



Dallı Zincirli Aminoasidopati Sonucu Gelişen Organik Asidemiler: Ege Tıp Deneyimi

Branched-Chain Aminoacidopathies: Our Experience in Ege University Faculty of Medicine

Melis Demir Köse¹, Ebru Canda¹, Mehtap Kağnıcı¹, Yasemin Atik Altınok¹, Sema Kalkan Uçar¹, Sara Habif², Hüseyin Onay³, Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Dallı zincirli amino asitler olarak adlandırılan valin, lösin ve izölösin metabolizmasında görevli enzimlerin eksiklikleri sonucunda organik asidemi olarak adlandırılan bir grup metabolik hastalık oluşur. Bu grup hastalıklardan en sık görülenlere örnek olarak akçaağaç şurubu kokulu idrar hastalığı (MSUD), izovalerik asidüri (IVA), propiyonik asidüri, metilmalonik asidüri (MMA) verilebilir. Bu yazıda temel olarak dallı zincirli aminoasidopati sonucu gelişen organik asidürielerin klinik prezentasyonları ve başlangıç bulgularının progresyon üzerindeki etkinin kantitatif olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2005-2015 arasında MSUD, IVA, propiyonik asidüri ve MMA tanılarıyla izlenen toplam 47 hastamızın demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak dökümü yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 47 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastalarımızın 21 tanesi MMA, 17 tanesi MSUD, beş tanesi propiyonik asidüri, dört tanesi IVA tanısı almıştır. Ortalama izlem süresi 6,31±4,3 yıldır. On dokuz hastamız yenidoğan döneminde, 10 tanesi yaşamın ilk altı ayında, altı tanesi 6-12 aylık dönemde, 12 tanesi ilk bir yıldan sonra tanı almıştır. Hastalarımızın 13 tanesine diyaliz uygulanmıştır. MMA tanılı bir hastamızda kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir. Karaciğer yetmezliği gelişen MMA tanılı bir hastamıza karaciğer nakli yapılmıştır. Yirmi bir hastamızda nöromotor gelişme geriliği gözlenmiştir. İzlemede üç hastamız eks olmuştur.

Sonuç: Dallı zincirli aminoasidopatiler, hem kliniğe başvuru döneminde hem de izlem sürecinde akut bulguların görüldüğü, acil müdahaleyi gerektiren hastalıklardır. Uzun dönem prognozu belirleyen en önemli faktörler tanı yaşı ve metabolik kontrolün sağlanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, dallı zincirli aminoasidopatiler, hiperamonyemi, karaciğer nakli, nöromotor gelişme geriliği

ABSTRACT

Aim: A group of metabolic diseases defined as "organic acidemia" is caused by enzyme dysfunctions in branched-chain amino acids, namely valine, leucine and isoleucine metabolism. The most commonly seen diseases in this group are maple syrup urine disease (MSUD), isovaleric acidemia (IVA) and methyl malonic acidemia (MMA). The purpose of our study is to demonstrate the effect of clinical presentations and alterations during follow-up on progression of the disease.

Materials and Methods: We evaluated retrospectively the demographical, clinical and laboratory characteristics of the patients with MSUD, IVA, propionic aciduria and MMA who had been followed-up in Ege University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Pediatric Metabolism and Nutrition Division.

Results: A total of 47 patients who were followed-up between 2005-2015 were included in our evaluation. Twenty-one patients were diagnosed with MMA, 17 with MSUD, 5 with propionic aciduria and four with IVA. Mean follow-up period was 6.31±4.3 years. Nineteen patients were diagnosed during neonatal period, 10 in the first six months of life, 6 in the 6-12 month period and 12 after the patients first birthday. Thirteen patients underwent dialysis. Chronic renal failure was observed in one patient with MMA. One patient with MMA underwent liver transplantation due to liver failure. Twenty-one patients had neuromotor retardation. Three patients died.

Conclusion: Branched chain aminoacidopathies require integrated management of general medical care and nutrition. The acute metabolic decompensation and neurological deterioration attribute to severe sequelae. The age of diagnosis and subsequent metabolic control are the most important determinants of long-term prognosis.

Keywords: Renal failure, branched chain aminoacidopathies, hyperammonemia, liver transplantation, neuromotor retardation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Melis Demir Köse, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 505 655 85 77 E-posta: drmelisdemir@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 09.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 23.03.2016

Giriş

Lösin, izölösin ve valin, dallı zincirli amino asitler grubundandır. Katabolizmalarında görevli olan enzimlerin eksikliği sonucunda organik asidemi tablosu oluşur. Söz konusu katabolik yollar; transaminasyon, oksidatif dekarboksilasyon ve dehidrojenasyonu kapsayan pek çok basamaktan oluşmaktadır. Akçağaç şurubu kokulu idrar hastalığı (MSUD), metilmalonik asidüri (MMA), propiyonik asidüri (PA), izovalerik asidüri (IVA) bu yolaktaki enzim eksiklikleri sonucu oluşan hastalıklardır (1). MSUD; lösin, valin ve izölösinin yıkımının ikinci ve hız kısıtlayıcı basamağında görevli olan dallı zincirli alfa-ketoasid dehidrogenaz multienzim kompleksi (BCKDH) aktivitesinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Hastalıklardan BckdhA (E1- alfa subunit gen), Bckdhb (E1-beta subunit gen) ve DBT (E2 subunit gen) olmak üzere üç gen sorumlu tutulmaktadır. MSUD hem bir organik asidüri hem de bir aminoasidopati olarak düşünülebilir. Çünkü hem lösin ve diğer aminoasitler hem de dallı zincirli aminoasitlerin hidroksi ve ketoasitleri birikerek birlikte toksik etki oluştururlar (2). IVA; lösin katabolizmasında görevli olan izovaleril koenzim A (koA) dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı, PA ise izölösin ve valin yıkımının ortak yolağında görevli olan propiyonil koA karboksilaz enzim eksikliği sonucu oluşur (3). MMA patogenezi ise biraz daha farklıdır; metilmalonat yıkımında görevli enzimlerin eksiklikleri yanı sıra kofaktör olan kobalamin metabolizmasına bağlı da gelişebilen genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Klasik formu izölösin ve valin yıkımında ortak yolda bulunan ve metilmalonatın süksinil koA'ya dönüşümünü sağlayan metilmalonil koA dehidrogenaz enzim eksikliği sonucu oluşmaktadır (4). PA ve MMA temel olarak valin ve izölösin yıkımlarının bozulması ve bunun sonucu olarak organik asit ara metabolitlerinin birikiminin gerçekleşmesi nedeniyle dallı zincirli organik asidemiler (asidüriler) olarak isimlendirilmektedirler, ancak metyonin, treonin ve propiyonattan elde edilen diğer metabolitlerin de birikim, hastalık bulgularının gelişime yol açar (1) (Şekil 1).

Dallı zincirli aminoasit metabolizmasının doğumsal bozuklukları asemptomatik formdan çok ağır metabolik asidoza dek değişebilen geniş bir klinik spektruma sahiptir. MSUD, IVA, PA, MMA'nın klasik formları genellikle neonatal dönemde akut dekompanzasyon atağı ile ağır klinik bulgu verir. Ayrıca akut-dalgalı ve geç başlangıçlı tipleri de vardır (3). Acil çocuk hastalıkları ayırıcı tanısında her zaman yer alan organik asidürilerde, erken tanı ve etkin tedavi ile çok iyi prognoz elde edilirken, geç tanı veya yetersiz tedavi yüksek morbidite ve mortaliteye yol açacaktır. Bu yazıda dallı zincirli aminoasidopati sonucu gelişen organik asidürilerin klinik prezentasyonları ve başlangıç bulgularının kronik dönem komplikasyonları üzerindeki etkisinin kantitatif olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

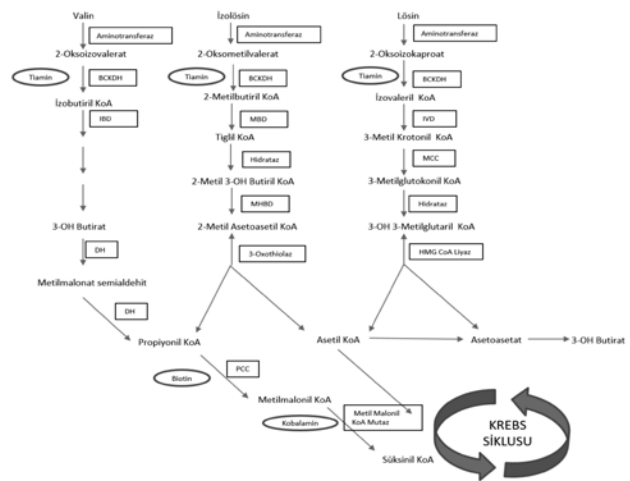
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim

Dalı'nda 2005-2015 yılları arasında tanı konulan ve izlenen 47 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik bulguları, hastalığa özgü laboratuvar sonuçları eşliğinde karşılaştırılarak izlem süreçlerindeki gelişmeler ele alındı. Tanının konduğu akut dönem laboratuvar bulgularındaki değişiklikler, büyüme ve nörolojik gelişim özellikleri, radyolojik bulgular, spesifik enzimatik ve moleküler genetik analizler ve izlemde gelişen sistem tutulumları her bir hastalık grubunda (MSUD, PA, IVA, MMA) ve genel olarak değerlendirilmeye alındı.

Yaş ortalaması 71,5±4,91 ay olan hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalaması 9,7±1,2 ay idi. Erkek/kız oranı 28/19 olarak bulundu. Hastalarımızın 19 tanesi yenidoğan döneminde, 10 tanesi yaşamın ilk altı ayında, altı tanesi 6-12 aylık iken, 12 tanesi de bir yaş sonrası tanı almıştır. Neonatal başlangıçlı hastalarımızın ortalama tanı yaşı 41,21±16,33 gün, geç başlangıçlı grupta ortalama tanı yaşı 12,39±789 ay, tanı anında hastalık yaşı ortalama 207,23±56,53 gün olarak bulunmuştur. En küçük hastamız MSUD tanısı almış olup, semptomlar yaşamın ikinci günü başlamış, tanı ise bir haftalık iken konmuştur. Hastalarımızın yalnızca dört tanesi prematür doğmuş, geriye kalan 43 hastamız ise miadında dünyaya gelmiştir. Hastalarımızın tanıları ve yaşları Tablo I'de verilmiştir.

Tüm doğumsal metabolik hastalıklarda olduğu gibi dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluklarının tanı aşamasında önemli birer ipucu olan ebeveyn akrabalığı, ailede aynı tanı bir başka birey olması ve kardeş ölüm öyküsü değerlendirildi. Tablo II'de elde edilen soygeçmiş bulguları görülmektedir.

Hastaların kliniğimizde tanı aldıkları döneme yönelik klinik ve laboratuvar bulguları ise Tablo III ve IV'de gösterilmiştir. En sık başlangıç semptomu kusma (n=31, %65,9), en sık laboratuvar bulgusu ise hiperamonyemi (n=24, %51). Beslenme bozukluğu ve emmede azalma sık görülen diğer başlangıç semptomlarıdır (n=13, %25,1).



Şekil 1. Dallı zincirli aminoasit yıkım yolağı (Zschocke & Hoffmann 2010)

BCKDH: Dallı zincirli ketoasid dehidrogenaz, DH: Dehidratat, IVD: İzovaleril koA dehidrogenaz, HMG coA Liyaz: 3-OH 3-metil glutaril koA liyaz, MBD: 2-metil butiril koA Dehidrogenaz, MHBD: Metil-OH butiril koA dehidrogenaz, MCC: Metil krotonil koA karboksilaz, PCC: Propiyonil koA karboksilaz

Sekiz hastamıza tanı aşamasında diyaliz uygulanması gerekmiştir. Diyaliz uygulama nedeni beş hastada hiperamonyemi, üç hastada ise dirençli metabolik asidoz, böbrek yetmezliği ve dirençli hiperpotasemidir.

Hastaların başlangıç klinik bulguları değerlendirildiğinde (Tablo III) ilk sırada kusma, sonrasında en sık görülen başvuru bulgularının nörolojik bulgular olduğu; tanı anında bu nörolojik bulguların santral sinir sistemi (SSS) görüntülemesine de büyük oranda yansdığı görülmektedir. Tablo V ve VI'da hastaların tanı anındaki nörolojik bulguları ile birlikte SSS görüntüleme bulguları da gösterilmektedir.

Fizik bakıda 47 hastanın 30'unda (%63,8) ağırlık, 12'sinde (%25,5) ise boy değerleri 3 persentil (3p) altındaydı. İzlemdeki büyüme değerlendirildiğinde; başlangıçta vücut ağırlığı 3p altında olan 16 hastamızın izlemde vücut ağırlıkları 3p üzerine çıkmış, 12 hastamızın vücut ağırlığı halen 3p altında seyretmekle birlikte bu hastalarımızın 10 tanesinde (başlangıçta malnütrisyonu olan 30 hastanın %33,3) tanı ve diyet tedavisine başlangıç sonrası standart deviasyonlarında azalma tespit edilmiştir.

Hastalarımızın tanınal testleri değerlendirildiğinde; 47 hastamızın tamamının tanısı spesifik metabolik analizlerle koyulmuştur. MMA tanılı 21 hastamızın 15'inde tanı anında kanda propiyonilkarnitin yüksekliği ve metilmalonik asit atılımında belirgin artış saptanmıştır. Altı hastamızda sadece idrarda metilmalonik asit atılımı saptanmıştır. MMA tanılı hastalarımızın beş tanesinde tanı genetik analizle, dört hastamızda enzimatik analizle desteklenmiştir. Üç hastamız B12 tedavisiyle metilmalonik asit atılımı ve propiyonil karnitin yüksekliği normale dönmüş ve hastalarda B12 eksikliğine bağlı metilmalonik asit atılımı olarak değerlendirilmiştir. Genetik analiz yapılan hastalarımızın mutasyon analizleri ve klinik özellikleri Tablo VII'de verilmiştir.

MMA tanılı hastalarımızdan birisine, üç yaşında karaciğer yetmezliği gelişmesi sonrası ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılmıştır.

MSUD tanısı alan hastalarımızın spesifik tanınal testleri değerlendirildiğinde 17 hastamızın tamamında tanı anında lösin yüksekliği saptanmıştır. Bu hastalarımızın dört tanesine alloizolösin yüksekliği ile tanı konmuştur. Hastalarımızın tanı anındaki ortalama lösin değeri $2,236 \pm 1,354$ mmol/L olarak saptanmıştır. Eşlik eden spesifik aminoasit olarak izolösin ve valin aminositlerinin de yüksek olduğu gözlenmiştir. Tanı anında organik asit analizi çalışılabilen hastalarda dallı zincirli ketoasit atılımının özellikle ketoizokaproik asit atılımının çok yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların tanı anındaki ortalama 3-ketoizokaproik asit atılımı $1,287 \pm 763$ mmol/mol Crea olarak saptanmıştır. MSUD tanılı hastalarımızın karnitin-açilkarnitin profilinde hastalığın kliniği ile uyumlu olarak spesifik değişiklik saptanmamıştır. Beş hastamızda tanı genetik analiz ile doğrulanmıştır.

Propiyonik asidüri tanılı hastalarımızın tamamında tanı anında propiyonil karnitin yüksekliği ve propiyonil glisin atılımı ile tanı konmuştur. Hastalarımızın iki tanesinde genetik doğrulama yapılmıştır.

IVA tanısı alan hastalarımızın spesifik tanınal testleri değerlendirildiğinde tüm hastalarımızın tanı anındaki idrar organik asitlerinde izovalerilglisin atılımı ve karnitin profilinde C5 izovalerilkarnitin yüksekliği saptandı. IVA tanılı iki hastamızda tanı genetik analiz ile doğrulandı.

Renal etkilenme açısından değerlendirme yapıldığında, MMA tanılı bir hastamızda son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanırken üç hastamızda da renal etkilenme görülmüştür. MMA tanılı iki hastamızda izlem sırasında ve MSUD tanılı bir hastamızda izlem sırasında izolösin düşüklüğüne bağlı olarak akrodermatitis dismetabolika gelişmiş; MMA tanılı hastalarımızda akrodermatitis dismetabolika zemininde, MMA atağı sırasında haşlanmış deri sendromu tablosu oluşmuştur. Kardiyomyopati PA tanılı bir hastamızda gelişmiştir. Dallı zincirli organik asidüri komplikasyonlarından birisi olan pankreatit hastalarımızın hiçbirisinde gözlenmemiştir.

Tartışma

Dallı zincirli aminoasidopatiler; klinik bulgular itibarıyla oldukça heterojen özellikler taşıyan ve halen önemli oranda mortalite ve morbiditeden sorumlu olan bir doğumsal metabolik hastalık grubudur (1). Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı tarafından izlenmekte olan dallı zincirli organik asidüri tanısı almış olan 47 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri irdelenmiştir.

Çalışmamızda klinik prezentasyonlarına göre olgularımız sınıflandırdıklarında %40,4'ü (n=19) yaşamın ilk bir ayında tanı almışlardır. Kliniğimizde neonatal başlangıçlı hastalarımızın

Tablo I. Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluğunun tiplere göre hasta sayısı ve tanı yaşları

Hastalık	Hasta sayısı	Semptomların ortalama başlangıç yaşı (ay)	Tanı yaşı (ay)
MMA	21	6,0±4,93	8±7,99
MSUD	17	4,92±2,84	5,45±1,22
PA	5	16,0±6,37	22,5±2,61
IVA	4	10,3±4,91	14,6±6,67
Toplam	47	8 ±4,33	9,7±1,21

MMA: Metilmalonik asidüri, MSUD: Akçaağaç şurubu kokulu idrar hastalığı, PA: Propiyonik asidüri, IVA: İzovalerik asidüri

Tablo II. Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluğu tanısı alan hastaların aile öyküleri

	Birinci derece kuzen evliliği	İkinci derece kuzen evliliği	Akrabalık yok	Aile öyküsü (Spesifik tanı +)	Kardeş ölüm öyküsü
Hasta sayısı (%)	27 (%54,5)	12 (%27,2)	8 (%18,3)	5 (%8,8)	9 (%20,4)

ortalama tanı yaşı $41,21 \pm 16,33$ gün, bir diğer önemli parametre olan tanı anındaki hastalık yaşı ise neonatal başlangıçlı-ağır form hastalarımız için $36,27 \pm 22,83$ gün olarak saptanmıştır. Ellaway ve ark. (5) yapmış oldukları çalışmada ise tanı yaşının ilk bir ay içinde 4-24 gün arasında değiştiği

Klinik semptom	n	Yüzde (%)
Kusma	31	65,9
Malnutrisyon	30	63,8
Nöromotor gelişme geriliği	23	48,9
Hipotoni	16	34
Beslenememe	13	25,1
Konvülsiyon	11	23,4
Asidotik solunum	7	14,1
Anormal koku	6	12,7
Sepsis tablosu	5	10,6
Bilinç bulanıklığı	5	10,6
Sarılık	2	4,2
Karaciğer yetmezliği	0	-
Deri lezyonları	0	-
Böbrek yetmezliği	0	-

Laboratuvar bulgu	n	Yüzde (%)
Hiperamonyemi	24	51
Metabolik asidoz	18	38,2
Böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik	16	34
Ketonüri	15	32,2
Hipoglisemi	9	19,1
Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik	9	19,1
Laktik asidoz	6	12,7
Hiperglisemi	3	6,3
Sitopeni	3	6,3

Nörolojik bulgu	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Nöromotor gelişme geriliği	23	48,9
Hipotoni	16	34
Konvülsiyon	10	21,2
Hipertansiyon	7	14,8
Ensefalopati	7	15,9
Spastisite	4	9,09
Distoni	3	6,81
Ataksi	2	4,5
Hiperaktivite	1	2,2

görülmektedir (6,7). Önceki yayınlarda tanı yaşı doğumdan iki yıla kadar değişmekte ve ortalama tanı yaşı olarak 2,1 ay olarak görülmekteydi (8). Son dönemde yapılan çalışmalarda özellikle de 1998 yılından sonra yapılan çalışmalara bakıldığında tanı yaşı ortalamasının yedi güne kadar düştüğü görülmektedir (9,10). Daha yeni yayınlarda tanı yaşının daha erken olmasının önemli bir nedeni olarak hekimler arasındaki farkındalığın daha yüksek olması gösterilebilir. Bizim çalışmamızda özellikle tanı anında hastalık yaşının literatür verilerinin üzerinde olmasının en önemli nedeni hastalarımızın büyük bir kısmının çevre hastanelerden refere edilerek gelmesi olarak düşünülebilir. Neonatal dönemdeki bulguların sepsis bulgularına çok benzemesi maalesef doğumsal metabolik hastalık kuşkusunun hekimler arasında daha geç oluşmasına neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde hem hekimler hem de aileler arasında farkındalığın daha az olması tanının gecikmesine önemli katkıda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %82'sinde akrabalık öyküsü mevcuttu. Bunların %57'sinde birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Dikkati çeken diğer bir bulgu ise hastalarımızın %20'sinde kardeş ölüm öyküsü, %8'inde ise ailede aynı hastalıktan bir başka birey olması idi. Bu bilgiler ışığında net olarak belirtilebilir ki aile öyküsü ve soy geçmiş özelliklerinin iyi bir şekilde belirlenmesi ve daha önce doğumsal metabolik hastalık nedeniyle çocuk kaybı olan ailelere genetik danışmanlık verilmesi büyük önem taşımaktadır. Ek olarak; maalesef genişletilmiş tarama programları olmadan özellikle dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluklarının atlanması kaçınılmaz olarak değerlendirilebilir (11,12)

Hastalarımızın tanı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hiperamonyemi ön plandadır. Bu bulgu daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu bir veridir (8-12). Dikkati çeken iki önemli bulgu, PA tanılı hastaların tamamında başvuruda hiperamonyeminin olması ve dört hastada diyaliz ihtiyacının gelişmesi; bir diğeri ise IVA tanılı hastaların hiçbirisinde hiperamonyemi görülmemiş olmasıdır. Bunun en önemli nedeni olarak MMA ve PA hastalarında bloğun proksimalinde kalarak biriken propiyonil koA'nın N-asetil glutamat sentetaz enzimini inhibe ederek ağır hiperamonyemiyle sonuçlanabilmesidir. Arbeiter ve ark. (13); MSUD, MMA, PA, IVA hastalarının %25'inde hiperamonyemi saptamıştır. Bu çalışmadaki farklılık hiperamonyemi değerlerinin bizim hastalarımızdan daha yüksek olması ve dokuz hastanın sekiz tanesine hemodiyaliz uygulanmış olmasıdır. Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluklarının sadece tanı aşamasında değil izlemi sırasında da ekstrakorporeal işlem ihtiyacı doğabilmektedir. Hastalarımızdan dört tanesinde izlem sürecinde gelişen metabolik dekompanzasyon atağı sırasında diyaliz ihtiyacı doğmuştur. Bu hastalarımızdan iki tanesi PA, iki tanesi ise MSUD olarak izlenmekteydi. Ayrıca MMA tanısıyla izlediğimiz hastalarımızdan birisinin izlemde son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olması nedeniyle düzenli olarak hemodiyaliz almaktadır. Literatürdeki bir başka çalışmada dallı zincirli organik asidüri olarak izlenen hastaların özellikle ağır-neonatal başlangıçlı olanların %40'ında izlem boyunca

en az bir kez diyaliz ihtiyacı olduğu yönündedir (13,14). Bu durum tanı anında veya izlem sırasındaki ataklar esnasında olabilir; özellikle neonatal başlangıçlı formda oranın bu kadar yüksek olmasının en önemli nedeni spesifik enzimin yokluğu veya çok düşük düzeyde olmasıdır (9,13-15). Bu hastalarda atak sırasında dallı zincirli aminoasit ve toksik metabolitlerin düzeyi tanı anındaki kadar hatta daha yüksek bile olabilmekte ve konservatif yöntemlerle bu metabolitlerin vücut sıvılarından uzaklaştırılması mümkün olamamaktadır. Neonatal başlangıçlı hastalarımızın aksine geç başlangıçlı-intemittan form olarak sınıflandırılabilen hastalarımızın hem klinik hem nörokognitif gidişatları daha iyi seyretmiştir. Bu hastalarda progresif kognitif kötüleşme olmadığı gibi atak sıklığının da çok daha az olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bağımsız bir bilgi olarak; klinik gidişatın iyi olması için tedavinin ilk 12 gün içinde başlaması gerektiğine dair yayınlar bulunmaktadır (15,16). Strauss ve ark. (16) yaptığı çalışmaya göre MSUD tanılı hastalarda mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesi için etkin tedavinin ilk 72 saat içinde başlaması gerekmektedir (17,18).

Görüntüleme bulgusu	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Serebral atrofi	13	29,5
Bazal ganglion tutulumu	11	25
Periventriküler beyaz maddede hiperintensite	8	18,1
Beyin sapı tutulumu	4	9,09
BT'de serebral ödem	3	6,3
BT: Beyin tomografisi		

Hastalarımızın tanı anındaki klinik bulguları değerlendirildiğinde kusma (%65,9; n=31) ve malnütrisyon (%63,8; n=30) en sık görülen klinik bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunu nöromotor gelişme geriliği (%48,9; n=23) izlemektedir. Bu bulgular klasik bilgilerle uyumludur (4,8-10). Nöromotor gelişme geriliği görülen hastalarımızın dört tanesinde başlangıçta ağır derecede gelişme geriliği varken diyet tedavisi ve düzenli izlem sonrası bulguları hafif derecede gelişme geriliğine gerilemiştir. Orta ve hafif derecede gelişme geriliği görülen hastalardan üç tanesinde ise izlemde gelişme geriliği tamamen düzelmiştir. Bu hastalar açısından dikkat çekici bulgulardan bir tanesi tanı anında çekilmiş olan görüntüleme tekniklerinin normal olarak saptanması ve başlangıçta nöromotor gelişme geriliği olmayıp izlemde nöromotor gelişme geriliği gelişen 15 hastanın 10 tanesinde görüntüleme tekniklerinde patolojik bulgular görülmüş olmasıdır. Bir diğer dikkati çeken bulgu ise IVA tanılı hastalarımızda nöromotor gelişme geriliği görülmemiş olmasıdır. Tüm bu verilerden, nörolojik etkilenmenin çok önemli bir bulgu olduğu, erken tanı, yakın izlem ve tedavi ile bu oranın düşürülmesinin temel olduğu anlaşılmaktadır.

Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozuklukları diyetle kontrol altına alınması beklenen hastalıklar olması nedeniyle erken tanı ve tedaviye erken başlanmasının önemi çok büyüktür. Ülkemizde halen doğumsal metabolik hastalıklara yönelik olarak genişletilmiş tarama programı uygulanmamaktadır. Yenidoğan tarama programları üzerine son yıllarda yapılan birçok araştırmada vurgulandığı gibi yenidoğan tarama programında erken tanı alan ve erken tedavi başlanan hastaların prognozunun çok daha iyi olduğu bilinmektedir (3,11,12,19,20).

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tanı yaşı	Klinik form	Ortalama MMA atılımı (mmol/mol Crea)	Klinik progresyonda özellik	Mutasyon
1	Kız	7 yaş 3 ay	13 ay	Ağır neonatal form	2290±1286	KC yetmezliği 3 yaşında KC transplantasyonu Renal tutulum-tubulopati Nöromotor gelişim normal	Homozigot A458P
2 (Hasta no 1'in kardeşi)	Kız	5 yaş 3 ay	17 gün	Ağır neonatal form	4240±2658	Renal tutulum- Tubulopati Nöromotor gelişim normal	Homozigot A458P
3	Erkek	3 yaş 8 ay	3/12 ay	Ağır neonatal form	5275±3487	Renal tutulum tubulopati Nöromotor gelişim normal	Homozigot A217Y
4	Kız	2 yaş 5 ay	7/12 ay	Ağır neonatal form	14,230±8,250	Ağır nöromotor gelişme geriliği	Homozigot P615L (de novo mutasyon)
5	Kız	1 yaş 3 ay	18 gün	Ağır neonatal form	12,670±5,289	Dirençli konvülsiyon	Homozigot Q30X (de novo mutasyon)

MMA: Metilmalonik asidüri, KC: Karaciğer

Sonuç

Klasik dallı zincirli aminoasidopati grubunda klasik formlar kadar şüphe indeksinin artması ile birlikte intermediate-geç başlangıçlı formların da tanınması oldukça önemlidir. Bu nedenle hastalığın ataklar halinde gelen ve atak arasında tamamen normal biyokimyasal parametrelerle seyredabilen doğası akıldan çıkarılmamalıdır.

Akraba evliliğinin son derece yaygın olduğu ülkemizde erken tanı ve tedavi olanaklarının sağlanabilmesi açısından genişletilmiş yenidoğan tarama programlarının geliştirilmesi son derece önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Melis Demir Köse, Sema Kalkan Uçar, Mahmut Çoker Veri Toplama veya İşleme: Melis Demir Köse, Ebru Canda, Mehtap Kağnıcı, Yasemin Atik Altınok, Analiz veya Yorumlama: Melis Demir Köse, Sema Kalkan Uçar, Sara Habif, Hüseyin Onay, Mahmut Çoker Yazan: Melis Demir Köse, Ebru Canda, Mehtap Kağnıcı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatol* 2002;7:65-74.
- Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005;135(6 Suppl):1565-70.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:383-9.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:130.
- Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health* 2002;38:511-7.
- Karam PE, Habbal MZ, Mikati MA, Zaatari GE, Cortas NK, Daher RT. Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: a twelve-year experience. *Clin Biochem* 2013;46:1787-92.
- Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:40-6.
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002;7:3-15.
- Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006;95:6-14.
- Tu W, He J, Dai F, Wang X, Li Y. Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit—a prospective cohort study. *Indian J Pediatr* 2012;79:494-500.
- Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:341-53.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50:142-62.
- Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1257-65.
- Tsai IJ, Hwu WL, Huang SC, et al. Efficacy and safety of intermittent hemodialysis in infants and young children with inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol* 2014;29:111-6.
- Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:29-40.
- Strauss KA, Wardley B, Robinson D, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab* 2010;99:333-45.
- Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:361-7.
- Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr* 2006;136(Suppl 1):243-9.
- Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62:225-30.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:881-7.