

Çocuk Nöroloji Pratiğinde Metabolik Tetkikler

Dr. Özlem Ünal Uzun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma BD

Sunum Planı

- ▶ Giriş
- ▶ Sık kullanılan metabolik tetkikler
- ▶ Gelişimsel gecikme/Zihinsel yetersizlik
- ▶ Nöbet
- ▶ Hareket bozuklukları
- ▶ Ataksi
- ▶ Rabdomiyoliz
- ▶ Doğrulama tetkiki olarak metabolik tetkikler



NÖROLOJİK HASTALIKLAR

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR

Ensefalopati
Bilişsel sorunlar
Nöbet
Hareket bozuklukları
Ataksi
Lökodistrofi
Nöropati
Miyopati
Rabdomiyoliz
Görme ve işitme sorunları...

Kalıtsal Metabolik Hastalıklar

- ▶ Tarihsel olarak kalıtsal metabolik hastalıklar
 - ▶ Çoğunlukla otozomal resesif, ancak tüm kalıtım şekillerinde ortaya çıkabilen
 - ▶ Hücresel metabolizmanın belirli bir basamağında görev alan enzimlerin, taşıyıcı proteinlerin ya da kofaktörlerin yapısal ya da işlevsel bozukluklarına bağlı
 - ▶ Genetik geçişli heterojen bir hastalık grubu olarak tanımlanmıştır
- ▶ *Günümüzde hücresel enerji üretimi, protein modifikasyonu, membran taşıma sistemleri, hücre trafiği ve sinyal iletim süreçlerini etkileyen daha geniş bir moleküler bozukluk yelpazesini içermektedir.*
- ▶ Yenidoğan döneminden erişkin yaşa kadar çok geniş bir klinik yelpazede kendini gösterebilmektedir.
- ▶ Erken tanı ve tedavi, bu hastalıkların prognozunu belirleyen en kritik unsurlardan biridir.



-
- ▶ İçinde bulunduğumuz yüzyıl, genetik tanı ve tedavilerin ön plana çıktığı bir dönem olarak tanımlanmaktadır.
 - ▶ Kalıtsal metabolizma hastalıkları bu alanda öncü bir rol üstlenmektedir.
 - ▶ *Son yıllarda teknolojideki hızlı ilerlemeler sayesinde klinisyenler, genetik ve metabolik hastalıkların tanısında daha donanımlı hâle gelmiş, çok sayıda ileri düzey tanı yöntemine erişim sağlanmıştır.*



-
- ▶ Tanımlanmış kalıtsal metabolik hastalık sayısı 2000'e yakın
 - ▶ Tanıya yönelik çok sayıda biyokimyasal/metabolik tetkikler bulunmaktadır
 - ▶ *Hastalıklar, biyokimyasal yolaklarda ortaya çıkan genetik bozukluklar olsa da*
 - ▶ Birçoğunun tanımlanmış biyokimyasal belirteci olmasına karşın
 - ▶ Bir bölümü için henüz tanımlanmış belirteçler yoktur.
 - ▶ *Moleküler genetik alanındaki ilerlemelerle, yeni tanımlanan kalıtsal metabolik hastalıkların büyük bölümü, kompleks molekül hastalıklarıdır ve özgül biyokimyasal bulguları yoktur*
 - ▶ Metabolomiks çalışmalarının önde gelen hedeflerinden biri biyobelirteç tanımlamadır
-



-
- ▶ Testler arasından uygun olanı seçebilmek, ancak belirli düzeyde bilgi ve farkındalıkla mümkündür.
 - ▶ Tanısal yaklaşımın sistematik ve bilinçli bir şekilde yapılandırılması, klinik başarıyı doğrudan etkilemektedir.
 - ▶ *Metabolik bir hastalıktan şüphelenildiğinde*
 - ▶ Hangi test istenmelidir?
 - ▶ Tanı sürecinde nasıl bir yol izlenmelidir?
 - ▶ Hızla genetik analizlere gitmek ne kadar doğru bir yaklaşımdır?
-



► Uygun test seçimi

► Hastanın klinik bulguları

► Daha spesifik testlere rehberlik etmeye yardımcı olabilecek rutin birinci basamak laboratuvar testlerinin sonuçlarının kombinasyonu



▶ Metabolik/Biyokimyasal/Fonksiyonel Analizler

- ▶ Tanı süreci
- ▶ Tedavi izlemi
- ▶ Klinik önemi bilinmeyen genetik analizler için değerlendirme



-
- ▶ Akış şemalarının «guideline» topluma genellenebilirlik oranı, yüksek kaliteli kanıtlara dayanarak hazırlanmış kılavuzlar sonrasında yaklaşık %80
 - ▶ Sık görülen hastalıklar için akış şemalarının güvenilirliği daha yüksek
 - ▶ Nadir hastalıklar, spesifik genetik alt gruplar bu oran daha düşük
 - ▶ Kalıtsal metabolik hastalıkların tamamı nadir hastalık
 - ▶ Tanısal özgül akış şemalarının hazırlanması kolay değil



SINIFLANDIRMA

- ▶ Amino asit ve peptid metabolizması
- ▶ Karbonhidrat metabolizması
- ▶ Yağ asidi ve keton metabolizması
- ▶ Enerji metabolizması
- ▶ Pürin, pirimidin, nükleotid metabolizması
- ▶ Sterol metabolizması
- ▶ Porfirin ve hem metabolizması
- ▶ Lipid ve lipoprotein metabolizması
- ▶ Konjenital glikozilasyon ve diğer protein modifikasyon bozuklukları
- ▶ Lizozomal hastalıklar
- ▶ Peroksizomal hastalıklar
- ▶ Nörotransmitter metabolizması
- ▶ Vitamin ve protein dışı kofaktör metabolizması
- ▶ Eser element ve metal metabolizması
- ▶ Zenobiotikler
- ▶ Hücresel trafik bozuklukları...



TEMEL TETKİKLER

- ▶ Tam kan sayımı, periferik yayma
- ▶ İdrar tetkiki
- ▶ İdrarda redüktan madde, şeker kromatografisi
- ▶ Kan glikoz düzeyi
- ▶ Karaciğer ve böbrek fonksiyonları
- ▶ CK
- ▶ Ürik asit
- ▶ Lipid profili
- ▶ Keton
- ▶ Amonyak
- ▶ Kan gazı
- ▶ Homosistein
- ▶ Laktat/pirüvat



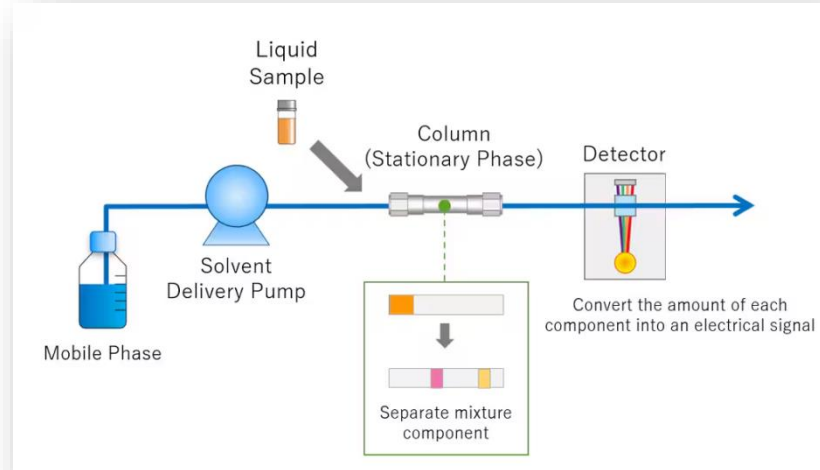
İLERİ TETKİKLER

- ▶ Serum, idrar, BOS amino asit analizi
- ▶ Ardışık kütle spektrometrisi (Tandem MS)
- ▶ İdrar organik asit analizi (GC-MS, LC-MS-MS)
- ▶ Biotinidaz aktivitesi
- ▶ Çok uzun zincirli yağ asitleri analizi
- ▶ Serum transferrin izoelektrik odaklama
- ▶ 7, 8-Dehidrokolesterol
- ▶ İdrar glikozaminoglikan, oligosakkarid analizi
- ▶ Guanidinoasetat
- ▶ Porfirinler
- ▶ Pürin, pirimidinler
- ▶ Safra asit düzeyleri, kolestanol
- ▶ Şeker ve polyoller
- ▶ İdrar, kan, BOS'ta pterinler, biyojenik aminler, nörotransmitterler
- ▶ Pipekolik asit
- ▶ Biyobelirteçler
- ▶ NMR spektrometri
- ▶ Proteomiks, metabolomiks
- ▶ Fonksiyonel analizler...

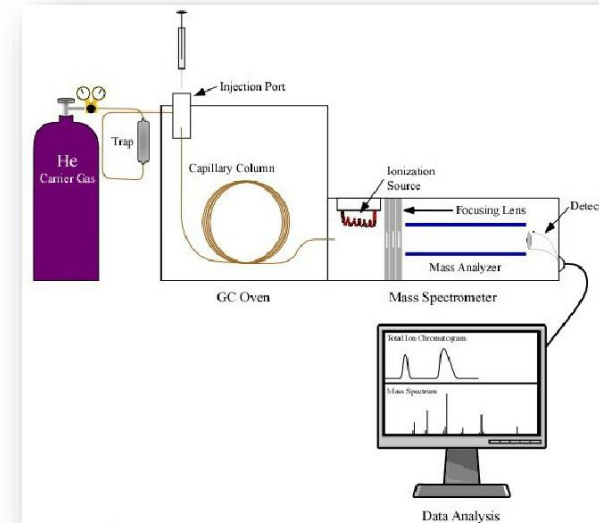


SIK KULLANILAN METABOLİK TETKİKLER

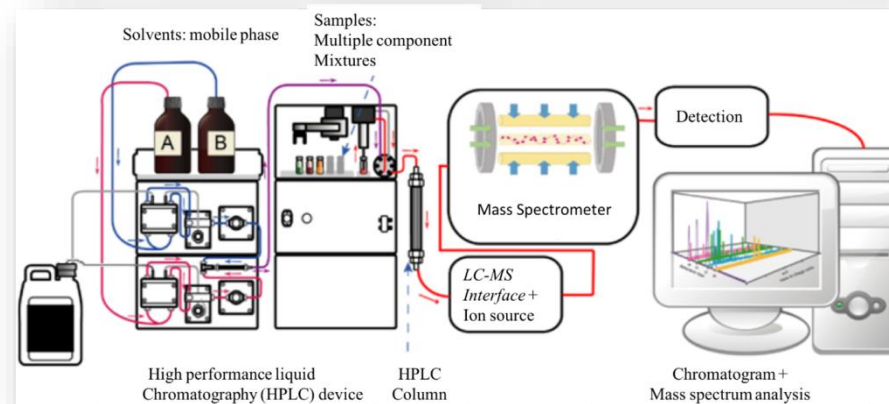
HPLC



GC-MS



LC-MS MS



Aminoasit Analizi

Amino asit analizleri, hem kalıtsal metabolik hastalıkların tanısında hem de sekonder metabolik değişikliklerin değerlendirilmesinde önemlidir.

▶ SERUM

- ▶ Fenilketonüri, MSUD, homosistinüri, kobalamin metabolizması bozuklukları, üre döngüsü bozuklukları, bazı organik asidemiler gibi aminoasit metabolizması bozukluklarının tarama ve tanısında kullanılır.
- ▶ Diyet, katabolizma durumu gibi faktörler sonuçları etkileyebilir.

▶ İDRAR

- ▶ Mitokondriyal hastalıklar, Hartnup hastalığı gibi tübülopatinin eşlik edebileceği metabolik hastalıklar ya da renal transport bozuklukları düşünüldüğünde kullanılır.
- ▶ Nefrotik sendrom gibi bazı durumlarda sekonder artışlar da görülebilir.

▶ BOS

- ▶ Açıklanamayan nöbetlerle seyreden bazı kalıtsal metabolik hastalıkların araştırılmasında kullanılır.
- ▶ Glisin (NKH), serin (serin sentez bozuklukları), sülfosistein (sülfat oksidaz eksikliği) için tanı koydurucu.
- ▶ Sabah aç karna, serum aminoasitleri ile birlikte alınması tercih edilir.



Tandem MS (Ardışık Kütle Spektrometrisi)

- ▶ Yenidoğan tarama programlarının temelini oluşturan tandem MS, bazı aminoasitler, serbest karnitin ve asilkarnitinleri ölçmeye olanak sağlar.
- ▶ Nörolojide özellikle ensefalopati, akut metabolik kriz (eşlik eden hipoglisemi, asidoz), rabdomiyoliz ataklarında, miyopati değerlendirmesinde yol göstericidir.
- ▶ Bazı organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, glutarik asidüri tip 2 gibi hastalıklarda tanı koydurucudur.
- ▶ Negatif tandem MS sonucu, tanı koydurucu olduğu hastalıkları dahi (yağ asidi oksidasyon bozuklukları, glutarik asidüri tip 2, glutarik asidüri tip 1) dışlamaz.
- ▶ Klinik şüphe devam ediyorsa ileri analizlerle tanıya gidilmelidir.



İdrar Organik Asit Analizi

- ▶ Organik asidemilerin tanısında altın standarttır.
- ▶ Özellikle akut ensefalopati, eşlik eden kusma atakları gibi durumlarda istenmelidir.
- ▶ Serebral organik asidemiler için tanı koydurucudur (GA tip 1, Canavan hastalığı).
- ▶ SSADH eksikliği için patognomonik.
- ▶ Laktik asit, pirüvik asit, 3-metilglutakonik asit gibi bazı metabolitlerin değerlendirilmesiyle mitokondriyal hastalıklar açısından da bilgi sağlar.
- ▶ Krebs döngüsü ara ürünleri mitokondriyal hastalıklara işaret edebilir.
- ▶ Artmış dikarboksilik asitler, yağ asid oksidasyon bozukluklarına işaret edebilir.
- ▶ İdrar örneği mümkünse semptomatik dönemde alınmalıdır.
- ▶ Katabolik dönemde tanı şansı daha yüksektir.



Çok Uzun Zincirli Yağ Asitleri (VLCFA) Analizi

- ▶ VLCFA analizi, peroksizom biyogenez bozukluklarının ve peroksizomal β -oksidasyonda görevli tek enzim eksikliklerine bağlı hastalıkların tanısında en yaygın kullanılan testtir.
- ▶ Bilişsel sorunlara eşlik eden hipotoni, görme, işitme sorunları, beyaz cevher lezyonlarında istenebilir.
- ▶ Peroksizomal hastalıklarda VLCFA düzeyleri belirgin şekilde artmış olarak saptanır.
- ▶ VLCFA ile birlikte dallı zincirli yağ asitleri olan fitanik ve pristanik asit düzeylerindeki artış, çeşitli peroksizomal hastalıklarda gözlenebilir.
- ▶ Eritrosit plazmalojen analizi peroksizomal hastalıkların tanısında kullanılan ek bir yöntemdir.
- ▶ Tanıda destekleyici olmakla birlikte, bazen genetik testlerle doğrulanması gerekir.



Transferrin İzoelektrik Odaklama

- ▶ Konjenital glikozilasyon bozukluklarının (CDG) taramasında kullanılan serum bazlı elektroforetik bir analiz yöntemine dayanan yarı-kantitatif testtir.
- ▶ Transferrin proteinindeki sialik asit içeriğine göre farklı izoformların ayrılmasına dayanır ve sadece N-glikozilasyon bozuklukları için tarama testidir.
- ▶ Transferrin, karaciğerde sentezlenen ve iki adet N-bağlı glikan taşıyan bir glikoproteindir.
 - ▶ CDG tip I: Glikan zincirlerinin oluşumu bozuk (karakteristik olarak disialotransferrin artışı)
 - ▶ CDG tip II: Glikan modifikasyonu bozuk (kompleks izoform patern değişikliği)
- ▶ Genel gelişimsel gecikme, serebellar atrofi, hipotoni, pıhtılaşma bozuklukları ve hepatik semptomlarla başvuran hastalarda akla gelmelidir.



Pürin Pirimidin Analizi

- ▶ Pürin ve pirimidin metabolizmasının ara ürünlerini ve son ürünlerini saptamaya yönelik biyokimyasal analizdir.
 - ▶ Pürin türevleri: Hipoksantin, ksantin, ürik asit
 - ▶ Pirimidin türevleri: Orotik asit, dihidroorotat, urasil, timin vb.
 - ▶ İleri düzey analizler ile de novo pürin biyosentez yolunun ara ürünleri AICAR, FAICAR, SAICAR değerlendirilebilir.
- ▶ İdrar (24 saatlik veya spot örnek), gerektiğinde plazma analiziyle kombine edilebilir.
- ▶ Zihinsel yetersizlik, otizm, hareket bozuklukları, davranış sorunları gibi nörolojik bulgularla giden hastalıklarda istenebilir.



Nörotransmitter Analizi

- ▶ Açıklanamayan paroksizmal hareket bozuklukları
- ▶ Gelişimsel gecikme ve dirençli epilepsi birlikteliği
- ▶ Distoni, parkinsonizm, hipokinezi, hipotonisite gibi bulgularla başvuran olgularda istenebilir

- ▶ BOS örneği, mutlaka ilk 1-2 ml atıldıktan sonra alınmalıdır.
- ▶ BOS örneği ışık ve oksijenden korunmalıdır.
- ▶ Numune steril, kapaklı polipropilen tüplere alınmalıdır.
- ▶ Hemen dondurulmalı ve -80°C 'de saklanmalıdır.
- ▶ Uzun mesafe taşınacaksa kuru buz içinde gönderilmelidir.



Biyobelirteçler

- ▶ Biyobelirteçler, tanı, izlem ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde katkı sağlar.
- ▶ Depolanma yükünü gösterir.
- ▶ Enzimin yalancı eksikliğini “pseudo-deficiency” belirlemede de yardımcı olurlar.
- ▶ Kullanımları ve tetkik edilme aralıkları açısından standart şemalar yoktur.
- ▶ Gaucher (Lyso-Gb1, kitotriozidaz), Niemann Pick tip C (oksisteroller, Lyso-SM509), mukopolisakkaridozlar (GAG analizi) biyobelirteçlerin sıklıkla istendiği hastalıklar arasındadır.



VAKA ÖRNEKLERİ



Gelişimsel Gecikme/Bilişsel Yetersizlik

- ▶ 10 yaşında kız çocuğu
- ▶ Dil gelişiminde gecikme, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, hiperaktivite
- ▶ Sağlıklı, akraba olmayan anne-babanın ilk çocuğu
- ▶ Term, prenatal özellik yok
- ▶ Doğumda hafif solunum sıkıntısı mevcut
- ▶ Hareket gelişimi normal
- ▶ Akranlarıyla sosyal etkileşimlerinde hafif zorluklar
- ▶ Baş çevresi, büyümesi yaşına uygun
- ▶ Nörolojik muayenede yalnızca ince hareket alanında hafif beceriksizlik
- ▶ Psikometrik testlerde hafif düzeyde bilişsel yetersizlik



-
- ▶ Üç farklı idrar örneğinde yapılan organik asit analizlerinde, N-asetillenmiş amino asitlere ait çok sayıda pikle karakterize edilen, ACY1 eksikliğine özgü bulgu saptanmıştır.
 - ▶ Metiyonin ve glutamat (mono- ve di-) en belirgin olmak üzere, alanin, glisin, valin, lösin, serin ve treonin N-asetile bileşikleri tanımlanmıştır.
 - ▶ Aspartoaminoasilaz 1 eksikliği ile uyumlu
 - ▶ ACY1 geninin kodlayan bölgesinin dizilenmesi sonucunda
 - ▶ ekzon 10'da yer alan c.699A>C (p.Glu233Asp) missens mutasyonu ve
 - ▶ ekzon 8'deki c.574_575insG insersiyonu açısından bileşik heterozigot olduğu belirlenmiştir.

Alessandri MG, JIMD Rep. 2014



Önde Gelen Belirtisi Zihinsel Yetersizlik/Gelişimsel Gecikme Olan Hastalıklara Örnekler

- ▶ Kreatin transporter eksikliği
- ▶ MCT8 gen mutasyonları
- ▶ Oksipital horn sendromu
- ▶ SSADH eksikliği
- ▶ L-2-Hidroksiglutarik asidüri
- ▶ Adenilosüksinat liyaz eksikliği
- ▶ MPS tip 3
- ▶ Hartnup hastalığı
- ▶ Geç başlangıçlı üre döngüsü bozuklukları
- ▶ Homosistinüri
- ▶ CDG Ia
- ▶ Non ketotik hiperglisinemi hafif formları
- ▶ Serebrotendinöz ksantomatozis...



Gelişimsel Gecikme/Bilişsel Yetersizlik için İstenebilecek Tetkikler

- ▶ Rutin biyokimyasal tetkikler
 - ▶ Kan gazı, laktat
 - ▶ Amonyak
 - ▶ Homosistein
 - ▶ Serum ve idrar aminoasitleri
 - ▶ Tandem MS ve idrar organik asitler
 - ▶ Maternal FKÜ yönünden değerlendirme
 - ▶ Pürin pirimidin analizi
 - ▶ İdrar kreatin/kreatinin oranı
-
- ▶ Çok uzun zincirli yağ asitleri (eşlik eden bulgular)
 - ▶ İdrar GAG, oligosakkarid analizi (eşlik eden bulgular)
 - ▶ BOS nörotransmitter analizi (eşlik eden bulgular)



Nöbet

- ▶ 6 yaşında erkek
- ▶ Akraba evliliği
- ▶ Term, asfiksi öyküsü yok
- ▶ 18 aylıkken ateşle tetiklenen atonik nöbetler
- ▶ Konuşma gecikmesi var
- ▶ Hareket gelişimi normal
- ▶ Hiperaktivite
- ▶ Derin tendon refleksi canlı
- ▶ Solda klonus
- ▶ Psikososyal değerlendirmede hafif düzeyde uyum davranışları bozukluğu
- ▶ IQ testi uygulanamadı

- ▶ Beyin MRG:
 - ▶ Subkortikal U lifleri ve derin beyaz cevherde bilateral T2/FLAIR sinyal artışı
 - ▶ Periventriküler beyaz cevher, internal kapsüller ve korpus kallozum korunmuş
 - ▶ Bazal ganglionlar ve serebellum dentat çekirdeklerinde anormal sinyal
- ▶ EEG:
 - ▶ Yüksek amplitüdlü jeneralize diken ve ardından yavaş dalga

-
- ▶ İdrar organik asit analizinde belirgin olarak artmış 2-OH glutarik asit
 - ▶ *L2HGDH* c.368 A > G p.(Tyr123Cys) homozigot mutasyon
 - ▶ Tanı: L2-OH glutarik asidüri
 - ▶ Levetirasetam, L-karnitin ve riboflavin tedavisi
 - ▶ Nöbet sıklığında azalma

Alsayed A, Mol Genet Metab Rep. 2024



Önde Gelen Semptomun Nöbet Olduğu Metabolik Hastalıklar

Nöbet ve ilerleyici gelişimsel gerileme		Belirgin nörodejenerasyon eşlik etmeyen	
Hızlı gerileme, miyoklonik nöbetler, spastisite	INCL, MERFF, Niemann-Pick tip C, Gaucher tip III, POLG	Otistik bulgular, hareket bozuklukları	Kreatin eksikliği, sinaptik vezikül hastalıkları, GABA ve glutamat sinyal bozuklukları, dallı zincirli aminoasit metabolizması bozuklukları (BCKDK)
Makulada kiraz kırmızısı görünümü ve miyoklonus	Siyalidozis, diğer lizozomal hastalıklar		
Spinal kas atrofisi	ASAH1 mutasyonu		
Mikrosefali, spastisite, Hareket bozuklukları	Golgipatiler, tubulinopatiler, TRAPCC ilişkili hastalıklar ve TANGO2		
		Ataksi, hareket bozuklukları	GLUT1 eksikliği
		Geç başlangıçlı piridoksin bağımlı nöbetler	Antikuitin eksikliği
		Gelişimsel gecikme, dismorfi	GPI-çapa biyosentez yolağı bozuklukları, diğer hücresel trafik bozuklukları



Metabolik Epilepsi Düşünülen Hastada İstenebilecek Tetkikler

Örnek yeri	Metabolik tetkikler
Kan	Tam kan ve biyokimya, kan gazı, laktat, amonyak, homosistein, biyotinidaz aktivitesi, bakır ve serüloplazmin, serum amino asitleri, Tandem MS, çok uzun zincirli yağ asitleri, lizozomal hastalık ön tanısı olduğunda ilgili biyobelirteçler ve enzim analizleri, konjenital glikozilasyon bozuklukları için tarama tetkikleri
İdrar	İdrar amino asitleri, idrar organik asit analizi, guanidinoasetat, sülfat testi, pürin ve pirimidin analizi, piprekolik asit, 5-alfa amino-adipik semialdehit
BOS	BOS amino asitleri, BOS glikoz/ serum glikoz oranı, nörotransmitter düzeyleri, biyojenik aminler, folat, 5-metil-tetrahidrofolat (5-MTHF), pterinler



Hareket Bozuklukları

- ▶ 23 yaşında kadın hasta
- ▶ 20 yıldır sağ üst ekstremitede belirgin, aralıklı distoni
- ▶ 2 yaşında afebril jeneralize nöbet
- ▶ 12 yaşındaki ikinci nöbet sonrası tamamen nöbetsiz
- ▶ Ataklar 3–5 dk, ayda 1–2 kez
- ▶ Menstrüasyon öncesinde artış
- ▶ 21 yaşında, atak sıklığında haftada bir şekilde artış
- ▶ Başlangıçta okskarbazepin etkili, zamanla etkisiz
- ▶ Madopar etkisiz

- ▶ Psikomotor gelişim normal
- ▶ Baş çevresi normal sınırlarda
- ▶ Temel tetkikler, serüloplazmin normal
- ▶ Beyin ve spinal MRG normal
- ▶ EEG’de bilateral frontal bölgede keskin-yavaş ve delta dalgaları



-
- ▶ BOS/kan glikoz oranı 0,43
 - ▶ Tekrarı 0,44
 - ▶ *SLC2A1* geninde heterozigot c.940G>A (p.Gly314Ser) mutasyonu (de novo)
 - ▶ Ketojenik diyet
 - ▶ 3 ay içinde istemsiz hareket ataklarında tamamen düzelme

Yu M, Front Neurol. 2021



Hareket Bozuklukları

Akut/subakut/paroksismal

- ▶ Biyotin yanıtı bazal ganglion hastalığı
- ▶ Nonketotik hiperglisinemi
- ▶ Wilson hastalığı
- ▶ GLUT1 eksikliği
- ▶ Monoamin sentez bozuklukları
- ▶ Pirüvat dehidrogenaz eksikliği

Kronik

- ▶ Wilson hastalığı
- ▶ Hipermanganezemi ve distoni
- ▶ Demir depolanması ile giden hastalıklar
- ▶ Pirüvat dehidrogenaz eksikliği
- ▶ Koenzim Q10 eksikliği
- ▶ Solunum zinciri bozuklukları
- ▶ Peroksizomal hastalıklar
- ▶ Serebral folat eksikliği
- ▶ Monoamin sentez bozuklukları
- ▶ Serebrotendinöz ksantomatozis
- ▶ Konjenital glikozilasyon bozuklukları
- ▶ Lesch Nyhan sendromu
- ▶ Gaucher hastalığı tip 1 ve 3
- ▶ Sfingolipidler
- ▶ Oligosakkaridozlar...

Hareket Bozukluğu Olan Hastada İstenebilecek Tetkikler

Örnek yeri	Metabolik tetkikler
Kan	Tam kan ve biyokimya, kan gazı, laktat, homosistein, bakır ve serüloplazmin, serum amino asitleri, Tandem MS, çok uzun zincirli yağ asitleri, lizozomal hastalık ön tanısı olduğunda ilgili biyobelirteçler ve enzim analizleri, konjenital glikozilasyon bozuklukları için tarama tetkikleri
İdrar	İdrar amino asitleri, idrar organik asit analizi, guanidinoasetat, İdrar oligosakkarit analizi
BOS	BOS amino asitleri, BOS glikoz/ serum glikoz oranı, nörotransmitter düzeyleri, biyojenik aminler, folat, 5-metil-tetrahidrofolat (5-MTHF), pterinler



Ataksi

- ▶ 18 yaşında kız hasta
- ▶ Denge bozukluğu
- ▶ 7 yaşında başlayan bilateral ayak bileği ödemi
- ▶ 10 yaşında yürüme güçlüğü, sık düşme
- ▶ 12 yaşında dizlerde şişlik
- ▶ Görme sorunları ve bilişsel gerileme
- ▶ Aşıl, kuadriseps ve patellar tendonlar üzerinde ağrısız kitleler
- ▶ Spastik paraparezi
- ▶ Derin tendon refleksleri artmış, Babinski +
- ▶ Romberg testi bir göz kapalıyken pozitif

- ▶ Göz Muayenesinde bilateral katarakt
- ▶ Beyin MRG'de dentat nükleuslarda hiperintensite
- ▶ Ayak Bileği MRG'de Aşıl tendonunda fusiform genişleme
- ▶ Aşıl tendonundan alınan biyopside kolesterol kristallerinden zengin dev hücreli inflamatuvar granulom
- ▶ *Kolestanol düzeyi çok yüksek*
- ▶ Klinik ve moleküler analiz ile serebrotendinöz ksantomatozis tanısı



Ataksi

Kronik

- ▶ Abeta/Hipobetalipoproteinemi
- ▶ Adrenomyeloneuropati
- ▶ Üre döngüsü bozuklukları
- ▶ MSUD
- ▶ Koenzim Q10 eksikliği
- ▶ Ataksi ve Vitamin E eksikliği
- ▶ Kreatin eksikliği
- ▶ Serebrotendinöz ksantomatozis
- ▶ NCL
- ▶ GLUT1 eksikliği
- ▶ Lesch Nyhan Hastalığı
- ▶ Metakromatik lökodistrofi
- ▶ Mitokondriyal hastalıklar
- ▶ Biotinidaz/Multiple karboksilaz eksikliği
- ▶ Niemann Pick hastalığı tip A/B, C
- ▶ Refsum Hastalığı
- ▶ GM2 gangliozidozis
- ▶ Wilson hastalığı

Aralıklı

- ▶ Pirüvat dehidrogenaz eksikliği
- ▶ Üre döngüsü bozuklukları
- ▶ İzovaleik asidemi
- ▶ GLUT1 eksikliği
- ▶ Hartnup hastalığı
- ▶ MSUD
- ▶ Mitokondriyal hastalıklar
- ▶ Biotinidaz/Multiple karboksilaz eksikliği

Ataksi için İstenebilecek Tetkikler

Kronik

- ▶ Serum ve idrar aminoasitleri
- ▶ Tandem MS ve idrar organik asitleri
- ▶ Çok uzun zincirli yağ asidi analizi
- ▶ Biotinidaz aktivitesi
- ▶ Lipid profili
- ▶ Ürik asit
- ▶ Laktat düzeyi
- ▶ Vitamin E
- ▶ Guanidinoasetat
- ▶ Kolestanol
- ▶ Serum glikoz/BOS glikoz
- ▶ Niemann Pick hastalığı tip A/B için enzim analizi
- ▶ NPC için LysoSM-509 ve oksisteroller
- ▶ Metakromatik lökodistrofi için enzim analizi
- ▶ GM2 gangliozidozis için enzim analizi
- ▶ NCL için enzimatik analiz
- ▶ Serum Cu, serüloplazmin
- ▶ Moleküler genetik analiz

Aralıklı

- ▶ Amonyak
- ▶ Serum ve idrar aminoasitleri
- ▶ Tandem MS ve idrar organik asitleri
- ▶ Laktat düzeyi
- ▶ Serum glikoz/BOS glikoz
- ▶ Biotinidaz aktivitesi

Rabdomiyoliz

- ▶ PN: 2. günde kız bebek
- ▶ Term, C/S, DA: 3080 g
- ▶ Anne-baba akrabalığı yok
- ▶ PN: 2. günde nedeni bilinmeyen kardeş kaybı
- ▶ Hipotonik, hipoaktif
- ▶ **CK: 60516 U/L** (N<170)
- ▶ AST: 662 U/L, ALT: 141 U/L
- ▶ Kan gazı normal, laktat yüksekliği yok

- ▶ Kraniyal MRG normal
- ▶ Batın USG normal
- ▶ Oftalmolojik muayene normal
- ▶ Ekokardiyografide ASD
- ▶ Tandem MS: Uzun zincirli asil karnitin artışı
 - ▶ C14:1: 10.16 $\mu\text{mol/L}$ (N: 0–0.33)
 - ▶ C16: 15.77 $\mu\text{mol/L}$ (N: 0–1.51)
 - ▶ C18: 3.26 $\mu\text{mol/L}$ (N: 0–0.61) vb.
- ▶ İdrar organik asit analizi: Normal



-
- ▶ Klinik ve biyokimyasal bulgularla uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğu düşünüldü.
 - ▶ VLCADD ve mitokondriyal trifonksiyonel protein eksikliği ayırıcı tanıya alındı.
 - ▶ Riboflavin, koenzim Q10, yağ oranı %15 ile sınırlı, uzun zincirli yağlardan fakir özel diyet
-
- ▶ *ACADVL* geninde bileşik heterozigot mutasyon
 - ▶ c.1377del (p.Ile460SerfsTer32)/c.1269+1G>A (IVS12+1G>A)
 - ▶ Halen iki yaşında izlemi devam ediyor.
-



Rabdomiyoliz

- ▶ Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları
 - ▶ VLCADD, LCHADD, MCADD, CPT II eksikliği, CACT eksikliği, primer karnitin eksikliği, mitokondriyal trifonksiyon protein eksikliği
- ▶ Glikojen Depo Hastalıkları
 - ▶ GSD V, GSD VII, GSD III, GSD XII
- ▶ Pürin Metabolizması Bozuklukları
 - ▶ Miyoadenilat deaminaz eksikliği
- ▶ Lizozomal Depo Hastalıkları
 - ▶ Geç başlangıçlı pompe hastalığı
- ▶ Mitokondriyal Hastalıklar
 - ▶ MELAS, MERRF, CoQ10 eksikliği, POLG, TK2
- ▶ Peroksizomal Hastalıklar
 - ▶ AMACR eksikliği



Rabdomiyoliz Ayırıcı Tanısında İstenebilecek Tetkikler

- ▶ Kan laktat düzeyi
- ▶ Tandem MS
- ▶ İdrar organik asit analizi
- ▶ Pompe hastalığı için enzim analizi
- ▶ Çok uzun zincirli yağ asidi analizi



GENETİK ANALİZİ VUS OLAN BİR VAKA

- ▶ 2 yaş kız hasta
- ▶ Term, ikiz eşi
- ▶ Yürümeye başladıktan sonra fark edilen sağ ayakta içe basma, yürüme bozukluğu
- ▶ Sağ alt ekstremitede belirgin spastisite
- ▶ Solda presentral girus lokalizasyonunda asimetrik miyelinizasyon gecikmesi
- ▶ İzlemde kısmen miyelinize
- ▶ WES sonucu *NPC1* geninde c.541G>A (p.Ala181Thr)/c.1348A>G (p.Ile450Val)
- ▶ Bileşik heterozigot mutasyon, her iki alel VUS



Lyso Panel Analizi

- ▶ Lyso-SM 1,20 nmol/L (<3,40)
- ▶ Lyso-SM509 7,50 nmol/L (1-33)
- ▶ Lyso-Sm509/Lyso-SM 6,25 (1,7-28)

Oksisteroller

- ▶ 7-Ketokolesterol 10,68 ng/mL (10,1-73,7)
- ▶ Kolesterol-Triol 23,15 ng/mL (4,4-29,8)

- Klinik bulgular uyumlu olmadığı gibi, biyobelirteçlerin de normal olması hastalık tanısından uzaklaştırdı

SONUÇ

- ▶ Her hastaya evrensel olarak uygulanabilecek sabit bir metabolik tetkik algoritması bulunmamaktadır
- ▶ Klinik şüpheyeye göre bireyselleştirilmiş yaklaşım esastır.
- ▶ Metabolik tetkikler, özellikle gelişimsel gecikme, dirençli epilepsi, hareket bozuklukları, ataksi, nörodejeneratif hastalıklar ve lökodistrofilerde tanı sürecinin vazgeçilmez bir parçasıdır.
- ▶ Klinik değerlendirme, ayrıntılı öykü alma ve fizik muayene bulguları, metabolik tetkiklerin doğru yönlendirilmesinde ve yorumlanmasında kritik rol oynar.
- ▶ Bazı metabolik testler, tanı koydurucu nitelikte olup, zamanında uygulanmaları tanılama sürecini belirgin şekilde hızlandırabilir, bu yönü ile asla ihmal edilmemelidir.
- ▶ Genetik testler, tanısal süreci tamamlayıcı niteliktedir; biyokimyasal verilerle desteklendiklerinde tanısal güvenilirliği ve klinik anlamı artar.



TEŞEKKÜR EDERİM