <https://porphyriafoundation.org>. Accessed February 01, 2021

Teşekkür: Dr. Feray Güleç Uyaroğlu, Dr. Harun Akar, Dr. Selim Ekinci, Dr. Figen Baydan başta olmak üzere hastalarını bölümümüze konsülte eden ve olguları birlikte izlediğimiz Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki tüm hekim arkadaşlarıma, hastalarımıza verdikleri tanısız destek için Dr. Aybüke Günaslan Hastürk, Dr. Demet Arslan, Dr. Özgür Kırbıyık başta olmak üzere tüm tıbbi genetik ve biyokimya uzmanlarımıza, biyokimya metabolizma laboratuvarında ve genetik tanı merkezinde çalışan teknisyenlerimize ve son olarak, hayat hikayelerine misafir olmaktan onur duyduğum ve bu tecrübenin paylaşılmasını koşulsuz destekleyen tüm hastalarım ve ailelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Etik kurul onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24/10/2019 tarih ve 2019/15-02 karar nosu ile onaylanmıştır.