

Çocukluktan Erişkinliğe Metabolik Hastalık Prezentasyon Farkları

Dr.Mehmet Muhittin YALÇIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma BD

Sunu Akışı

- Çocukluk ve erişkinde metabolik hastalık prezentasyon farklarının nedenleri
- Erişkinde nispeten sık görülen bazı hastalıkların çocukluk/erişkin prezentasyon farkları

Fark Nedenleri

- Rezidüel Protein Aktivitesindeki Farklar
- Benzer rezidüel protein aktivitesinde çocuk/erişkin prezentasyon farkları

Rezidüel Protein Aktivitesindeki Farklar

- Random X inaktivasyonu
 - OTC eksikliği
 - Fabry Hastalığı
 - PDH eksikliği

Rezidüel Protein Aktivitesindeki Farklar

- Random X inaktivasyonu
- Genetik İmprinting
 - Niemann-Pick Tip A/B
 - Sitrülinemi

Rezidüel Protein Aktivitesindeki Farklar

- Random X inaktivasyonu
- Genetik İmprinting
- Somatik Mozaizm
 - OTC eksikliği
 - PDH eksikliği
 - GLUT-1 eksikliği

Rezidüel Protein Aktivitesindeki Farklar

- Random X inaktivasyonu
- Genetik İmprinting
- Somatik Mozaizm
- Kompozit Heterozigot
 - MSUD
 - Yağ asidi Oksidasyon Defekti
 - OTC eksikliği

Rezidüel Protein Aktivitesindeki Farklar

- Random X inaktivasyonu
- Genetik İmprinting
- Somatik Mozaizm
- Kompozit Heterozigot
- Mutasyonel Yük
 - Mitokondriyal DNA hastalıkları (NARP/Leigh/MELAS Sendromu)

Rezidüel Protein Aktivitesi Benzer Olanlarda

- Çevresel Faktörler
 - Uzamış açlık
 - Katabolik süreçler
 - Bazı diyet tipleri
 - İlaçlar
 - Gebelik (Hem uzamış açlık olan hiperemesis dönemi, hem de puerperumda enerji ihtiyacı artar=> öz.le üre siklus defektleri)
 - Menstruasyon sikluları
 - Toksik maddeye uzun maruziyet

Rezidüel Protein Aktivitesi Benzer Olanlarda

- Çevresel Faktörler

Rezidüel Protein Aktivitesi Benzer Olanlarda

- Çevresel Faktörler
- Metabolik yollar ve organlararası iletişim yaş aldıkça evrilir

Rezidüel Protein Aktivitesi Benzer Olanlarda

- Çevresel Faktörler
- Metabolik yollar ve organlar arası iletişim yaş aldıkça evrilir
- Kolesterol/safra asidi metabolizma defektlerinde
 - Erken Çocuklukta hepatik bulgular
 - Adolesan/genç erişkin yaşta => nörolojik semptomlar

Rezidüel Protein Aktivitesi Benzer Olanlarda

- Çevresel Faktörler
- Metabolik yollar ve organlararası iletişim yaş aldıkça evrilir
- Kolesterol/safra asidi metabolizma defektlerinde
- OAT eksikliği
 - Neonatal dönemde OAT => ornitin üretimi
 - >1 yaşta OTC => ornitin katabolizması

- Çocuklukta daha gürültülü/ bulgular daha belirgin
- Erişkinde daha silik bulgular
- Erişkinde büyüme süreci bitmiştir (büyüme/gelişme geriliği semptomu yok)
- Özellikle nörolojik gelişim tamamlandığı için nörolojik bulgular daha homojen

Beyin Enerji Metabolizması

- Glukoz , keton cisimcikleri
- Uzamış açlıkta ihtiyacın %70'i ketonlarla karşılanabilir
- Yaşlandıkça beyin glukoz uptake azalır, keton uptake sabit

Erişkin Metabolizma Kliniklerinde

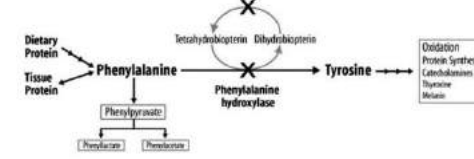
Disorder	Number	Median age	Age range	Percentage of total patients
PKU	1,274	34	16–83	20.6
Fabry	544	45	19–82	8.8
Mitochondrial – CPEO	263	59.5	18–85	4.3
Gaucher	261	48	17–90	4.2
Mitochondrial	253	49	19–84	4.1
Homocystinuria	244	35	16–84	3.9
X-ALD	237	47	16–82	3.8
GSD II	220	55	18–83	3.6
Galactosaemia	165	29	18–64	2.7
Mitochondrial – MELAS	159	42	19–71	2.6
TMAU	146	44	20–79	2.4
GSD V	145	51.5	20–80	2.3
OTC	136	33	20–79	2.2
Hypophosphataemic rickets	87	36	18–79	1.4
MSUD	69	27	16–52	1.1
GSD III	60	38	21–67	1.0
GSD Ia	59	29	20–59	1.0
Niemann-Pick C	56	35	18–59	0.9
Mitochondrial – POLG	50	50	20–67	0.8
MCAD	48	23	18–49	0.8
MMA	48	25	19–44	0.8
Niemann-Pick B	45	39	0–60	0.7
MPS I	45	33.5	18–59	0.7
CPT2 deficiency	43	36	20–77	0.7
Carnitine transporter deficiency	40	31	17–61	0.6
Mitochondrial – MERRF	36	42	22–66	0.6
Porphyria	36	53	18–82	0.6
Porphyria – acute intermittent	35	51	25–81	0.6
MPS IV	35	35	19–59	0.6
Alkaptonuria	32	52	20–86	0.5

925 erişkin yaşta tanı alan metabolik hastalık

- 317 Mitokondriyal hastalık
- 137 Fabry Hastalığı
- 45 Homosisinüri

Sirrs ve ark, JIMD Reports, 2015

Fenilketonüri



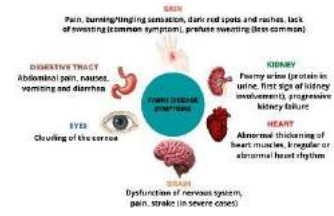
Çocuklukta

- Tanı almamış çocukta nörolojik gelişim geriliği (+)
 - Non-nörolojik bulgu=> egzematoz dermatit

Erişkinde

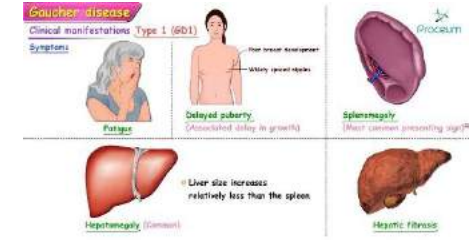
- Nadiren erişkin yaşa kadar tanı almamış hastalar (+)
 - Koruyucu faktörler? (fenilalaninin SSS'e transportunda defekt ?)
 - Öğrenme güçlüğü olan erişkin kişiler
- Hiperfenilalaninemili anne çocuğu
 - Tanı almamış anne => in utero fenilalanin maruziyeti

Fabry Hastalığı



- Tüm klinik bulgular belirginleşir
 - Proteinüri => Böbrek Yetmezliği
 - Klasik Erkeklerde 30 yaşında KBY
 - Zamanla Ventrikül hipertrofisi => Kardiyak fibrozis
 - Serebral Tutulum (prematür TIA => Vasküler demans)
- Akroparestezi şiddet ve sıklığı zaman içinde azalabilir
- Özellikle kadınlarda ve nonklasik fenotipte çok geniş spektrumda semptomlar

Gaucher Hastalığı



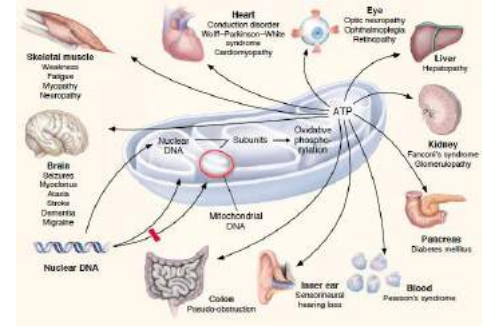
Çocukta

- Akut nöronopatik Form
 - <1 yaşta tanı
 - Progresif nörolojik bulgular
 - Ölüm

Erişkinde

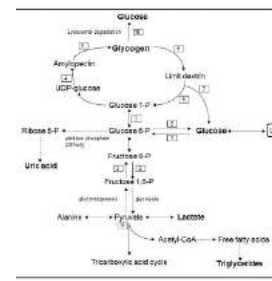
- Nonnöronopatik Form (Tip 1)
 - Oldukça heterojen semptomatoloji
- Kronik Nöronopatik Form

Mitokondriyal Hastalıklar



- Heterojen bir grup
- Aerobik metabolizmayı çok kullanan organ/sistemler çok etkilenir
 - Özellikle SSS ve kas semptomları
- Erişkin hayatta tanı alabilirler
- MELAS Send => <40 yaşta inme

Glikojen Depo Hastalıkları

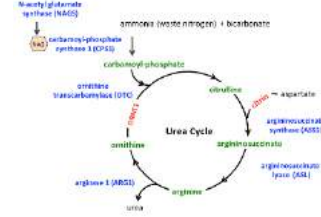


- Tip1 (von Gierke)
 - genelde çocukluk yaşta tanı alırlar
 - Nadiren erişkinde tanı => Büyük hepatik kitleler ya da steatohepatit, hiperlipidemi ile tanı
- Tip 3
 - çocukta hepatomegali, hipoglisemi
 - Erişkinde kas, iskelet tutulumları ön planda

Glikojen Depo Hastalıkları

- Tip4 (Andersen Hastalığı)=> geniş spektrumda hastalık
 - Erişkinde izole miyopati ya da nörolojik semptomlar
- Kas Tutulumu ile Seyreden GDH
 - Semptomlar çocuklukta başlar ama tanı genç erişkin yaşta olabilir
 - “second wind” fenomeni

Üre Siklus Defektleri



Çocukta

En sık dekompanseasyon sebebi

- enfeksiyonlar

Erişkinde

En sık dekompanseasyon sebepleri

- Yüksek protein alımı
- Gebelik/postpartum dönem

Alkaptonüri



Çocuklukta

- <1 yaşta tanı
- Çocukluk ve ergenlikte sessiz
- Metabolik dekompanseasyon ile tanı (+)

Erişkinde

- 20-30'lu yaşlarda sırt ağrıları
- 40'lı yaşlardan itibaren eklem ağrıları
- Okronotik pigment depozisyonu (gözde rektus kaslarının giriş noktaları ve kulakta)
- 50'li yaşlarla birlikte kardiyovasküler kapak hastalıkları

Gluterik Asidüri Tip 1

Çocukta

- Progresif makroensefalopati
- Aksiyel musküler hipotoni
- Motor gelişim geriliği

Erişkinde

- Baş ağrısı
- Vertigo
- Motor becerilerde kayıp
- Ellerde titreme


Galaktozemi

- Neonatal dönemde tanı alırlar

Prematür ovaryan yetmezlik

Nörolojik hastalık

Katarakt



birlikteliğinde
galaktozemi
düşün

Herediter Fruktoz İntoleransı

Çocuklukta

- Gelişme Geriliği
- Bulantı
- kusma

Erişkinde

- Yemeden kaçınma davranışı
- Diş çürüğünün olmaması
- Yüksek miktarda fruktoz alımı sonrası semptomlarla (fruktoz/sorbitol içeren parenteral solüsyonlar)
 - Almanya'da hastanelerde sıkça kullanılırken akut metabolik dekompanzasyon (+)
 - 65 yaşında amiodaron infüzyonu sonrası hepatik ve renal yetmezlik

Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri

Çocuklukta

- Akut hipoketotik hipoglisemi
- Kardiyomyopati, aritmi
- Miyopati, rabdomiyoliz

Erişkinde

- En sık miyopati/rabdomiyoliz (VLCAD, CPT2 eks)
- Metabolik stresör sonrası semptomlar
 - Ateş/uzamış açlık/egzersiz
 - Alkol !!(MCAD eks'de)

Akut Porfiriler

- Genç Kadınlarda
 - Menstrüel siklus ilişkili karın ağrısı atakları
 - Ovulasyon sonrası dönemde
 - >50 yaşta HCC açısından rutin ultrasonografi

Pompe Hastalığı

Çocukta

Beslenme sorunları,
solunum yolu enf, motor
gelişim sorunları

Kardiyak tutulum (+)

1 yaş öncesinde çoğu hasta
kaybedilir

Nonklasik vakalarda kas
güçsüzlüğü ön planda

Erişkinde

3. 4. dekatta semptomlar

Gövde ve proksimal kas
tutulmaları

Diyafram tutulumu (yatar
pozisyonda vital kapasite
azalır)

Genelde kalp tutulumu yok

Sonuç

- Erişkin ve çocukluk, gerek genetik gerek çevresel faktörlerin farklılıkları nedeni ile birbirlerinden farklı dönemlerdir
- Metabolik hastalıklar genellikle çocukluk çağı prezentasyonları ile öğretiliyor
- Erişkin yaş dönemde karşılaşılabileceğimiz bulguların bilinmesi daha çok hastanın tanı almasını sağlayacaktır

İlginize Teşekkür Ederim