

Doğuştan Metabolik Hastalıklara Tanısal Yaklaşım

Ayşegül Tokatlı

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi, Prof. Dr.

Metabolik hastalıklar protein, karbohidrat ve yağ asitlerinin sentezi ya da katabolizması ile ilgili olaylar sonucu gelişen patolojik tablolardır

Metabolik hastalıklar tek tek düşünüldüklerinde nadirdir. Ancak çok sayıda metabolik hastalığın olduğu düşünüldüğünde önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Hemen hepsi otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkların akraba evliliğinin yüksek oranda olduğu ülkemizde daha sıklıkla akla gelmesi gerekir. Ayrıca pediatrikler, metabolik hastalıkların bir kısmının tedavi edilebilir olduğunu, bir kısım hastanın ise hastalıktan etkilenmeden ya da çok az etkilenerek yaşamda kalmasının kendilerinin erken tanısına bağlı olduğunu bilmelidir. Hatta tedavi edilemeyen vakalarda dahi spesifik tanının annenin izleyen gebeliğinde prenatal tanı şansı verebileceği unutulmamalıdır.

Metabolik hastalıkların tanısı çoğu kez güçtür;

-Pekçok klinisyen, metabolik hastalıkların nadir olduğunu düşünerek, benzer tablo yaratan ve daha sıklıkla izlenen patolojilerin -sepsis gibi- olmadığı gösterildikten sonra metabolik hastalığı düşünmektedir.

-Çok sayıda metabolik yol ve bunların birbirleriyle ilişkileri düşünülerek, metabolik hastalıkların tanısı için bu yollarla ilgili geniş bilgiye ihtiyaç olduğu sanılır. Oysa metabolik hastalıkların tanısı birkaç testin kullanılmasıyla konabilir.

- Metabolik hastalıkların otopsi bulguları da nonspesiftir. Metabolik hastalıktan ölen vakaların çoğuna sepsis eşlik ettiği için bu vakaların ölüm nedeni çoğu kez otopside de sepsis olarak yorumlanır. Bütün bunlar yaşarken tanımlanmamış vakaların postmortem de tanımlanamamasının nedenidir.

- Metabolik hastalıklar herediterdir, herediter hastalıkların doğumu takiben bulgu vereceği düşünülür. Bu nedenle geç çocukluk döneminde, adölesan çağıda ya da yetişkin yaşta klinik bulgu veren hastalarda metabolik hastalık hiç akla gelmez

- Pratikte daha büyük yaş gruplarında metabolik hastalıklar psikomotor retardasyon ve konvülsiyon gibi olaylarda düşünülür. Metabolik hastalık için önemli ip ucu olabilecek diğer bulgular çoğu kez gözardı edilir

Tüm genetik olaylarda olduğu gibi kalıtsal metabolik hastalıklar konsepsiyondan itibaren vardır, hatta defektif olan enzim fetal hayatta aktif olan bir enzim olabilir. Buna rağmen pekçok metabolik olay fetalde bir olumsuzluk yaratmaz. Çünkü plasenta toksik metabolitleri uzaklaştıran bir diyaliz sistemi gibi çalışır. Bu nedenle kalıtsal metabolik hastalıklı pek çok bebek doğumda iyidir, normal doğum ağırlığı ile doğar, klinik tablo eksik olan enzime substrat olacak maddelerin alımını takiben gelişir. Bu plasental korumanın olmadığı metabolik hastalıklar da vardır. Enerji üretimi ya da kullanımında hatanın olduğu metabolik hastalıklarda bu koruma söz konusu olamaz.

Doğuştan metabolizma hastalıkları patofizyolojilerine göre şöyle sınıflandırılabilir ;

1- İntoksikasyon tipi metabolik hastalıklar

- Fenilketonüri, MSUD, tirozinemi, homosistinüri
- MMA, İVA, PA gibi organik asidüriler
- Üre siklusu enzim defektleri
- Galaktozemi,Fruktozemi gibi

2- Enerji eksikliğine bağlı metabolik hastalıklar

- Glikojenez ve glukoneogenezis defektleri
- Konjenital laktik asidozlar
- Yağ asidi oksidasyon defektleri
- Mitokondriyal solunum zinciri defektleri
- Peroksizomal hastalıklar gibi

3- Kompleks moleküllerin sentezi ya da katabolizmasındaki bozukluk sonucu gelişen metabolik hastalıklar.

- Lizozomal hastalıklar
- Peroksizomal hastalıklar
- Konjenital glikolizasyon bozuklukları
- Alfa-1 antitripsin eksiklikleri gibi

İntoksikasyon tipinde enzimatik blok nedeni ile biriken ya da yan metabolik yollarda sentezlenen metabolik ürünlerin hücrelere toksik etkileri belirti ve bulguları yaratır, başlangıçta toksik metabolitlerin biriktiği semptomsuz bir dönem vardır.

Enerji eksikliği tipindeki metabolik hastalıklarda çeşitli doku ve organlarda enerji üretimi ya da harcamasında bir problem vardır. Bu tip hastalıklarda semptomsuz dönem yoktur, bebekler doğumdan hemen sonra semptomatik olabilir.

Doğuştan metabolizma hastalıkları ortaya çıkış ve seyir şekillerine göre ;

1-Yenidoğan döneminde ağır ve kritik bir tablo

2- Geç başlayan akut ve tekrarlayan semptomlar

3- Kronik ilerleyici genel semptomlar

4- Spesifik ve devamlı semptomlar olarak gruplandırılabilir.

Yenidoğan Döneminde Metabolik Hastalık

Çok sayıda metabolik hastalık yenidoğanda bulgu verir. Ancak metabolik hastalık tanısı yenidoğanlarda zordur. Tanısı olmayan çok hasta bir yenidoğanda metabolik hastalık olasılığı her zaman vardır. Repertuarı dar olan yenidoğan hemen her hastalıkta aynı

linik belirtileri geliştirir, beslenme güçlüğü, letarji, kusma, kilo alamama gibi olaylar metabolik hastalık nedeni ile gelişmiş olabilir. Ancak çoğu kez daha sık izlenen sepsis gibi hastalıklar olmadığı anlaşıldıktan sonra metabolik hastalık akla gelmekte ve yine çoğu kez geç kalınmış olmaktadır. Pek çok vaka kaybedildikten sonra metabolik hastalık tanısı almakta, hatta bazı metabolik hastalıklı bebeklerde hiç tanıya varılamamakta, postmortem inceleme yapılsa bile bu vakalarda tanıya ulaşılamamaktadır. Günlük yaşamda bu olanların aksine metabolik hastalık tanısına mümkün olan en kısa sürede erişilmesi gerekir. Hastanın kalıcı nörolojik etkilenmeden kurtulması, hatta yaşamda kalması erken tanı ve tedaviye bağlıdır.

Metabolik hastalıklarda belirti ve bulgular çoğunlukla nonspesifik olduğundan öncelikle metabolik hastalığın hangi yenidoğanlar da öncelikli düşünülmesi gerektiği, yani metabolik hastalık için yüksek risk taşıyan yenidoğanlar belirlenmelidir .

Aile Öyküsü;

-Riskli yenidoğanların başında aile öyküsü olan bebekler gelmektedir. Ailede metabolik hastalık öyküsü, metabolik hastalıklı kardeş öyküsünün varlığında hasta bebek belirti, bulgu geliştirmeden metabolik hastalık tanısı alabilir.

-X'e bağlı kalıtılan metabolik hastalıklarda bu kalıtım şekline uyan öykü araştırılmalıdır.

-Spesifik tanı almadan kaybedilen yenidoğan veya tanı almamış ağır hastalık öyküsü de metabolik hastalık yönünden anlamlıdır.

-Metabolik hastalıkların çoğu otozomal resesif kalıtıldığı için hastalık öyküsü olmasa bile anne-baba akrabalığı bu hastalıklar için riski artırır.

Obstetrik Öykü;

Bazı metabolik bozukluklar hasta fötüs nedeni ile gebelikte annede bazı sorunlar yaratır. Örneğin fötüsün uzun zincirli 3-OH açıl Koenzim A eksikliği anne adayında bazı komplikasyonların gelişmesinin nedenidir. En sık izlenen HELLP (Hemoliz+ "Elevated Liver" enzimleri+" Low Platelet") sendromudur. Akut karaciğer yağlanması ve persistan emezis de bildirilmiştir. Steroid sülfataz eksikliği azalmış plasental östrojen üretimine yol açtığı için uzamış eyleme yol açar. Renal patoloji ile giden vakalar için oligohidramniyos öyküsü önemli ipucudur. Ancak bu olaylar daima fötüsteki kalıtsal metabolizma bozuklukları nedeni ile değildir.

Klinik prezentasyon;

Metabolik hastalıklar yaşamın herhangi bir döneminde çok değişik klinik tablo yaratabilir. Fakat vakaların çoğunda doğumda ya da doğumdan sonraki ilk günlerde belirti, bulgu vardır .

Doğumda bazı bulgular;

Bazı metabolik hastalıklar doğumda ya da doğumdan hemen sonra başlayan çeşitli bulguları yaratır; - konvülsiyon/ apne, -ağır hipotoni, -asit/hidrops fötalis ve -dismorfik bulgular metabolik hastalık bulgusu olabilir. Bu kadar erken gelişen nörolojik bulgular perinatal asfiksiyi düşündürüyor olabilir. Özellikle konjenital laktik asidoz ve pridoksin bağımlılığında nöbetler intrauterin başlayabilir. Bu vakalar çoğu kez o dönemde farkedilemez. Ama hidrops fötalis/ asit yaratan ya da malformasyon yaratan hastalıklar ultrasonografik olarak doğum öncesi farkedilir, hastalığın biyokimyasal temeli daha sonra belirlenir. Doğumda farkedilen dismorfik bulgular metabolik hastalığın bulgusu olabilir. Konjenital glikolizasyon bozuklukları yanı sıra doğrudan enerji metabolizmasını ilgilendiren pürivat dehidrojenaz kompleks eksikliği, glutarik asidüri tip II, veya enerji metabolizmasının dolaylı etkilendiği 3-OH izobütirik asidüri gibi hastalıklarda fasial dismorfji yanında kardiyak, renal, ve iskelet bozuklukları da olabilir. Peroksizomal biyogenez bozuklukları hipotoni ile birlikte Down Sendromunu andırır fasial bulgular ile farkedilebilir. GM1 gangliosidosis, "I-cell" hastalığı veya infantil sialik asit depo hastalıkları gibi bazı lizozomal hastalıklarda bebek çoğu kez erken dönemde normal olarak değerlendirilse bile bazen kaba yüz görünümü yenişdoğan döneminde farkedilebilir. Kolesterol sentezinin bozuk olduğu Smith-Lemni Opitz sendromunda, "X-linked " kondrodisplazi punktata ve mevalonik asidüri gibi olaylarda karakteristik dismorfik bulgular vardır.

Ani Ölüm;

Hayatın ilk günlerinde ani bebek ölümü non-metabolik nedenlerle olabileceği gibi başta yağ asidi oksidasyon defektleri, özellikle de uzun zincirli yağ asidi metabolizması bozukluklarına bağlı olabilir. Solunum arresti veya kalp bloğu ya da aritmi yaratarak ani ölüm yol açan metabolik hastalık kaybedilen vakada Guthrie kağıdına alınmış kan örneğinde karnitin/açıl karnitin profiline bakılarak ya da vakit geçirilmeden alınacak karaciğer ya da kalp dokusunda artmış yağ damlacıklarının gösterilmesi ile tanımlanabilir. Gerektiğinde bu örneklerden gerektiğinde DNA ekstrakte edilebilir. En uygunu ise cilt fibroblast kültürü yapılmasıdır. Spesifik tanı annenin izleyen gebeliklerinde prenatal tanı şansı verebilir.

Anormal koku;

Anormal koku bazı organik asidemiler için spesifik tanı koydurucu bulgudur. "MSU" hastalığında yanmış şeker ya da çemen koku, izovalerik asidemide ve glutarik asidemi tip II 'de terli ayak kokusu tipiktir.

Semptomsuz Dönemi Takiben Deteriorasyon

Termde ve iyi olarak doğan, daha sonra belirli bir neden yokken bozulan, semptomatik tedaviye yanıt vermeyen yenidoğan öyküsü pek çok metabolik hastalık için tipiktir. Bebek beslenmese, substrat olacak besin almasa dahi yaşamın ilk günlerinde olan katabolizma sonucu toksik metabolitler birikir. Ama çoğu kez bebeğin sepsise girdiği düşünülür. Bu yenidoğanda septik tarama yapılırken eş zamanlı olarak bazı temel metabolik incelemelerde yapılmalıdır. Nedenise diğer bazı sık izlenen olaylar özellikle prematürelde nörovasküler olaylar, "duct dependent" kalp patolojileri, adrenal yetmezlik çoğu kez metabolik hastalıktan önce akla gelir.

Kalıtsal metabolik hastalıklı bebeklerin hemen hepsi semptomsuz dönemi takiben şu beş hastalık paterninden bir veya aynı anda birden fazlasını geliştirir;

- Akut parankimal karaciğer hastalığı
- Asit-baz dengesi bozukluğu
- Kardiyak hastalık
- Nörolojik hastalık
- Açıklanamayan hipoglisemi

Çoğu kez eklenen olaylar tabloyu karıştırır, örneğin galaktozemi gram negatif sepsise predispozisyon yaratır, üre siklusu enzim defektleri serebral ya da pulmoner kanama ile sonlanır.

Akut parankimal karaciğer hastalığı: Bazen splenomegali ve asit ile birlikte olan sarılık, hepatomegali, pıhtılaşma bozukluklarının olduğu bu tabloya renal tübüler anormalliklerde eşlik eder. Galaktozemi, \pm -1-antitripsin eksikliği, mitokondriyal solunum zincir defektleri, neonatal hemokromatozis, yağ asidi oksidasyon defektleri, tirozinemi tip I, Niemann Pick tip C, herediter fruktoz intoleransı akut parankimal karaciğer hastalığı yaratır.

Galaktozemi yenidoğan döneminde karaciğer disfonksiyonu yaratan en sık izlenen metabolik hastalıktır. Karaciğer patolojisi yanında katarakt erken bulgusudur. Aynı birliktelik mitokondriyal solunum zincir defektleri içinde söz konusudur. Herediter fruktoz intoleransı bu yaş grubunda da sadece fruktoz verilmesi halinde semptomatik olur. Niemann Pick tip C intrasellüler kolesterol esterifikasyonunda bozukluğun olduğu çocukluk çağında bulgu veren nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastaların önemli bir kısmı nörolojik bulgular gelişmeden önce değişen derecede kolestat, karaciğer disfonksiyonu, hepatosplenomegali geliştirir. İzleminde karaciğer hastalığı gelişen peroksizomal hastalıklar bu yaş grubunda daha çok dismorfik veya nörolojik hastalık olarak bulgu verir.

Asit-baz dengesi bozukluğu: Asit baz dengesi bozuklukları hasta yenidoğanda sıklıkla izlenir. Bozukluk çoğu kez respiratuvar ve metabolik komponenti olan asidozdur. Ancak açıklanamayan, persistan metabolik asidoz kalıtsal metabolik hastalıkların sık izlenen bulgusudur. Anyon açığının hesaplanması ayırıcı tanıda yardımcı olur. Renal ve intestinal bikarbonat kaybı ile olan asidozda anyon açığı normaldir. Organik asidemi, primer laktik asidoz nedeni ile gelişen metabolik asidozlarda erken devrede anyon açığı artmıştır.

İnleyen ve solunum sıkıntısı olan bir bebekte;

-Normal doku perfüzyonu ile birlikte inatçı metabolik asidozun olması organik asidemi ya da konjenital laktik asidozu düşündürür.

-Ventile edilmeyen yenidoğanda hafif respiratuvar alkaloz genellikle hiperamonemiye telkin eder. Asit-baz değişiklikleri nonspesifiktir, organik asidemili bir bebek alkalozda, üre siklusu enzim defektli bebek asidozda olabilir. Özellikle üre siklusu enzim defektli tanısı gecikirse hiperamonemi vazomotor instabilite ve kollaps yaratır, asidoz gelişir.

Laktik asidoz geliştiren infantın tanısı zordur. Yüksek plazma laktat düzeyi hipoksi, kardiyak hastalık, enfeksiyon veya konvülsiyon- da olabildiği gibi pürivat metabolizması bozukluğu ya da solunum zinciri defektlerinde olabilir. Turnike uygulanması, ağlama ya da solunum tutmaları plazma laktat düzeyini 2-3 kat arttırılabilir. Bu nedenle laktat düzeyinin arteriyel kan örneğinde bakılması önerilir. Asfiktik olmayan bir yenidoğanda plazma laktat düzeyinin 3 mmol/L=25 mg /dL 'den yüksek olması başka bir organ yetmezliği yoksa kalıtsal metabolik hastalık aranmasını gerektirir. Laktik asidoz heterojen bir grup bozukluktur. Pekçok bozukluk dokuya spesifiktir. Enzim eksikliği sadece santral sinir sisteminde olabilir. Laktik asidozlu infant tanı almadan kaybedilirse cilt, kas, karaciğer dokusu alıp saklanmalıdır, bu örneklerde yapılacak enzim ve/veya DNA çalışması ile tanıya ulaşmak mümkün olabilir.

Kardiyak Hastalık

Uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon bozuklukları veya solunum zincir defektleri doğumdan hemen sonra veya geç neonatal dönemde kardiyomiyopati veya aritmi ile kendini gösterir. Hipertrafik kardiyomiyopati ve hipotoni varlığında gelişen kalp yetmezliği bu iki hastalık yanısıra bu yaş grubunda nadirde olsa Pompe hastalığını akla getirmelidir. Konjenital glikolizasyon defektleri doğumda perikardiyal effüzyon ve/veya nadiren kardiyomiyopati ile farkedilebilir. Ek olarak yetersiz kilo alımı, fasiyal dismorfizm, içe dönük meme başları, anormal yağ dağılımı vardır. X'e bağlı kalıtılan kardiyomiyopati ve nötropeni (Barth sendromu) idrar organik asit incelemesi ile tanımlanabilir. Lizozomal hastalıklar, bazı tip glikojen depo hastalıkları kardiyomiyopatinin nedeni olabilir. Glikojen depo hastalığı tip IV ve kalp spesifik fosforilaz-D-kinaz eksikliği neonatal dönemde kardiyomiyopati yaratabilir. Kardiyomiyopati ile birlikte ya da kardiyomiyopatinin olmadığı pek çok metabolik hastalıkta kardiyak aritmi de tanımlanmıştır.

Nörolojik Hastalık

Nörolojik bulgular genel olarak iki ayrı paternde gelişir;

Organik asidemiler, üre siklusu enzim defektleri, "maple syrup urine" hastalığı, yağ asidi oksidasyon defektleri gibi hastalıklarda doğumda sağlıklı olan bebek semptomsuz bir süre geçtikten sonra letarji, beslenme güçlüğü, kusma, irritabilite gibi non spesifik semptomlar izlenir. Hemen ardından bilinç değişikliği, konvülsiyon, hıçkırık, myoklonus, apneik epizotlar, siklik hareketler, metabolik asidoz ve hiperamonemik koma gelişir. Serebral ödem sonucu fontanelde kabarıklık, beyin sapındaki ödeme bağlı vazomotor düzensizlik gelişebilir. Bazı bebeklerin iyi olduğu kısa bir dönem varken diğerlerinde iyilik dönemi uzun sürer, bozulma derece derecedir. Hızlı bozulan bebekte hastalığı doğum anoksisinden ayırmak güçtür.

Ağır hipotoninin en belirgin bulgu olduğu, bilinç değişiklikleri, konvülsiyon, apne ile karakterize, semptomsuz dönemin bulunmadığı, asit-baz dengesinde bozukluk ve/veya hiperamoneminin olmadığı klinik tablo non-ketotik hiperglisinemi, molibden kofaktör eksikliği, pridoksin bağımlılığı gibi metabolik hastalıkları düşündürür. Konjenital anomaliler ve dismorfik bulgular bulunabilir.

Hipoglisemi

Yenidoğanlarda hipogliseminin çok farklı nedeni olabilir. Kan glukoz düzeyi düşük yenidoğanların çoğunda metabolik ya da endokrin bir hastalık yoktur. Ancak ağır, persistan veya açıklanamayan hipoglisemilerin nedeni metabolik veya endokrin hastalık olabilir. Gelişen hipogliseminin şekli önemli ipucudur. Ağır tekrarlayan hipoglisemi varsa hiperinsülinizimden şüphe edilir. Hipoglisemi metabolik asidoz ile birlikte ise organik asidemi ya da glukoneogenez defektleri (glikojen depo hastalığı tip I veya fruktoz-1,6-difosfataz eksikliği) akla gelir. Kolestatik sarılıkla birlikte hipoglisemide yağ asidi oksidasyon defektleri akla gelir. Karaciğeri tutan metabolik hastalıklarda da sekonder hipoglisemi gelişir.

Geç Başlayan Akut ve Tekrarlayan Semptomlar (Geç Başlayan Akut Form)

Bu şekilde klinik veren metabolik hastalıkların karakteristikleri şöyle sıralanabilir;

- Akut başlangıç gösterirler
- Genellikle altı aydan sonra bazen adölesan hatta yetişkin çağda bulgu verirler
- Hızlı ilerler, bazen kendiliğinden düzelebileceği gibi tüm destekleyici tedaviye karşın açıklanamayan ölümle sonuçlanabilir.
- Tabloyu başlatan belirgin bir olay bulunamayabilir
- Sık tekrarlayan ataklar şeklinde seyredebilir, kişi ataklar arasındaki dönemde tamamen sağlıklı görülebilir

Tekrarlayan koma atakları metabolik hastalıkların geç başlayan akut formunu akla getirmelidir. Her türlü koma metabolik hastalıktan kaynaklanabilir. Başlama yaşı, eşlik eden klinik bulgular (hepatik, nörolojik) çok farklı olabilir. Olayın geriye dönüşümlü oluşu, sekel bırakması ya da ölümle sonuçlanması mümkündür.

Saptanan biyolojik profil birbirinden çok farklı olabilir;

Ketoasidozis, hiperamonemi ve alkaloz, hiperlaktik asidemi, asidozla birlikte olan ya da olmayan hipoglisemi, diyabetik komayı andıran hiperglisemi ve ketoasidoz birlikteliği, hepatoselüler disfonksiyon, biyolojik bir bozukluk olmaksızın gelişen hemipleji, hemianopsi klinik tabloya eşlik edebilir.

Bu şekilde klinik belirti ve bulgu veren metabolik hastalıklardan;

Üre siklusu enzim defektleri, LPI, HHH sendromu genellikle kronik kusma, yetersiz kilo alımı, hiperamonemik koma, alkaloz, hepatik disfonksiyon, "Reye-like" sendrom, bazen de ağır nörolojik ve psikiyatrik belirtiler verir.

Yağ asidi oksidasyon ve ketogenez defektleri, idiyopatik kardiyomyopati ve ilerleyici lipid miyopatisi ile birlikte akut kalp yetmezliği, hipoglisemi, orta derece hiperamoneminin bulunduğu koma, ketoasidozun bulunmadığı hepatik disfonksiyon şeklinde bulgu verebilir.

Dallı zincirli amino asitlerin katabolizması ile ilgili MSUD, MMA, PA, İVA, ketoliz defektleri (süksinil KoA transferaz ve 3-ketotiaz eksiklikleri) gibi olaylar, ağır ketoasidoz ile seyreden, hiperglisemi ve dehidratasyon ile birlikte oluşu halinde diyabetik koma ile karışabilir.

Glikojenolizis ve glukoneogenezis defektleri (früktöz 1,6 difosfataz, glikoz 6-fosfataz eksiklikleri gibi) genellikle hipoglisemik koma, hepatomegali ve laktik asidemi ile karakterizedir.

Bu hastalıklarda belirgin koma gelişmeden tabloya öncülük eden akut ataksi, açıklanamayan dehidratasyon, persistan anoreksi, kusma, kilo alamama, kardiyomyopati, kalp yetmezliği, gelişme geriliği gibi olayların varlığı çoğu kez dikkate alınmaz. Vakaların çoğu ilk birkaç atakta dahi tanımlanamaz.

Kronik Ve İlerleyici Hastalık Olarak Metabolik Hastalıklar

Metabolik hastalıklar bir organ ya da sisteme ait uzun süren ve ilerleyici bulgular şeklinde de klinik verebilir. Bu nedenle oluşan tablo sindirim sistemi hastalığı, nörolojik hastalık, kas hastalığı zannedilebilir.

Sindirim Sistemi ile ilgili semptomlar olarak persistan anoreksi, kronik kusma, kilo alamama ve osteoporoz en sık rastlanan bulgulardır. Sindirim sistemine ait bu belirti ve bulgular aslında lizinürik protein intoleransı(LPI), ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliği, organik asidemiler gibi metabolik hastalıklara bağlı gelişmişken bu klinik tablo inek sütü allerjisi, Çölyak hastalığı, pilor stenozu veya diğer intestinal problemler olarak değerlendirilebilir.

Nörolojik Sistem ile ilgili semptomlar gelişme geriliği, progresif psikomotor retardasyon, konvülsiyon, santral veya periferik sinir sistemine ait bozukluklar metabolik hastalığın bulgusu olabilir. Mevcut nörolojik hastalıklar için;

- olayı açıklayan bir neden bulunamıyorsa
- ilerleyici ise nörolojik olmayan başka bir bulgu ile birlikte ise
- bulguların ortaya çıkışı açlık ya da enfeksiyon gibi bir olay ile eş zamanlı ya da daha sonra ise
- biyokimyasal bozukluklar (düşük bikarbonat, hiperlaktik asidemi, ketonüri gibi) ile birlikte ise nedeni metabolik olabilir

Kas Bulguları

Pek çok metabolik hastalık ağır hipotoni, kas zayıflığı, azalmış kas kitlesi ile birliktedir. Geç bulgu veren üre siklusu enzim eksiklikleri, çeşitli organik asidemiler (MMA, İVA, multipl karboksilaz eksikliği, metilkrotonil glisinüri gibi) bu bulguların izlendiği hastalıklardır.

Ağır neonatal jeneralize hipotoni, non-obstrüktif kardiyomyopati ile birlikte olan ya da olmayan progresif miyopati enerji eksikliği tipinde metabolik hastalıklarda izlenir.

Bu şekilde belirti-bulgu veren, en sık rastlanan hastalıklar mitokondrial solunum zinciri hastalıkları, yağ asidi oksidasyon defektleri, müküler glikojenoliz defektleri, asit maltaz eksikliğidir.

Metabolik Hastalıklarda Spesifik Semptomlar

- Alopesi, angiokeratosis, iktiyozis, plitorti, trikoreksis nodosa gibi cilt ve cilt eklerine ait bulgular,
- Hemolitik anemi, megaloblastik anemi, pansitopeni, nötropeni, trombositopeni gibi hematolojik bulgular,
- HÜS, nefrokalsinozis, tübülointerstisiyel nefropati, renal polikistler, tübülopati, anormal idrar kokusu, anormal idrar rengi gibi nefrolojik bulgular,
- Katarakt, "cherry red spot", korneal depolanma, lens luksasyonu, keratit, mikrokornea, pitosis, eksternal oftalmopleji, retinitis pigmentosa gibi göz bulguları

- Osteoporoz, epifizlerde noktasal kalsifikasyon, artrit, eklem kontraktürü gibi iskelet bulguları
- İnterstisiyel pnömoni gibi akciğer bulguları,
- Raynaud fenomeni, tromboembolik olaylar gibi vasküler bulgular,
- Delirium, hallüsinasyon, mental konfüzyon, mental regresyon gibi psikiyatrik olaylar,
- Ataksi, diskinezi, distoni, intrakranial kalsifikasyon, periferik nöropati, self mutilasyon, senserinöral sağırılık, spastik paraparezi, karpus kallozum agenezisi gibi nörolojik olaylar,
- Siroz, hepatoselüler yetmezlik, Reye sendromu gibi karaciğer bulguları,
- Kas krampları, miyoglobüri, progresif miyopati gibi kas bulguları,
- Diyabet, psödodiyabet gibi endokrin bozukluklar,
- Konjenital malformasyon ve dismorfik sendromlar,
- Kardiomyopati gibi kardiyolojik bulgular metabolik hastalık nedeni ile gelişmiş spesifik belirti ve bulgulara örnek olarak verilebilir.

Tanı ve Tedavi

Metabolik hastalıklar çok çeşitli olduğu için bu hastalıkların tanımlanmasında klinik ve biyokimyasal tecrübe önemlidir. Metabolik hastalık düşünülen hastada tanıya yönelik çabalarla eş zamanlı olarak hastayı yaşamda tutacak tedavi girişimleri yapılırken hastanın metabolizma ünitesi olan bir hastaneye gönderilmesi için gerekli işlemler de başlatılmalıdır.

Tanıya yönelik girişimler semptomların şiddetine göre yapılır. "Metabolik tarama" olarak adlandırılan, sık izlenen metabolik hastalıkların aranmasına yönelik değerlendirme çoğu kez yetersizdir, hastanın durumuna uygun özel metabolik tetkikler gerekir. Spesifik tanıya varmak için yapılan değerlendirmelerin sonuçları beklenirken yapılacaklar da semptomların şiddetine göre düzenlenir. Aslında bazı metabolik hastalıklarda yapılabilecek olan sadece destek tedavisidir. Ancak bazı hastalıklar için tedavi şansı vardır. Genel olarak katabolizmanın en azda tutulup toksik metabolitlerin vücuttan uzaklaştırılması olan tedaviye kesin tanı konmadan da başlanabilir.

-Çok hafif semptomlarla gelen hastalarda toksik metabolitlerin kaynağı olan beslenmeyi kesmek semptomların geri dönmesi için yeterli olabilir.

-Eğer semptomlar çok hafiften biraz daha kuvvetli ise hastayı dekstroz ve elektrolitli mayi ile izlenmesi gerekir. Ancak yüksek enerji vermek gereken hastalarda periferik yoldan verilebilen konsantrasyonlardaki sıvılarla bu enerji sağlanama, santral yoldan konsantre solüsyonlar verilmelidir. Genellikle glukoz solüsyonları kullanılır. Bazı yüksek enerji gerektiren durumlarda yağ emülsiyonları da kullanılır. Yüksek glukoz infüzyonu yapıldığında kan glukoz düzeyi izlenmelidir. Eğer hiperglisemi ve glukozürinin kontrolü zorlaşırsa insülin verilebilir. İnsülin anabolizmayı indüklemekte ek bir avantaj da sağlar.

-Varsa asidoz, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, hipotermi düzeltilmeli, sepsis ve diğer komplikasyonlar yönünden hasta yakından izlenmelidir. Metabolik asidozu düzeltmek için sodyum bikarbonat verilir. Bazen çok yüksek dozda sodyum bikarbonat gerekir, bu hipernatremi yaratabilir. Bu nedenle asidoz düzeltilmeye çalışılırken sık sık elektrolit düzeyleri kontrol edilmelidir. Çok hasta ya da hızla bozulan bir hastada renal fonksiyonlar azalmış olabileceği için overhidrasyondan sakınmak gerekliliği asidozun düzeltilmesinde güçlük yaratabilir. Bu yolla düzeltilemeyen asidoz diyaliz gerektirebilir. Bazen de biriken toksik metabolitlerin vücuttan uzaklaştırılması için diyaliz gerekebilir.

-Metabolik hastalıklarda gelişen nörolojik bozuklukların şiddeti çoğu kez biriken toksik metabolitlerin konsantrasyonuna ve etkileme süresine bağlıdır. Bu nedenle toksik metabolitlerin diyaliz yöntemlerinden biri ile süratle vücuttan uzaklaştırılması gerekir. Bu yöntem asidoz ve sıvı yüklenmesi gibi olayları da düzelterektedir. Periton diyalizi çok kullanılan bir yöntemdir, ancak ekstrakorporeal kan pürifikasyonu yöntemleri ile çok daha yüksek temizleme yapıldığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz, hemofiltrasyon veya hemodiafiltrasyon yöntemlerinden hangisinin kullanılacağını çoğu kez şartlar belirler. Hemodiyaliz diğer yöntemlere göre daha iyi klerens sağlar. Toksik maddelerin rebound birikimine karşı ideal olarak diyaliz devamlı olmalıdır. Ancak elektrolit ve metabolitlerdeki hızlı değişiklik aşırı sıvı şiftine ve daha ileri komplikasyonlara yol açabilir.

-Yenidoğanda plazma amonyak düzeyinin değerlendirilmesi güçtür, normalde diğer yaşlar da $65 \text{ }^{\circ}\text{mol/Lt'}$ den az olan amonyak değeri hasta bir yenidoğanda $180 \text{ }^{\circ}\text{mol/Lt'}$ e erişebilir, $200 \text{ }^{\circ}\text{mol/Lt'}$ den yüksek değerler metabolik hastalık lehinedir, acilen değerlendirilmelidir. Hiperamonemi varsa sodyum benzoat ve sodyum fenilbütirat başlanmalıdır. Sodyum benzoat ve sodyum fenilbütirat glisin ve glutamin ile konjuge olur. Oluşan metabolitlerin ekstresyonu ile nitrojen atılımı için alternatif yol yaratılmış olur. Ancak yenidoğanda bu konjugasyonlar beklenenden azdır ve hastanın geleceği hiperamonemik komanın erken atılmasına bağlıdır. Ağır hiperamonemi yani $500 \text{ }^{\circ}\text{mol/Lt'}$ den yüksek amonyak değeri agresif tedaviye rağmen kötü gidişe yol açar. Bu durumda çoğu kez ilaç tedavisi yeterli değildir. Yüksek amonyak değeri ya da hızlı yükseliş izlenen hastalarda periton diyalizi, hemodiyaliz ya da hemofiltrasyona hemen başlanmalıdır. Kan değişimi yarasızdır, eğer diyaliz hemen mümkün olmazsa denenebilir.

-Başta organik asidemiler ve yağ asidi oksidasyon bozuklukları olmak üzere pekçok metabolik olayda karnitin eksikliği sıklıkla gelişir. Organik asidemilerde özellikle de yenidoğan döneminde karnitin konsantrasyonu düşüktür. Karnitin desteği karnitin esterlerinin ekskresyonunu artırır. Organik asidemi olduğu tahmin edilen hastada daha sonuçları bekleme aşamasında karnitin başlanmalıdır. İzovalerik asidemi de ise karnitin ile birlikte verilen glisin biriken metabolitlerin atılımını sağlar.

Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında uzun zincirli açilkarnitin biriktiği için karnitin kullanımı tartışmalıdır.

-Metabolik hastalıklarda biriken metabolitlerin doğrudan toksik etkisi ile serebral ödem ve solunum depresyonu sıklıkla gelişir. Bu nedenle ventilatör desteğine erken dönemde başlanmalı, hasta yeterince güçlü soluk alıp vermeye başlayana kadar devam edilmelidir.

-Hastanın hidrasyonunun düzeltilmesi, iyi doku perfüzyonu için inotropik ilaçlar ve kolloid infüzyonu gerekebilir.

-Pekçok metabolik hastalıkta doku katabolizması olayı alevlendirdiği için akut dönemde beslenme desteği önemlidir. Başlangıçta % 10'luk dekstroz ile destek yeterli olsa bile ilk 24 saatten sonra hala bebek beslenmiyorsa santral damar yolu açılıp daha konsantre dekstroz solüsyonları verilmelidir. Kan şekeri hafif hiperglisemik olacak şekilde infüzyona devam edilir. Hatta küçük dozlarda insülin infüzyonu ile anabolik durum yaratılmaya çalışılmalıdır. Acil dönemde uygulanacak beslenme hemen daima yetersizdir. Eğer uzun

süre bu beslenmeye devam edilirse katobolik yıkım başlar. Bu olay metabolik kontrolü zorlaştırır, malnütrisyona yol açar. İdeal olan ilk 48 saatten sonra kısıtlı olsa protein başlanması, mümkün olan en kısa sürede dengeli beslenmeye geçilmesidir. Hasta stabil olunca spesifik tanıya uygun diyet derhal başlanmalıdır. Hatta "MSU" hastalığında dallı zincirli amino asitleri içermeyen formülasyona hemen başlanması önerilir.

- Pek çok enzimin aktivitesi için vitaminleri kofaktör olarak kullanılır. Farmakolojik dozda vitamin ve prekürsörleri rezidüel enzim aktivitelerini arttırdığı için metabolik hastalıkların vitamene cevap veren formları sözkonusudur. Bu nedenle metabolik hastalık düşünüldüğünde olası tanıya göre kofaktör olabilecek vitaminler günlük gereksinimin 100 katı dozlarda yani terapötik dozlarda verilebilir. Spesifik tanıya çok çabuk ulaşılabildiği için çoğu kez empirik megavitamin tedavisine artık gereksinim pek duyulmamaktadır. Metabolik hastalıkların vitamene yanıt veren formları daha hafif seyirlidir ve nadiren yenidoğanda bulgu verir. Pridoksine bağımlı nöbetler, vitamin B12'e yanıt veren metilmalonik asidemi, biotine yanıt alınan holokarboksilaz sentetaz eksikliği yenidoğan döneminde bulgu veren, vitamene yanıt verebilen metabolik hastalıklara örnektir. Biotinidaz eksikliği de yenidoğanda nadiren bulgu verebilir.

Kalıtısal metabolik hastalıkların tedavisinde alınan yol aynı hastalıkların biyokimyasal ve moleküler temellerine ulaşmadaki ilerleme kadar olamamıştır. Toksik metabolitlerin vücuttan uzaklaşmasını sağlayan ilaç, diyaliz uygulamaları, yıkımı en azda tutan girişimler hastaların gidişini daha iyiye yöneltmektedir. Hastayı oluşacak nörolojik sekelden sakınmanın en önemli yolu erken değerlendirmedir. Eğer ilk değerlendirmeler ile kesin tanıya varılamaz ise bebeği yaşamda tutacak tüm destek verilmelidir. Bazen sonuçta hastalık olabilecek bir tanıya varılmayabilir de. Örneğin amonyak yüksekliği diyaliz gerektirecek düzeyde yüksek olan bebekte tanı "yenidoğanın geçici hiperamonemisi" olabilir. Çoğu kez hafif respiratuvar distresi olan preterm bebeklerde gelişen bu tabloda uygun tedavi ile yaşamda tutulan bebekte nörolojik etkilenme olmayacak, normal proteinli diyetle bile olay tekrarlamayacaktır.

Yoğun destekleyici tedaviye karşın hastanın kaybedildiği durumlarda kesin tanı genetik danışma ve prenatal tanı için gereklidir. Tam otopsi yapısal anomalilerin saptanabilmesi için önerilir ama metabolik hastalıkların rutin otopsi tanısı non spesifiktir. Vakaların çoğunda tabloya eşlik eden sepsis gibi tablolara uyan bulgular dışında otopside bulgu saptanmaz. Ölümden hemen önce veya sonra alınan uygun örneklerle tanıya ulaşmak dışında yol yoktur. Hatta kötü gidişin aileye söylenmesi, bebek kaybedilmeden önce biyopsi hatta nekropsi/ otopsi için izin istenmesi önerilmektedir. Bu izinler alınamasa bile tanı için gerekli örneklerin alınması çoğu kez mümkün olacaktır .

Bu örnekler;

- Guthrie kartına alınacak kan örneği,
- EDTA'lı tüpe alınacak kan örneği,
- Plazma veya serum örneği,
- Steril idrar örneği,
- Kültüre edilmek üzere cilt biyopsisi,
- Eğer mümkünse kas ve karaciğer , beyin, kalp kası doku örnekleridir.

Tercih edilen açık karaciğer biyopsisidir, ancak mümkün olmayan durumlarda iğne biyopsisi ile yetinilebilir. Karaciğer dokusu likit nitrojen ya da kuru buzda dondurulmalı, bir miktar doku elektron mikroskopu için uygun şartlarda saklanmalıdır.

Bazende kardeş öyküsü nedeni ile hasta olma olasılığı yüksek ancak henüz klinik tablo geliştirmemiş bebek söz konusudur. Bu durumda ya bebeğin hasta olup olmadığı anlaşılana kadar spesifik tedaviye başlanır, ya da kısa sürede tanıyı kanıtlayacak incelemeler tamamlanır, hasta olduğu kanıtlanırsa tedaviye başlanır. Artık teknolojik olanaklar bu vakalarda çok kısa sürede vakayı aydınlatma şansı vermektedir. Örneğin yağ asidi oksidasyon bozuklukları, organik asidemiler kord kanının ardışık kütle spektrometrisi ile (Tandem Mass) incelemesi ile tanımlanabilir.

Eğer klinik iyileşme ilk birkaç günde olmazsa bu bebeğin normal ya da normale yakın beyin fonksiyonları ile iyileşemeyeceği öngörülebilir. Bu durumda yaşam desteğinin çekilmesi konusunun aile ile tartışılması önerilmektedir. Eğer kesin tanıya varılabilmişse gelecek hakkında aileye daha açıklayıcı bilgiler verilebilir. Ancak bazen bu çok hasta bebek yaşam desteğinin sonlandırılmasına rağmen yaşayabilir. Bu tür olaylarda, ya da sık atak geçiren bebeklerde altta yatan hastalık ve var olan beyin hasarı değerlendirilerek bir sonraki atakta nasıl davranılacağına aile ile önceden tartışılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of newborn errors of metabolism in the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F205-F210.
2. Coşkun T. Doğuştan metabolizma hastalıkları . Obstetrik: Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji (Eds. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A), Ankara; Medical Network, 2001:409-428.
3. Goodman SI, Greene CL. Metabolic disorders of the newborn. Pediatr Rev 1994;15:359-365.
4. Kang ES. Clinical and laboratory approach to a neonate suspected of an inborn error of metabolism. Turk J Pediatr 1999;41:1-35.
5. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. Lancet 2000;356:583-587.
6. Leonard JV, Morris AAW. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth Acta Paediatrica 2006;95:6-14.
7. Seashore MR, Rinaldo P. Metabolic Disease of the neonate and young infant. Seminars in Perinatology 1993;17: 318-329.
8. Wraith JE. Diagnosis and management of inborn errors of metabolism - an update. Arch Dis Child 1992;67: 1231-1232.