



Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

04.10.2023 Olgu Sunumu

Dr. Hatice İvedi
Dr. Özlem Uhal Uzun



ÖYKÜ

- ▶ 1 yaş 3 ay kız hasta
- ▶ Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji'de rikets nedeniyle takip ve tedavi edilmekte iken, hepatosplenomegalisinin saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş.

ÖZGEÇMİŞ / SOYGEÇMİŞ

- ▶ Term, 3000 gr, asfiksi öyküsü yok
- ▶ **Anne-baba 1. Derece kuzen (amca çocukları)**
- ▶ G3Y3 anne. Diğer kardeşler sağlıklı.

FİZİK MUAYENE

- ▶ **VA:** 10 kg (15 p, -1 SDS)
- ▶ **Boy:** 76 cm (<3p, -2,49 SDS)
- ▶ **Baş çevresi:** 46 cm (12p, -1,17 SDS)
- ▶ Cilt rengi doğal döküntü yok
- ▶ Solunum sesleri bilateral eşit ve doğal
- ▶ Kalp sesleri ritmik, ek ses, üfürüm yok
- ▶ **KC kot altı 8 cm dalak kot altı 2 cm ele geliyor.**
- ▶ Yürüyebiliyor.
- ▶ **O-Bacak deformitesi**

LABORATUVAR

- WBC – $10,55 \times 10^3/\mu\text{L}$
- NEU – $3,6 \times 10^3/\mu\text{L}$
- HGB – $11,6\text{g/dL}$ (11-13.5)
- MCV 73,2 fL
- PLT - $167 \times 10^3/\mu\text{L}$
- PT: 12,3s (10 - 14)
- INR 1,10 (0,8 - 1,25)
- APTT 29,6 s (17,9 - 31,2)

LABORATUVAR

- Açlık Kan Şekeri (AKŞ) - 124,1 mg/dL
- AST (SGOT) - 64,9 U/L (<32)
- ALT (SGPT) - 11 U/L(<33)
- GGT - 187 U/L (6-42)
- LDH - 292 U/L (135-214)
- **ALP(Alkalen Fosfataz) - 2024 U/L**
- Bilirubin, Total - 0,87 mg/dL
- Bilirubin, Direkt - 0,49 mg/dL
- Protein, Total - 55,8 g/L
- Albumin - 37,4 g/L
- CPK - 60 U/L
- Ürea - 7,7 mg/dL
- Kreatinin - <0,15 mg/dL
- Sodyum (Na) - 135 mmol/L
- Potasyum (K) - 3,54 mmol/L
- Klor (Cl) - 105 mmol/L
- **Kalsiyum - 9,54 mg/dL**
- **Magnezyum (Mg) - 2,32 mg/dL**
- **Fosfor (P) - 2,49 mg/DL (3.8-6.5)**
- Ürik asit - 1,2 mg/dL

ÖYKÜ-Dış merkez laboratuvar

- Fosfor (P): 2,41 (3.8-6.5 mg/dL mg/dl)
- Magnezyum: 2,35 - mg/dL (>1,6 mg/dL)
- Kreatinin: 0,08 (0,16 - 0,39 mg/Dl)
- Alkalen fosfataz: 2319 (124 - 341 U/L)
- Kalsiyum (Ca): 9,37 (9 - 11 mg/dL)
- PTH: 23,7 (18,5 - 88,0 ng/L)
- 25-Hidroksi Vitamin D 9,86 - µg/L (>25 µg/L)
- 1,25-Dihidroksi Vitamin D: 9,85 (19.3-53.8 pg/ml)

ÖYKÜ-Dış merkez laboratuvar

- Kan gazı:

Ph:7.429

PCO2: 27.8 mmHg HCO3:20.3
meq/L

Laktat: 2,2 mmol/L

iCa:1,26 mmol/L

- Tübüler fosfor reabsorbsiyonu:
%83 (N: >%85, hipofosfatemik hastada >%95 olmalı)

İdrar tetkiki (T.İ.T)		Çıktı	- *
Strip	Dansite	1.024	- *
Strip	LEU	Negatif	- *
Strip	NİTRİT	Negatif	- *
Strip	BLOOD	Negatif	- *
Strip	PH	6.5	- *
Strip	PROTEİN	Negatif	- *
Strip	GLUKOZ	Negatif	- *
Strip	BİLİRUBİN	Negatif	- *
Strip	KETON	Eser	- *
Strip	UROBİLİNOJEN	Normal	- Normal
Strip	Bulanıklık	Berrak	- *
Strip	Renk	Açık Sarı	- *
Mikroskobi	Eritrosit	2	0 - 3 HPF

Not :

VAKA

**ÖN TANILARINIZ NEDİR?
NE TETKİKLER İSTEYELİM?**



LABORATUVAR

- Kan AA- Tirozin (Serum) - 454,47 $\mu\text{mol/L}$ (7,5 mg/dL) (N<2)
- Kan Süksinilaseton 7,23 $\mu\text{mol/L}$ (Normalde görülmemeli)
- AFP (Alfa-feto protein) - 74717 $\mu\text{g/L}$ (N:0-7)



LABORATUVAR

İdrar AA

İdrar Organik Asit

Test Adı	Sonuç	S.Detay	Referans D...	Birim
AMİNO ASİT (SPOT İDRAR)				
Alanin (İdrar)	5173,52		0 - 2000	µmol/gkrea
Arjinin (İdrar)	54,57		0 - 395	µmol/gkrea
Asparajin (İdrar)	2740,97		0 - 2000	µmol/gkrea
Aspartat (İdrar)	62,72		0 - 200	µmol/gkrea
Fenilalanin (İdrar)	620,78		0 - 400	µmol/gkrea
Glisin (İdrar)	32180,78		627 - 6914	µmol/gkrea
Glutamat (İdrar)	228,5		0 - 1000	µmol/gkrea
Glutamin (İdrar)	10352,12		263 - 2979	µmol/gkrea
Hidroksilizin (İdrar)	54,49		0 - 200	µmol/gkrea
Histidin (İdrar)	4155,53		0 - 3500	µmol/gkrea
İzolösin (İdrar)	265,35		0 - 250	µmol/gkrea
Lizin (İdrar)	991,27		0 - 743	µmol/gkrea
Lösin (İdrar)	635,95		0 - 300	µmol/gkrea
Metilhistidin (İdrar)	367,56		0 - 1629	µmol/gkrea
Metiyonin (İdrar)	228,03		0 - 200	µmol/gkrea
Ornitin (İdrar)	66,78		0 - 250	µmol/gkrea
Prolin (İdrar)	741,43		0 - 600	µmol/gkrea
Serin (İdrar)	6873,9		0 - 2000	µmol/gkrea
Sistatyonin (İdrar)	963,76		0 - 56	µmol/gkrea
Sistin/Kreatinin (İdrar)	93,81		0 - 600	µmol/gkrea
Sitrülin (İdrar)	100,65		0 - 250	µmol/gkrea
Taurin (İdrar)	3108,78		0 - 3255	µmol/gkrea
Tirozin (İdrar)	3905,89		0 - 1000	µmol/gkrea
Treonin (İdrar)	3071,82		0 - 1200	µmol/gkrea
Triptofan (İdrar)	621		0 - 250	µmol/gkrea
Valin (İdrar)	860,8		0 - 400	µmol/gkrea
3metilhistidin (İdrar)	23,52		0 - 500	µmol/gkrea
Hidroksiprolin (İdrar)	316,16		0 - 89	µmol/gkrea
g-Aminobutirik Asid (İdrar)	12,71		0 - 13	µmol/gkrea
Homocystine (İdrar)	3,28		0 - 10	µmol/gkrea
Ethanol Amine (İdrar)	935,3		256 - 947	µmol/gkrea
Phosphoethanolamine (İdrar)	260,88		33 - 342	µmol/gkrea
Phosphoserine (İdrar)	0,35		0 - 1	µmol/gkrea
Kreatinin (Amino Asit idrar)	13,06			

Succinylacetone-oxime	96,96	µmol/molkrea	< 5
ISOvalerylglycine		µmol/molkrea	< 4
Malic Acid	48,34	µmol/molkrea	< 100

GÖRÜNTÜLEME

EKO Çocuk Raporu

<i>Kardiyak apeks</i>	: sola doğru
<i>Viscero-atriyal situs</i>	: solitus
<i>Atriyoventriküler bağlantı</i>	: konkordan
<i>Ventriküloarteryel bağlantı</i>	: konkordan
<i>Aort-pulmoner arter ilişkisi</i>	: normaldeki gibi
<i>Pulmoner venöz dönüş</i>	: normal
<i>Sistemik venöz dönüş</i>	: normal
<i>Atriyal septum</i>	: Defekt görülmedi.
<i>Soldaki AV kapak</i>	: Mitral kapak yapısında, darlık ve yetersizlik yok.
<i>Sağdaki AV kapak</i>	: Triküspid kapak yapısında, darlık ve yetersizlik yok.
<i>Ventriküler septum</i>	: Defekt görülmedi.
<i>Sol ventrikül çıkış yolu</i>	: açık, darlık yok.
<i>Aortik kapak</i>	: triküspid, açılışı normal, darlık ve yetersizlik saptanmadı.
<i>Asendan aort</i>	: supraavüvler darlık yok, anevrizma yok.
<i>Arcus ve desendan aorta</i>	: arkus solda, arkus ve isthmus hipoplazisi ve koarktasyon yok
<i>Koroner arterler</i>	: anomali saptanmadı
<i>Sağ ventrikül çıkış yolu</i>	: açık, darlık yok
<i>Pulmoner kapak</i>	: kapak yapısı ve hareketleri normal, pulmoner akım hızı normal, yetersizlik saptanmadı.
<i>Pulmoner arter</i>	: genişliği normal, dalları confluent, periferik darlık saptanmadı
<i>Ductus arteriosus</i>	: Açıklık yok.
<i>Perikard</i>	: effüzyon ve konstriksiyon yok
<i>Endokard</i>	: fibroelastoz, vejetasyon, trombus ve kitle yok
<i>Myokard</i>	: noncompaction, kitle saptanmadı
<i>Ventrikül kontraksiyonları</i>	: EF:%70 KF:% 40
<i>Kalp boşlukları</i>	: kalp boşlukları normal genişlikte, ventriküler hipertrofi, dilatasyon, hipoplazi yok.

SAT: % 98

Sonuç: Normal sınırlarda ekokardiyografi bulguları

GÖRÜNTÜLEME

- Metafizde genişleme
- Metafizyel sınırlarda düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma



GÖRÜNTÜLEME

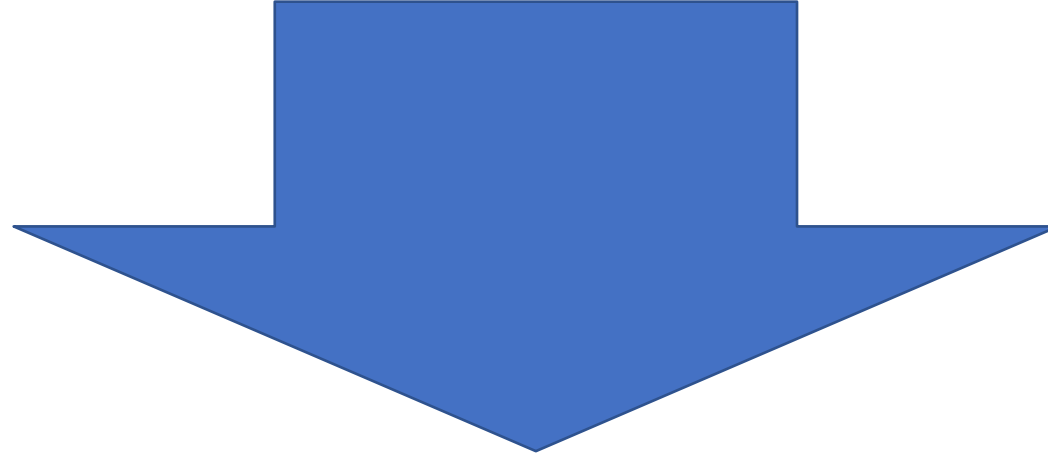
BATIN USG:

- Karaciğer boyutları 102 mm ölçülmüş olup yaşa göre hafif artmıştır**, konturları düzenlidir. **Parankim ekosu belirgin heterojen görünümde olup parankimde büyüğü segment 4A düzeyinde 20 mm çaplı hipoekoik multiple nodüler lezyonlar** izlenmektedir. Kontrastlı dinamik üst batın MR inceleme öneri
- Safra kesesi boyutları ve duvar kalınlığı normaldir. Lümen içinde patoloji izlenmedi. İntra-ekstra hepatic safra yolları normal izlenmektedir. **Dalak boyutları 97 mm ölçülmüş olup yaşa göre artmıştır**, konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojendir, solid kitle lezyon izlenmedi. Orta hat yoğun gaz nedeniyle net değerlendirilemedi. Bilateral böbrek boyutları normaldir, konturları düzenlidir. Bilateral parankim eko ve kalınlıkları normaldir. Bilateral böbreklerde taş, hidronefroz izlenmemektedir.

AYIRICI TANILAR

- Herediter Fruktoz İntoleransı
- Galaktozemi
- Sistinozis
- Fanconi-Bickel Sendromu
- Konjenital glikozilasyon defektleri
- Mitokondriyal hastalıklar

GENETİK ANALİZ



FAH geni c.1062+5G>A (IVS12+5G>A) homozigot P*

1 yaş 3 aylık kız hasta, Hepatosplenomegali, Rikets

Abdomen USG:Karaciğer boyutları 102 mm ölçülmüş olup yaşa göre hafif artmıştır, konturları düzenlidir. Parankim ekosu belirgin heterojen görünümde olup parankimde büyüğü segment 4A düzeyinde 20 mm çaplı hipoekoik multiple nodüler lezyonlar izlenmektedir.

Dalak boyutları 97 mm ölçülmüş olup yaşa göre artmıştır.

Tirozin yüksekliği, tübülopati, AFP yüksekliği

Genetik :FAH geni c.1062+5G>A (IVS12+5G>A homozigot P*

Tirozinemi Tip 1

OLGU-KLİNİK TAKİP

- Rikets nedeniyle almakta olduğu tedaviye devam ediyor. (1x1200 Ü Devit, 50 mg/kg/gün oral fosfor)
- 350 mg tirozin, 350 mg/gün FA olacak şekilde toplam 2 gr/kg protein 1100 kcal içeren beslenme planlandı.
- NTBC 2 g/kg başlandı
- Karaciğer biyopsisinde **makrodejeneratif nodül** mevcut, HCC ait bulgu yok

TİROZİN

- Tirozin diyetle alınan proteinlerden veya endojen olarak fenilalaninden sentezlenen yarı esansiyel bir aminoasittir.
- Protein sentezi için kullanıldığı gibi; **dopamin, norepinefrin, epinefrin, melanin ve tiroksin** prekürsörüdür.

TİROZİNEMİ

Kalıtsal hipertirozinemi nedenleri;

- Tirozin aminotransferaz eksikliği (Tirozinemi tip 2)
- 4-hidroksifenilpirüvat dioksijenaz (4-HPPD) (Tirozinemi tip 3)
- Fumarilasetoasetat hidrolaz(Tirozinemi tip 1) eksikliğidir.

Fenilalanin

Tirozin

1 Tirozin aminotransferaz eksikliği

4-hidroksi fenilpirüvat

2 Tirozinemi III Hawkinsin

4-hidroksifenilpirüvat dioksijenaz (4-HPPD)

Epoksid+sistein

2a Hawkinsinüri 4-hidroksi-sikloheksilasetat

Homogentisik asit

3 Alkaptonüri

Maleyilasetoasetat

4 Süksinilasetoasetat

Fumarilasetoasetat

5 Tirozinemi I

Fumarilasetoasetat hidrolaz eksikliği

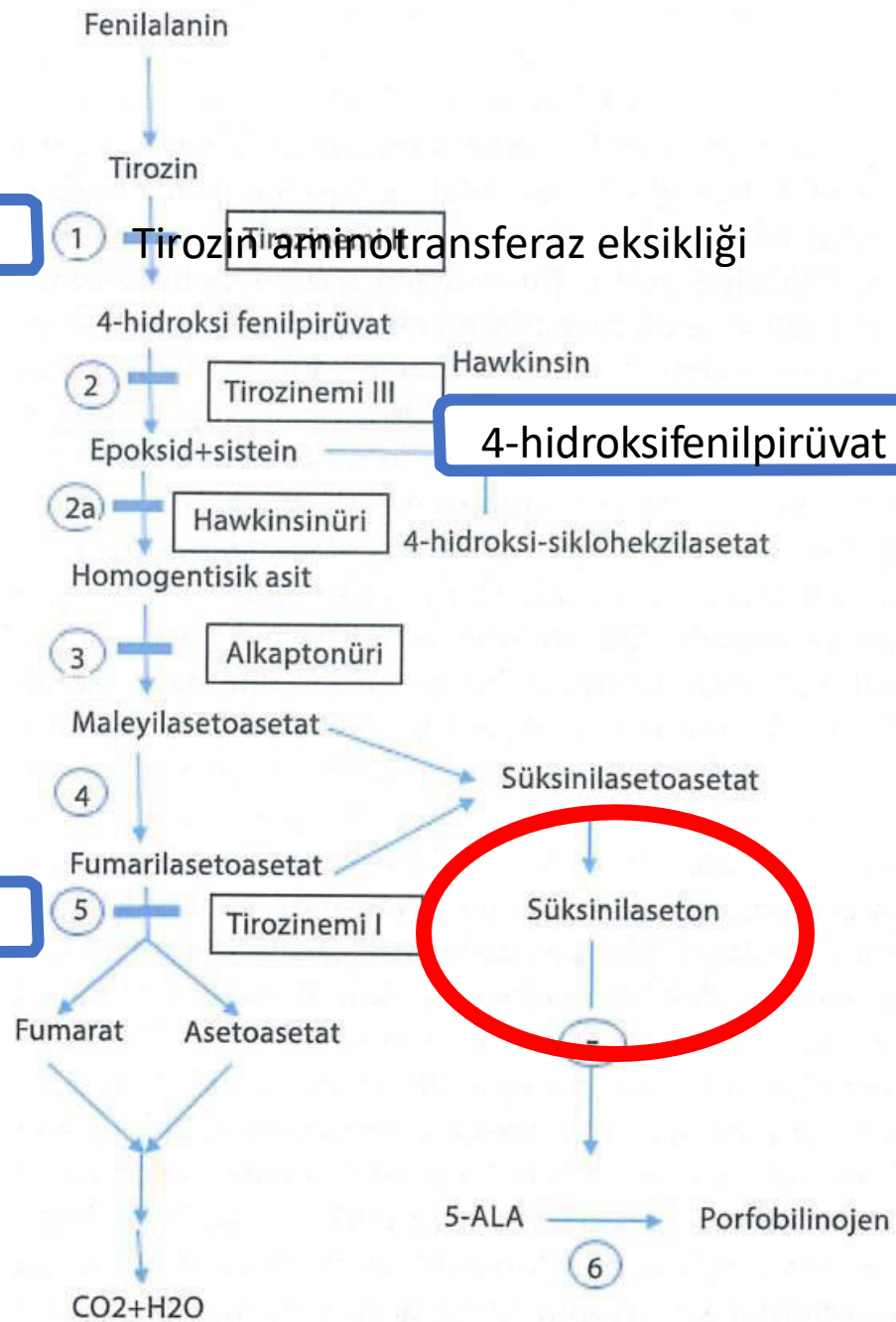
Süksinilaseton

Fumarat Asetoasetat

5-ALA Porfobilinojen

6

CO₂+H₂O



TİROZİNEMİ TİP 1

- OR geçişlidir.
- Fumarilasetoasetat hidrolaz(FAH) geni 15q23-q25' e lokalize olup 50' den fazla mutasyon bildirilmiştir.
- Panetnik bir hastalık olup dünyada 100.000 canlı doğumda bir görülür.

TİROZİNEMİ TİP 1

- Fumarilasetoasetat hidrolaz (FAH) enzim eksikliği sonucu **karaciğer, böbrek ve periferik sinirler** etkilenir.
- Organ zedelenmeleri tirozin metabolitlerine, özellikle de **süksinilasetona** bağlıdır.
- Metionin metabolitlerine (2-okso 4-metilbütirik asit) ikincil **«haşlanmış lahana kokusu»** olabilir.

TİROZİNEMİ TİP 1- KLİNİK

- Etkilenmiş bebek doğumda normal olup, klinik bulgular genellikle **iki-altı ay arasında** başlar. Ender olarak yenidoğan döneminde veya bir yaşından sonra semptomatik vakalar olabilir.
- Hastalığın başlangıcı araya giren bir enfeksiyonun tetiklediği katabolik durum sonrası **akut hepatik kriz** şeklinde olabilir.
- **Ateş, huzursuzluk, kusma, kanama, hepatomegali, sarılık, hipertransaminazemi ve hipoglisemi** sık görülür.

TİROZİNEMİ TİP 1- KLİNİK

- Hepatik krizlerin çoğunluğu kendiliğinden düzelebilir; ancak seyrek olarak karaciğer yetmezliği ve ölüme götürebilir.
- Siroz ve hepatosellüler karsinom ilerleyen yaşlarda görülebilir.
- Siroz mikro ve makronodüler şeklinde mikst tip olup değişik derecede steatoz vardır.
- Karsinom genellikle 2 yaşından sonra gelişir.

TİROZİNEMİ TİP 1- KLİNİK

- **Akut periferik nöropati epizodu**, etkilenmiş bireylerin yaklaşık yarısında ve hayatın herhangi bir döneminde genellikle enfeksiyon sonrası görülür.
- Süksinilaseton tarafından, 5-aminolevulinik hidrataz (5-ALA) enziminin inhibe edilmesi periferik nöropati nedenidir.
- Özellikle bacaklarda olan ağrı, baş ve gövdede hipertonik postür, kusma, hipertansiyon, parolitik ileus, dil ve bukkal mukozada özellikle ısırmağa bağılı hasar gelişebilir.
- Periferik sinir biyopsilerinde aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyon görülmüştür.

TİROZİNEMİ TİP 1- KLİNİK

- **Böbrek tutulumu;** daha çok proksimal böbrek tübülüs tutulumu olup normal anyon gaplı metabolik asidoz, glukozüri, hiperfosfatüri, hipofosfate mi, vitamin D bağımlı rikets ile giden renal Fanconi sendromudur.
- **Hipertrofik kardiyomyopati ve hiperinsülinizm** (pankreatik hücre hipertrofisine bağılı) bazı süt çocuklarında görülebilir.

TİROZİNEMİ TİP 1- LABORATUVAR

- Plazma tirozin düzeyi genellikle artmıştır. Ancak bu durum özgül olmayıp diyetle alıma bağlıdır.
- **Serum ve idrarda süksinilaseton artışı tirozinemi tip 1 için kesin tanı koydurucudur.**
- AFP düzeyi genellikle belirgin olarak artar.

TİROZİNEMİ TİP 1- LABORATUVAR

- Karaciğerden sentezlenen koagülasyon faktörleri azalır. Bu nedenle koagülopati beklenir.
- Hipoalbüminemi, hipoglisemi görülebilir.
- Serum transaminaz düzeyleri artar. Akut krizlerde bu artış belirgindir.
- Radyolojik olarak rikets bulguları görülebilir.

TİROZİNEMİ TİP 1- LABORATUVAR

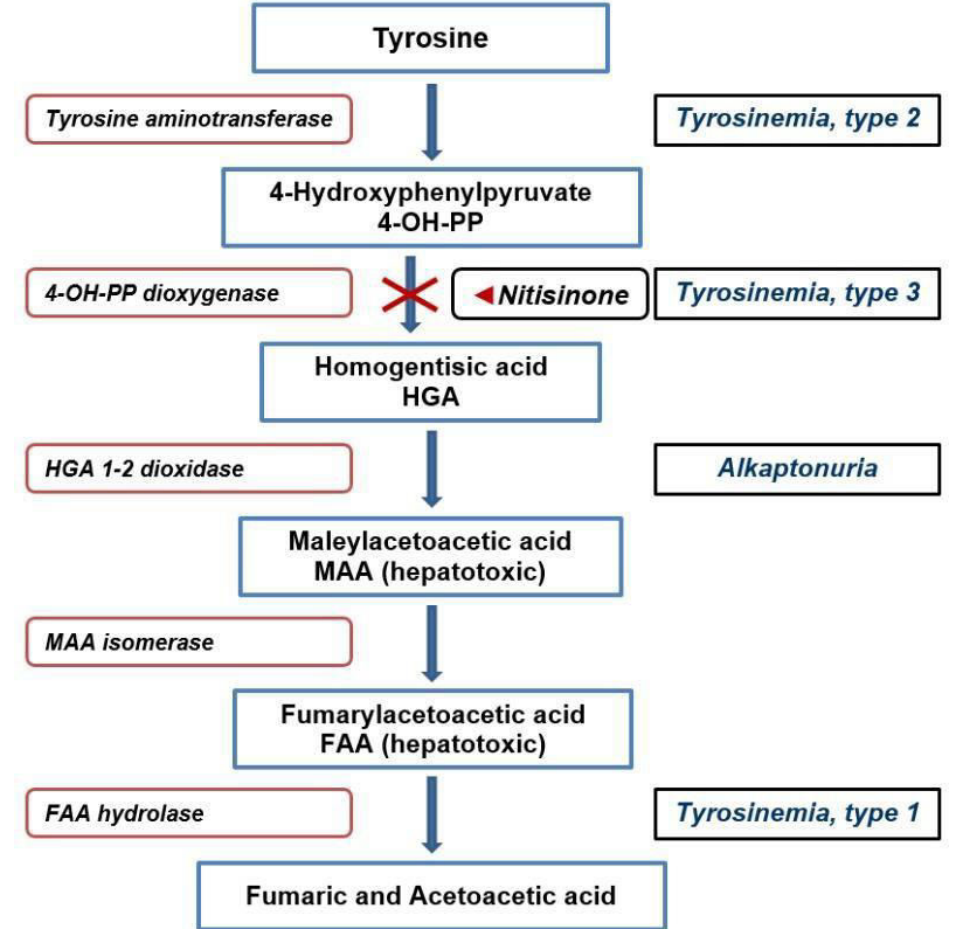
- Karaciğerin mikroskopik incelemesinde akut vakalarda lobüler kollaps, fibrozis, safra kanalikleri proliferasyonu, steatoz, dev hücre oluşumu,
- Kronik vakalarda mikro ve makronodüler siroz miks siroz ve steatoz vardır.
- Karaciğer biyopsilerinde HCC'ye rastlanılabilir.

TİROZİNEMİ TİP 1- TEDAVİ

- Fenialanin ve tirozinden kısıtlı diyet kullanılır.
- NTBC (2-nitro-4-trifluoro- metilbenzoil-1,3-sikloheksanedion) hepatosellüler kanser gelişmesini önler, çok nadir vakada transplantasyon gerekebilir.
- Oral fosfat ve vitamin D ile destek gerekebilir.

TİROZİNEMİ TİP 1- TEDAVİ

- Bir tedavi seçeneği olan **nitisinon** tirozin yıkımını 4-HPPD düzeyinde inhibe ederek süksinilaseton oluşumunu inhibe eder.
- Bu tedavi akut hepatik ve nörolojik krizleri önler.



TİROZİNEMİ TİP 1- NİTİSİNON

- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu olarak 2 mg/kg/gün, diğer hastalarda 1 mg/kg/gün önerilmektedir.
- Biyokimyasal cevap alınabilmesi için plazma NTBC düzeyi >50 $\mu\text{mol/L}$ olmalıdır.
- Kan tirozin düzeyi ise 200-400 $\mu\text{mol/L}$ (1 mg/dL yaklaşık 60 $\mu\text{mol/L}$ 'ye eşittir.) arasında olmalıdır.

TİROZİNEMİ TİP 1- TEDAVİ

- Nitisinon'un hastalık ilerlemesini durdurması ve oldukça yavaşlatmasına rağmen, tedavi öncesi oluşan karaciğer hasarı geriye dönüşümsüzdür.
- Bu nedenle hastalar mutlaka HCC ve siroz gelişimi açısından izlenmelidir.
- İzlemede AFP, ultrasonografi, gerektiğinde MR veya BT ile izlemleri 3-6 ayda bir gereklidir.
- Görüntülemede tek nodül görünümü bile altta yatan sirozu gösterir.
- Bu nodüllerin çoğu benign olmasına karşın, görüntüleme ayırıcı tanıda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle gerekirse girişimsel tekniklerden yararlanılabilir.

Tirozinemi Tip 1- Karaciğer Transplantasyonu

Indian Journal of Pediatrics (May 2022) 89(5):427–428
<https://doi.org/10.1007/s12098-022-04128-w>

EDITORIAL COMMENTARY



Liver Transplantation for Tyrosinemia Type 1 in the Developing World: Is It Really the Best We Can Offer?

Rishi Bolia¹ · Anshu Srivastava²

Received: 22 January 2022 / Accepted: 27 January 2022 / Published online: 9 March 2022
© Dr. K.C. Chaudhuri Foundation 2022

- Karaciğer transplantasyonu hepatoselüler karsinom, akut karaciğer yetmezliği, nitisinona dirençli karaciğer hastalığı düşünülen veya nitisinona ulaşamayan hastalarda yapılmalıdır.
- Karaciğer naklinin kısa vadede iyi sonuçları vardır ancak uzun vadede böbrek fonksiyon bozukluğu, metabolik sendrom, sekonder enfeksiyonlar, bilişsel ve mental bozukluklara sebep olabilir.



Teşekkürler...

