

Karaciğerde yağ nodülleri, bilateral nefromegali, rikets ve akut karaciğer yetmezliği olan beş aylık erkek hasta

Ahmet Çetinkaya¹, H. Serap Kalkanoğlu², Şafak Güçer³

¹Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma ve Beslenme Ünitesi, Ankara

³Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Beş aylık erkek hasta karında şişlik nedeniyle hastanemize başvurdu. Öykü ve epikrizinden, beş aylık erkek hastanın ilk kez üç hafta önce karnında şişlik fark edildiği, bu yakınma ile iki hafta önce götürüldüğü SSK Ankara Çocuk Hastanesi'nde yatırıldığı, hipokalsemi saptanarak 10 gün boyunca günde dört kez intravenöz kalsiyum glukonat yapıldığı, izlemde bir kez fark edilen hipoglisemisinin glikoz infüzyonu (6 mg/kg/dakika) ile düzeldiği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan hastaya vitamin K ve taze donmuş plazma tedavilerinin verildiği, idrar ve kan aminoasitlerinde tirozin ve metioninde artış saptanarak tirozinemi tip 1 düşünüldüğü, protein ve tirozinden fakir diyet başlandığı, renal ultrasonografi (USG) ile "Grade II nefropati" olarak değerlendirilerek hastanemize sevk edildiği öğrenildi.

Kuzen olan sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğu olarak, zamanında hastanede, normal spontan vajinal yol ile 3100 g doğduğu, doğar doğmaz ağlamadığı, morarması olduğu, dört saat kuvözde izlendiği, sarılığı olmadığı, ilk üç ay anne sütünün ardından iki hafta inek sütü aldığı, sonrasında formüla mama ile beslendiği, BCG (+), OPV (++) , DBT (++) aşılarının yapıldığı, 3.5 aylık iken akciğer infeksiyonu nedeniyle antibiyotik tedavisi aldığı, gelişiminin yaşı ile uyumlu olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 36.5°C (koltuk altı), nabız 136/dakika (ritmik), solunum sayısı 40/dakika, kan basıncı 95/nabız mmHg olarak saptandı. Vücut ağırlığı: 5800 g (3-10 p), boy: 65 cm (25-50 p), baş çevresi 42 cm (10-25 p), baya göre vücut ağırlığı %83'ünde. Genel durumu orta, halsiz, soluk görünümde, bilinci açık, ön fontanel 1 x 1 cm normal bombelikte, kalpte I-II°/IV° sistolik üfürüm var, karaciğer orta klaviküler çizgide nodüler yapıda 2 cm ele geliyor, dalak kosta altında 1 cm ele geliyor, raşitik rosarileri mevcut.

Laboratuvar değerleri

Tam kan sayımı: Hemogloblin: 6.3 g/dL, Beyaz küre: 10.600/mm³, Hematokrit: %18.6, Ortalama eritrosit hacmi: 99 fl, RDW: %17.1, Trombosit: 41.000/mm³, KK: 1.88 x 10⁶/mm³.

Periferik yayma: %24 polimorfonükleer lökosit, %51 lenfosit, %23 monosit, toksik granülasyon var, trombositler 5-6'lı kümeli, eritrosit morfolojisi: Sferosit, polikromazi, akantosit var.

Retikülosit: %2.4.

Sedimentasyon: 17 mm/saat.

İdrar incelemesi: pH: 5, Dansite: 1020, Protein: Negatif, Glikoz: Negatif, Keton: Negatif, Bilirubin: Negatif, Mikroskopide: Bol lökosit, 1-2 lipid silendir, ince granüllü silendirler.

Kan biyokimyası: BUN: 3 mg/dL, Kreatinin: 0.17 mg/dL, Na: 137 mEq/L, K: 2.23/4.49 mEq/L, Cl: 88/110 mEq/L, Glikoz: 81 mg/dL, Ürik asit: 6.21/3.12 mg/dL, Ca: 9 mg/dL, P: 1.6/4.1 mg/dL, Total bilirubin: 4.12 mg/dL, Direkt bilirubin: 1.52 mg/dL, Total protein: 5.6 g/dL, Albumin: 3.2 g/dL, AST: 90 IU/L, ALT: 54 IU/L, ALP: 5604/2232 IU/L, LDH: 1025 IU/L, GGT: 40.5 IU/L.

Akciğer grafisi: Normal.

Sol el bilek grafisi: Radius distal metafizde genişleme, fırçalaşma, hafif sklerotik bant görünümü var.

Abdominal USG: Karaciğer kontürleri küntleşmiş olup, yer yer minimal düzensizlik göstermektedir. Sol lob medialde homojen izoekoik düzgün kontürlü sol portal ven dalında yaylanmaya neden olan 27 mm çapında ve sağ lob anterior segmentte yaklaşık 1 cm çapında sınırları belirsiz heterojen lezyonlar izlenmiştir. Her iki böbrek boyut ve ekojenitelerinde artış. Perihepatik minimal sıvı.

Abdominal USG: Karaciğerde yağdan zengin nodüller, bilateral böbreklerde büyüme.

Abdominal manyetik rezonans (MR): Karaciğerde yağ içeriği zengin olan benign natürde multipl nodüler lezyonlar, bilateral nefromegali.

İdrar kültürü: Bakteri üremedi.

Kan kültürü: Bakteri üremedi.

Arteriyel kan gazı: pH: 7.48, HCO₃: 22.3 mmol/L, PaCO₂: 30.5 mmHg, PaO₂: 77 mmHg, SaO₂: %96.3

Ter testi: 8 mEq/L

Alfa fetoprotein: 15592.7 (< 65) ng/mL

Alfa-1 antitripsin: 99.30 (90-120) mg/dL

İntakt PTH: 359.4 (10-65) pg/mL

25-OH Vit D: 4.6 (7.6-75) ng/mL (eş zamanlı Ca: 8.4 mg/dL, P: 2.6 mg/dL, ALP: 5132 IU/L)

Kemik spesifik ALP: 142.1(15-40) U/L

Demir bağlama (UIBC): 74 mg/dL, Demir: 122 µg/dL, TICB: 196.00 µg/mL

Ferritin: 169 ng/mL, *Folik asit:* 6.0 ng/mL (3-17), *Vitamin B₁₂:* > 1200 pg/mL (160-800)

Hepatit belirleyicileri: Antisitomegalovirüs (anti-CMV) IgM: Sınırdan, IgG: > 250 AU/mL, CMV virüs yükü: Negatif,

İdrarda CMV inklüzyon cisimciği: Negatif (üç kez) [an-nede anti-CMV IgM: Negatif, IgG: > 250 (0-15) AU/mL]

Herpes simpleks virüs (HSV) Tip 1 IgM: Negatif, IgG: Negatif, HSV Tip 2 IgM: Negatif, IgG: Pozitif

Antirubella IgM: Negatif, IgG: 45.2 (0-10) IU/mL

Antihepatit A virüsü (anti-HAV) IgM: Negatif, IgG: Pozitif

Karaciğerde yağ nodülleri, bilateral nefromegali, rikets ve akut karaciğer yetmezliği olan beş aylık erkek hasta

HBsAg: Negatif, *Anti-HBs:* 283.3 IU/mL, *HBeAg:* Negatif, *Anti-HBe:* Negatif,

Anti-HBc IgM: Negatif, *Anti-HBc total:* Pozitif

Antihepatit C virüsü (anti-HCV): Negatif

Kantitatif immünglobulinler: IgA: 150 mg/dL (13.5-72), IgG: 1510 mg/dL (294-1165), IgM: 267 mg/dL (33-154)

Vitamin A düzeyi: 14.8 µg/dL (30-60)

Dissemine intravasküler koagülopati (DİK) paneli: Protrombin zamanı aktivitesi: %28 (70-120), Protrombin zamanı: 30.5 saniye (11-15), PTINR: 3.18 (0.75-1.50), APTT: 49.6 saniye (25-40), Fibrinojen: 137 mg/dL (144-430), Trombin zamanı: 21.1 saniye (15-22), AT-3 aktivitesi: %29 (80-120),

D-dimer 3: 1.46 µg/mL (0-0.5)

Spot idrarda VMA: Negatif

Yirmidört saatlik idrarda tübüler fosfor reabsorpsiyonu: %91.7 (normal), GFR: 141 mL/dakika/1.73 m² (N: 41-103 ortalama 77 mL/dakika/1.73 m²-bir-altı ay için)

Kemik iliği aspirasyonu: Selüler kemik iliği, depo hücreleri görülmedi, megakaryosit görüldü, megaloblastik değişimler var, %6 miyelosit, %49 normoblast, %13 metamiyelosit, %2 promiyelosit, %5 çomak, %8 parçalı, %17 lenfosit.

Direkt "coombs": Negatif/mikroskopik pozitif/negatif, *İndirekt "coombs":* Negatif.

Subgruplar (Kell-Duffy-Kidd): Negatif

Hemoglobin elektroforezi: HbF: %11.6, HbA₂: %2.8, HbA: %78.7

Anne: HbF: %0.8, HbA₂: %2.4, HbA: %87.8

Baba: HbF: %0.1, HbA₂: %2.4, HbA: %88.0

Ekokardiyografi (EKO): Patent foramen ovale dışında normal EKO bulguları

Kemik iliği sitogenetik analizi: 46XY/ 47XXY.

İKAA: Serum ve idrarda tirozin ve metioninde artış

Serum: Normal/idrar: Normal

Serum: Bütün aminoasitlerde artış

İdrar: Jeneralize aminoasidüri

Serum tirozin düzeyi: 18 mg/dL (< 3)

Serum fenilalanin düzeyi: 6.59 mg/dL (< 3)

İdrarda şeker kromatografisi: Küçük fruktoz lekesi izlendi.

Tandem mass spektroskopisi: Metionin (450 µmol/L, normali 6-58.80) ve tirozin (470 µmol/L, normali 32-275) olarak bulunmuştur. Açıl karnitin ve serbest karnitin analizinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır.

İdrar organik asit değerlendirmesi: Süksinil aseton ve N-asetil tirozin atılımı izlenmemiştir.

Standardın iki katı kadar N-asetil tirozin atılımı dışında anormal organik asit ve süksinil aseton atılımı izlenmemiştir.

Cilt fibroblast kültüründe enzim aktivitesi: Hücreler infekte olduğu için çalışamadığı öğrenildi (UMC Utrecht-Hollanda).

KLİNİK İZLEM

Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi araştırılmak üzere yatırılan hastanın almakta olduğu tirozinden kısıtlı diyeti kesilerek yaşına uygun diyet başlandı. Kanama diyatezine yönelik K vitamini ve taze donmuş plazma infüzyonu verildi. Rikets tanısıyla aktif vitamin D başlandı. Yatışının dokuzuncu gününde fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyetle geçildi. Trombosit süspansiyonu altında tirozinemi tip 1 tanısına yönelik cilt fibroblast kültüründe fumarilasetoasetat hidrolaz enzim tayini için cilt biyopsisi yapıldı. Yapılması planlanan karaciğer biyopsisi taze donmuş plazma infüzyonuna rağmen, kanama diyatezi düzelmediği için yapılamadı. Yatışının 12. gününde solunum sıkıntısı ve siyonuzu gelişen hastanın nazofarenks aspirasyon materyalinde taze ve pıhtılaşmış kan gelmesi ve oksijen saturasyonunda düşme nedeniyle entübe edildi. Yatışının 13. gününde mekanik ventilatörde izlenen hasta kardiyopulmoner arrest oldu, resüsitasyona yanıt vermedi, eksitus oldu.

Klinikte hastayı izleyen Dr. Ahmet Çetinkaya

Hastamızın yatışındaki fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile akut karaciğer yetmezliği düşünüldü. Karaciğer yetmezliği, hepatositlerin nekrozu veya ciddi fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen klinik sendromdur. Karaciğerin sentetik, detoksifikasyon ve ekskresyon fonksiyonları bozulur. Akut karaciğer yetmezliği etyolojisi hastanın yaşına göre değişir (Tablo 1). Yenidoğan ve süt çocuğu döneminde daha çok infeksiyöz, metabolik nedenler ve neonatal hemokromatozis ile karşılaşılır, daha büyük çocuklarda ise viral ve toksik nedenler ön plandadır [1,2]. Hastamızın kültür ve seroloji sonuçları ile infeksiyon, kemik iliği aspirasyonu ile de malignansi veya ailevi hemofagositoz lehine bulgu saptanmadı. Karaciğer yetmezliği yapan nedenlerden ağırlıklı olarak metabolik

nedenler düşünüldü (Tablo 2) [3]. Hastamızda saptanan serum tirozin yüksekliği karaciğer yetmezliğine sekonder, beslenme sonrası, tirozinemi tip 1, tip 2, tip 3, yenidoğanın geçici hipertirozinemisi, Hawkinsinüri'de görülebilir [4,5]. Hastamızda diğer bir laboratuvar bulgusu olan alfa fetoprotein yüksekliği; ataksi-talenjektazi, germ hücreli tümörler, karaciğer tümörleri, benign karaciğer hastalıklarında (tirozinemi, neonatal hemokromatozis, mitokondriyal hepatopatiler, iyileşmekte olan viral hepatitler) görülebilir (Tablo 3) [6,7]. Hastamızda diğer bir bulgu olarak karaciğerde yağ içeriği zengin benign nodüller ve bilateral nefromegali saptandı (Resim 1). Karaciğerde yağ metamorfozisi daha çok galaktozemi, fruktoz intoleransı, tirozinemi tip 1 ve diğer metabolik hastalıklarda görülür [8]. Hastamızda olduğu gibi

Tablo 2. Karaciğer yetmezliği metabolik nedenleri

1. Aminoasit metabolizması bozuklukları

- Tirozin
Hereditör tirozinemi tip 1-2
- Üre siklus defektleri
Karbamil fosfat sentetaz eksikliği
Ornitin transkarbamilaz eksikliği
Sitrülinemi
Argininemi
N-asetilglutamat sentetaz eksikliği

2. Lipid metabolizması bozuklukları

- Wolman hastalığı
Gaucher hastalığı
Niemann-Pick Tip C

3. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları

- Galaktozemi
Hereditör fruktoz intoleransı
Konjenital glikozilasyon defekti
Glikojen depo hastalığı

4. Safra asiti metabolizması bozuklukları

5. Metal metabolizması bozuklukları

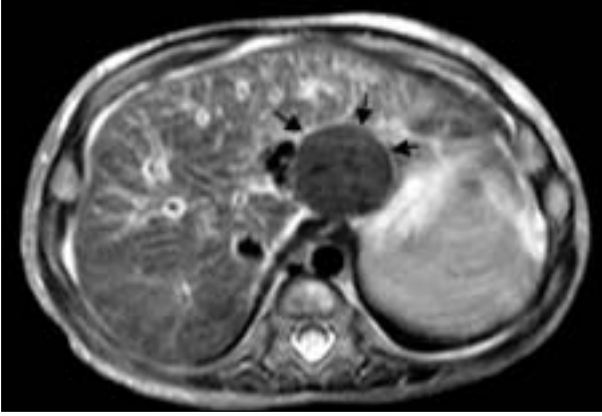
- Wilson hastalığı
Hindistan çocukluk çağı sirozu
Neonatal hemokromatozis

Tablo 1. Karaciğer yetmezliği etyolojisi

- İnfeksiyöz
- Toksik
- İskemik
- Metabolik
- Malignansiler
- Diğer (mitokondriyal hastalıklar, alfa-1 antitripsin eksikliği...)

Tablo 3. Karaciğer malignansileri

Primer tümörler	Metastatik tümörler
Hepatoblastom	Lenfoma
Hepatoselüler karsinom	Lösemi
Hemanjiyom	Histiyositozis
Hemanjiyoendotelyoma	Nöroblastoma
	Wilms tümörü



Resim 1. Karaciğer MR'de yağ içeriği zengin olan benign natürde büyük bir nodülün görünümü (ok).

transaminazlarda hafif veya orta dereceli artışa rağmen belirgin koagülopati daha çok tirozinemi, galaktozemi (transaminazlar belirgin yükselebilir), mitokondriyal hepatopatiler de görülür [9-11]. Öyküde akraba evliliği; karaciğer yetmezliği, rikets, serum alfa fetoprotein, tirozin, metionin yüksekliği; karaciğerde nodüller; her iki böbrek boyutlarında artış olması nedeniyle ön planda herediter tirozinemi tip 1 düşünüldü [12]. İdrarda süksinil aseton atılımı tespiti tirozinemi tip 1 tanısı için önemli bulgudur [13]. Hastamızda idrarda süksinilaseton atılımı saptanmadı, ancak idrarda süksinilaseton atılımı saptanmayan tirozinemi tip 1 vakaları da bildirilmiştir [14]. Beş aylık hastada karaciğerde nodül beklenen bulgu olmamasına rağmen tirozinemi tanısını almış dört-beş aylık hastalarda da karaciğerde nodüller gösterilmiştir [15]. Hastamızda saptanan rikets daha çok karaciğerde yapım azlığı veya kolestaza bağlandı. Ancak tirozinemi tip 1 kronik seyirinde, rikets; karaciğer ve böbrekte vitamin D hidroksilasyonu olmaması ile birlikte daha çok Fanconi sendromuna bağlı hipofosfatemik rikets şeklinde görülmektedir. Hastamızda Fanconi sendromu bulgularına rastlanmadı. Fanconi sendromu ve hipofosfatemik rikets olmaksızın da tanı almış tirozinemi tip 1 vakaları bildirilmiştir [16].

Hepatoselüler yetmezlik ve renal tübüler disfonksiyon açısından tirozinemi tip 1 ayırıcı tanısında galaktozemi, Wilson hastalığı, herediter fruktoz intoleransı, glikojen depo tip 1, mitokondriyal hepatopatiler düşünülebilir [17-20].

Otozomal resesif kalıtımla geçen bakır metabolizması bozukluğu olan Wilson hastalığında bakırın karaciğer, böbrek, kornea ve beyinde birikimine bağlı toksik etkisi sonucu gelişen klinik bulgular genelde beş yaşından önce ortaya çıkmaz [18,21-23]. Hastamızda yaşı itibarı ile Wilson hastalığı düşünülmeydi.

Otozomal resesif kalıtımla geçen galaktoz 1-fosfat üridil transferaz (GALT) enzim eksikliği sonucu karaciğer, göz, böbrek, over ve beyinde galaktoz 1-fosfat birikimine bağlı gelişen galaktozemide hepatomegali, siroz, Fanconi sendromu, katarakt görülür. Laboratuvar bulgularında serumda galaktoz ve galaktitol, direkt bilirubin ve transaminaz artışı, idrarda redüktan madde pozitifliği, idrar şeker kromatografisinde galaktoz görülür [17]. Hastamızda Fanconi sendromu, katarakt, idrar şeker kromatografisinde galaktoz olmaması nedeniyle galaktozemi düşünülmeydi.

Glikoz 6-fosfataz enzim eksikliğine bağlı karaciğer, böbrek ve bağırsaklarda glikojen birikimiyle seyreden, otozomal resesif kalıtımla geçen glikojen depo tip 1'de böbrekler normalden büyüktür [24]. Karaciğer yetmezliği görülür, ancak kolestaz beklenen bulgu değildir. Bebeklik döneminde belirgin hepatomegali, taş bebek yüzü, ekstremiteelerde incelme, ishal atakları laboratuvar bulgularında hipoglisemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperürisemi, laktik asidoz görülür [25-27]. Karaciğerde nodül sık görülmez, daha çok adenoma ve karsinoma tarzındadır. Adenomalar en sık ikinci-üçüncü dekada görülür, en erken vaka üç yaşında tespit edilmiştir [28].

Mitokondriyal hepatopatiler mitokondriyal protein ve enzimlerin sentezindeki genetik defekt sonucu sinir sistemi, kalp-iskelet kası, karaciğer, kemik iliği, pankreas, böbrek ve bağırsakların etkilenmesi ile seyreder [29-32]. İnfantta karaciğer yetmezliği belirgindir. İlk altı ayda ağır koagülopati görülür. Laboratuvar bulguları olarak Fanconi sendromu, hipoglisemi, laktik asidoz, ketonemi, beslenme sonrası paradoks olarak laktat ve keton artışı, idrarda organik asit atılımı vardır [33,34]. Hastamızda asidoz ve idrarda organik asit atılımı olmadığı için mitokondriyal hepatopatiler düşünülmeydi, ancak ekarte edilemedi. Mitokondriyal hepatopatilerin tanısı için kas ve karaciğer biyopsi materyallerinin patolojik ve elektron mikroskopik çalışma yapılması gerekir [35].

Karaciğer nodülleri, karaciğer yetmezliği, alfa fetoprotein yüksekliği nedeniyle hastada ayırıcı tanıda malignansiler düşünülmüştü (Tablo 3) [6]. Sekonder malignansiler daha çok difüz karaciğer tutulumu gösterir. Hepatoblastom süt çocuğunda, özellikle iki yaş altında sık görülür ve daha çok kitleyle başvurur. Hepatoselüler karsinom ise süt çocuğunda çok nadirdir ve sirozu takiben gelişir [36,37]. Abdominal MR'de nodüllerin benign görünümü olması, kemik iliği aspirasyonunda malignansi lehine bulguya rastlanmamasına rağmen malignansiyi ekarte etmek amacıyla karaciğer biyopsisi planlandı, ancak kanama diyatezi nedeniyle yapılamadı (Resim 1).

Hastamızın mevcut bulgularla atipik bir tirozinemi tip 1 vakası olduğu düşünüldü. Tirozinemi tip 1 tanısı

izole lenfosit veya fibroblast kültüründe fumarilasetoasetat hidrolaz aktivitesinin ölçülmesi ile doğrulanır [38]. Hastamızdan alınan cilt fibroblast kültüründe enzim aktivitesi hücreler infekte olduğu için çalışılmadı.

Metabolizma ünitesi'nden Doç. Dr. H. Serap Kalkanoğlu'nun vakayı karaciğer tutulumu gösteren bir metabolik tutulumu gösteren hastalık yönünden değerlendirmesi

Kalıtısal metabolik hastalıklar çok çeşitli klinik belirtiler ve bulgularla kendisini gösterebilir. Genellikle yenidoğan döneminde akut semptomlar (beslenme güçlüğü, kusma, bilinç değişiklikleri, solunum sorunları vb.) ya da daha geç başlangıçlı kronik ve ilerleyici semptomlar (gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi veya nörolojik sistem bulguları vb.) ile ortaya çıkabileceği gibi spesifik ve kalıcı organ tutulumu (kardiyomiyopati, göz tutulumu ya da karaciğer tutulumu gibi) ile de kendini gösterebilir. Karaciğer tutulumu pek çok metabolik hastalıkta ikincil olarak görülebileceği gibi primer karaciğer tutulumu ile kendini gösteren ve karaciğer yetmezliğinin ön planda olduğu kalıtısal metabolik hastalıklar da vardır. Metabolik hastalıkların hepatik prezentasyonu üç grupta incelenebilir [39]:

- Hipoglisemi ve konvülsiyonla birlikte hepatomegalinin bulunduğu glikojenezlerden özellikle tip 1 ve tip 3, glikoneogenezis bozuklukları veya ağır hiperinsülinizm.

- Karaciğer yetmezliği bulguları (sarılık, kanamaya eğilim, artmış transaminazlarla birlikte hepatoselüler nekroz, asit ve ödem) ile birlikte hipoglisemiyle gelen fruktozemi (fruktoz içeren diyet varlığında), galaktozemi, tirozinemi tip 1 (üç haftadan sonra), neonatal hemakromatozis ve solunum zinciri bozuklukları).

- Ön planda kolestatik sarılık ve kilo alamama ile kendini gösteren alfa-1 antitripsin eksikliği, Byler hastalığı, safra asiti metabolizması bozukluğu ve Niemann Pick tip c hastalığı.

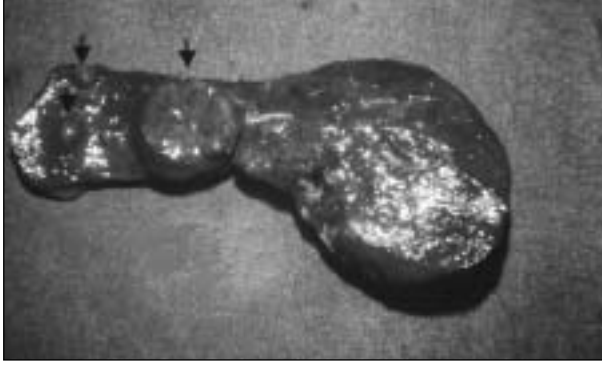
Yağ asiti oksidasyon bozuklukları, üre siklusu enzim bozukluklarında ağır karaciğer yetmezliğinden çok transaminazlarda orta derecede artış, hafif uzamış protrombin zamanı ve normal bilirubin değerleri ile akut steatozis veya Reye sendromu bulguları görülür. En büyük zorluk ağır karaciğer yetmezliği ile gelen hastadır. Çoğu kez karaciğerdeki hasara ikincil özgül olmayan semptomlar ile karşılaşılır. Mellitüri (galaktozüri, glikozüri, fruktozüri), hiperamonemi, hiperlaktikaside mi, kısa süreli açlıkta hipoglisemi, hipertirozinemi (> 200 mmol/L), hipermetioninemi (bazen > 500 mmol/L) gibi hepatoselüler yetmezlik bulguları oluşabilir. Hepatoselüler yetmezlikle gelen bir aylıktan küçük bir hasta da olası metabolik hastalıklar şöyle sıralanabilir:

- Galaktozemi,
- Fruktozemi,
- Fruktoz difosfataz eksikliği,
- Neonatal hemokromatozis,
- Solunum zincir bozukluğu,
- Tirozinemi tip 1 (üç haftalıktan büyüklükte),
- Yağ asiti oksidasyon bozuklukları.

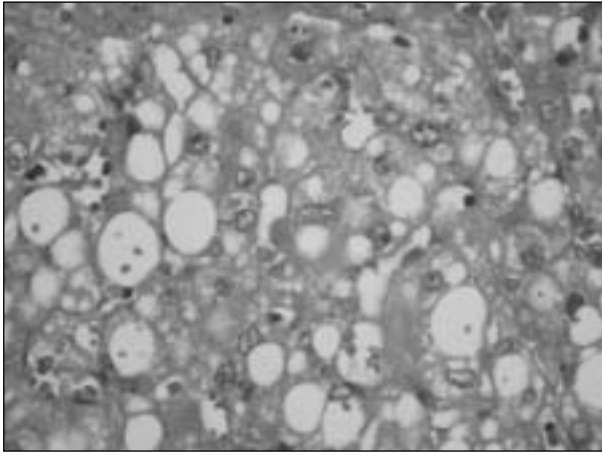
Süt çocukluğunda ise yenidoğan döneminde görülen bu nedenlere ilave olarak listeye şu hastalıklar da eklenebilir:

- Ketogenez bozuklukları,
- Fosfoenolpirüvatkarboksikaz (PEPCK) eksikliği,
- Pirüvat karboksilaz (PC) eksikliği,
- Alfa-1 antitripsin eksikliği,
- Üre siklus enzim bozuklukları,
- Wolman hastalığı,
- Kolesterol ester depo hastalığı,
- S-adenozil homosistin hidrolaz eksikliği,
- Eksüdatif enteropati ile birlikte ailevi hepatik fibrozis,
- Kistik fibrozis,
- Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CGD).

Çocukluk çağında asemptomatik hepatomegali oldukça sıktır. Kalıtısal metabolik hastalıklara eşlik eden hepatomegali genellikle ilerleyici ve hassas değildir. Eğer karaciğer çok yumuşak ve kenarını palpe etmek mümkün değilse büyüme daha çok trigliserid depolanmasına bağlıdır ve bu durum glikojen depo hastalığı için tipiktir. Oysa sert, düzensiz kenarlı ve sadece orta derece büyüklük gösteren karaciğer sirotik olabilir ve hepatorenal tirozinemi (herediter tirozinemi tip 1) için karakteristiktir [40]. Hastamızda da anne baba akrabalığının bulunması, karaciğerdeki düzensiz büyüklük, semptomların ortaya çıkış yaşı ve hepatik tutulumun ön planda olması primer karaciğer tutulumu ile giden bir metabolik hastalık olasılığını kuvvetlendirmektedir. Tirozinemi tip 1 akut formunda genellikle doğumu izleyen ilk haftalardan sonra ağır karaciğer yetmezliği bulguları, genellikle eşlik eden kusma, ishal, sarılık, hipoglisemi, ödem, asit ve kanama bozuklukları ile karşımıza çıkar. Hastalarda aynı zamanda renal tübüler disfonksiyona ikincil olarak gelişen hipofosfatemik kemik hastalığı da görülür. Daha geç aylarda ortaya çıktığında karaciğer yetmezliği, rikets, kanama diyatezi, gelişme geriliği ve hepatosplenomegali ile kendini gösterir. Tirozinemi tip 1 fumarilasetoasetat enzim eksikliğine bağlı gelişen ve otozomal resesif geçiş gösteren bir kalıtısal metabolik hastalıktır. Enzim eksikliğine bağlı olarak



Resim 2. Karaciğerin kesit yüzünde çeşitli ebatta multipl nodüller (ok).



Resim 3. Karaciğerde Resim 1 ve Resim 2'de bahsedilen nodüllerin histolojik görünümü. Belirgin mikro ve makroveziküler yağlanma, hepatosit nükleuslarında şekil bozuklukları displastik bir nodülün özelliklerini yansıtmaktadır (HE x400).

Kalıtsal metabolik hastalıkların bir kısmı karaciğerin morfolojik görüntüsünü ya değiştirmez ya da bulgusu minimal olabilir. Örneğin; üre siklusu defektleri hafif bir yağlanma, konjesyon veya nadiren fokal nekroz yapabilirler. Bu durumda patoloğun bir tanı önerebilme şansı çok azdır. Bununla beraber, birçok metabolik hastalık tipik histopatolojik paternler gösterir, patoloğu tanısal bir araştırmaya götürebilir ve klinisyenlerin araştırmasına yön verebilir.

Metabolik hastalıkların majör histopatolojik paternleri yedi grupta toplanabilir [42];

1. Hepatitik,
2. Kolestatik,
3. Duktopenik,
4. Depolanma,
5. Yağlanma,
6. Fibrotik/sirotik,
7. Neoplastik.

Bir metabolik hastalığın bir veya birden fazla histopatolojik patern gösterebileceği unutulmamalıdır.

Hepatitik paternler, yenidoğan döneminde neonatal hepatite benzer tablolar yapabilir veya süt çocukluğunda veya daha ileri yaştaki çocuklarda ise kronik (aktif) hepatiti taklit edebilir.

Neonatal hepatit, patolojik bir antite olarak fokal hepatosit nekrozunun, ekstremedüller hematopoiesisin, sitoplazmik ve kanaliküler kolestatın, dev hücre transformasyonunun izlendiği ve hafif derecede portal lenfosit infiltrasyonunun saptandığı bir tablodur. Neonatal hepatite benzer tablo ile gelen en önemli metabolik hastalıklar arasında alfa-1 antitripsin eksikliği, Niemann-Pick tip C hastalığı, kistik fibrozis, bazı safra asiti sentezi bozuklukları, bazı mitokondriopatiler ve peroksisomopatiler ve herediter tirozinemi sayılabilir.

Neonatal hepatit tablosu dışında kronik hepatit paterni gösteren metabolik hastalıklar olarak Wilson hastalığı, Hindistan çocukluk çağı sirozu, ornitin transkarbamil transferaz eksikliği ve akut tirozinemi sayılabilir.

Kolestatik grup içinde, kolestatın baskın olduğu metabolik hastalıklar olarak alfa-1 antitripsin eksikliği, Niemann-Pick tip C hastalığı, kistik fibrozis, bazı safra asiti sentezi bozuklukları (örneğin; 3 β -Hydroxy-C27-steroid dehidrogenaz/izomeraz eksikliği), familial intrahepatitik kolestaz sendromları (Byler hastalığı, Alagille sendromu vb.) yer alır.

Duktopenik patern gösteren grupta alfa-1 antitripsin eksikliği, Zellweger sendromu (serebrohepatorenal sendrom), kistik fibrozis, koprostanik asidemi, Byler hastalığı, Alagille sendromu sayılabilir.

Depolanma paterninde karaciğer hücreleri sitoplazmada biriken materyal nedeniyle şişmiş bir görüntü verebilir. Hastalığın cinsine göre, hepatositler, Kupffer hücreleri, portal makrofajlar ve safra duktus epiteli tek veya birlikte tutulum gösterebilir. Depolanma, sitoplazmada olabildiği gibi lizozomların içinde, endoplazmik retikülümde ve golgi aygıtında da olabilir. Lizozomal depolanma gösteren hastalıklara örnek olarak mukopolisakkaridozlar, mannozidozis/fukozidozis, sialidozis, mukolipidozis, GMI gangliozidozis, sistinozis, metakromatik lökodistrofi, Farber hastalığı, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı, glikojen depo hastalığı tip 2 ve Wolman hastalığı örnek verilebilir. Kistik fibroziste duktal lümenlerde, alfa-1 antitripsin eksikliğinde endoplazmik retikülümde birikim izlenirken, glikojen depo hastalığı tip 1, 3, 4 ve 6'da sitoplazmik depolanma söz konusudur. Wilson hastalığı, Hindistan çocukluk çağı sirozu, hemokromatoziste ve protoporfiride hem sitoplazmik hem de lizozomal depolanmalar görülür [43].

Yağlanma, karaciğer işlevlerinde primer veya sekonder nedenle oluşan bozukluklarda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Karaciğerde anormal lipid depolanması; karaciğere gelen yağ asitindeki artışa, yağ asiti oksidasyonunun azalmasına, lipoproteinlerin yapımının veya atılımının bozulmasına bağlı olabilir. Yani, bir başka anlatımla yağlanma, alkolizmde, diabetes mellitusta, intravenöz alimantasyonda, ilaç toksisitesinde, mitokondriyal hastalıklarda, hipokside veya iskemide sıklıkla karşımıza çıkabilir. Yağlanma, hepatosit çekirdeğini bir kenara iten makroveziküler tipte veya mikroveziküler ya da mikst tipte olabilir. Steatozisin hakim olduğu metabolik hastalıkların başında galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, glikojen depo hastalığı tip 1 ve 3, Wolman hastalığı, mitokondriyal solunum zincir bozuklukları, pirüvat dekarboksilaz ve dehidrogenaz eksiklikleri ve yağ asiti oksidasyon defektleri gelmektedir. Ayrıca, infantil Refsum hastalığı, herediter tirozinemi, Wilson hastalığı, organik asidüriler, üre siklusu defektleri, kistik fibrozis ve neonatal adrenolökodistrofi de bu grup içinde sınıflandırılabilir.

Siroz veya ileri derecede fibrozis birçok metabolik hastalığın komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Siroza gidiş, Gauhcer hastalığında görüldüğü gibi sessiz ve yavaş veya tirozinemide olduğu akut ve fulminan olabilir. Ayrıncı tanıda, daima tkayıcı biliyer hastalıklar, infeksiyöz, toksik ve otoimmün nedenler düşünülmelidir. Sirotik patern, sıklıkla önce rejeneratif nodüller şeklinde kendini gösterir. Tirozinemi bu durumun en güzel örneğini oluşturur. Bu paternde karaciğer patolojisi gösteren hastalıklar; herediter tirozinemi, galaktozemi, Wolman hastalığı, Zellweger sendromu, glikojen depo hastalığı tip 4, mitokondriyal solunum zincir bozuklukları, infantil Refsum hastalığı, famiyal kolestatik sendromlar, Wilson hastalığı, organik asidüriler, üre siklusu defektleri, kistik fibrozis ve neonatal adrenolökodistrofi, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, Hindistan çocukluk çağı sirozu, mukopolisakkaridozlar, neonatal ve genetik hemokromatozistir. Siroz bu grupta sayılan hastalıklar içinde herediter tirozinemi, galaktozemi, Wolman hastalığı, Zellweger sendromu ve neonatal hemokromatoziste çok hızlı bir şekilde gelişebilir.

Rejeneratif nodüller, fokal nodüler hiperplaziler, adenoma ve hepatoselüler karsinomalar birçok metabolik hastalığı komplike edebilmektedir [44]. Bu grubun en iyi bilinen örneği herediter tirozinemidir. Bu hastalıkta, neoplastik transformasyon (hepatoselüler karsinoma) hayatın ilk üç yılında bile gelişebilmektedir ve riskin %3 civarında olduğu ileri sürülmektedir. Tirozineminin yanı sıra, galaktozemi, glikojen depo hastalığı

tip 1, 1a, 4, famiyal kolestatik sendromlar, Alagille sendromu, Wilson hastalığı, porfiriler, alfa-1 antitripsin eksikliği, neonatal ve genetik hemokromatozisin seyrinde de neoplastik gelişimler olabilmektedir.

Histopatolojik bulgular, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wolman hastalığı, kistik fibrozis, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı, Zellweger sendromu, glikojen depo hastalığı tip 2, Wilson hastalığı, neonatal adrenolökodistrofi, sistinozis gibi hastalıklarda oldukça diagnostik olmakla beraber, galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, famiyal kolestatik sendromlar, mitokondriyal solunum zincir bozuklukları, fukosidoz, mannosidoz, mukopolisakkaridozlarda, neonatal hemokromatoziste, herediter tirozinemide ve glikojen depo hastalığı tip 1 ve 3 gibi hastalıklarda ancak metabolik bir hastalığa işaret edebilir. Üre siklusu defektleri ile organik asidüriler ve aminoasit metabolizması bozukluklarının çoğunun bulguları ise nonspesifiktir.

Vakadaki nefromegali, glomerül kaybı ve tübüler değişiklikler tirozinemi tip 1'de literatürde bildirilen vakalarla oldukça benzerlik göstermektedir.

Klinik ve patolojik tanı

Klinik ve patolojik bulgular ışığında bu hastada en fazla tirozinemi ile uyumlu bulgular gösteren bir metabolik karaciğer hastalığı düşünülmüştür. Vaka, bu zeminde gelişen karaciğer yetmezliği ve akciğer problemleri ile kaybedilmiştir. Enzim çalışması yapılamadığı için tirozinemi tip 1'in kesin tanısı konulamamakla beraber histopatolojik bulgular tirozinemi tip 1'i oldukça telkin eder niteliktedir.

Kaynaklar

1. Kelly DA. Acute liver failure. Indian J Pediatr 1999; 66(Suppl 1):104-9.
2. Durand P, et al. Acute liver failure in infancy: A 14 year experience of a pediatric liver transplantation center. J Pediatrics 2001; 139:871-6.
3. William F. Balistreri metabolic diseases of the liver In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996: 1138.
4. Nyhan WL. Abnormalities in aminoacid metabolism in clinical medicine. In: Norwalk CT (ed). Appleton-Century-Crofts, 1984.
5. Berger R, Michals K, Galbraeth J, et al. Tyrosinemia type I b caused by maleylacetoacetate isomerase deficiency: A new enzyme defect. Pediatr Res 1988; 23:3.
6. William F. Balistreri manifestations of liver diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996: 1129.

7. Tsuchida Y, Terada M, et al. The role of subfractionation of alpha-fetoprotein in the treatment of pediatric surgical patients. *J Pediatr Surg* 1997; 32:514-7.
8. Alagille D, Odievre M. Inborn errors of metabolism. In: Alagille D, Odievre M (eds). *The Liver and Biliary Tract Disease in Children*. New York: Wiley-Flammarion, 1979:196-242.
9. Croffie JM, Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure.
10. Evans DI, Sardharwalla IB. Coagulation defect of congenital tyrosinaemia. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1088-90.
11. Cormier-Daire V, Chretien D, Rustin P, et al. Neonatal and delayed-onset liver involvement in disorders of oxidative phosphorylation. *J Pediatr* 1997; 130:817-22.
12. Sylviane Forget, et al. The kidney in children with tyrosinemia: Sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol* 1999; 29:104-8.
13. Grenier A, Lescault A, Laberge C, et al. Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1982; 123:93-9.
14. Haagen AAM, Duran M. Absence of increased succinylacetone in the urine of a child with hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 1987; 10 (Suppl 2):323-5.
15. Yusaku Tazawa, et al. An acute form of tyrosinemia type I with multiple intrahepatic mass lesions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10:536-9.
16. Sovik O, et al. Hereditary tyrosinemia of chronic course without rickets and renal tubular dysfunction. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79:1063-8.
17. Segal S. Disorders of galactose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. New York: Mc Graw-Hill, 1989: 453-80.
18. Danks DM. Disorders of copper transport In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. New York: Mc Graw-Hill, 1989: 1411-32.
19. Gitzelman R, et al. Disorders of fructose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. New York: Mc Graw-Hill, 1989: 556-62.
20. Chen YS, et al. Renal diseases in type I storage diseases. *N Engl J Med* 1988; 318:7-11.
21. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000; 20:353-64.
22. Mc Cullough AJ, et al. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983; 84:161.
23. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12:1234.
24. Hanh-Ullrich H, et al. Effective renal plasma flow in patients with glycogene storage diseases type I. *Eur J Pediatr* 1993; 152:674-6.
25. Hufton BR, et al. Glycogene storage diseases (type I) presenting in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1982; 57:309-19.
26. Fernandez J, Chen T. Glycogen storage diseases. In: Fernandez J, et al (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 71-85.
27. Chen YT, Burchell A. Glycogene storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1995: 935-65.
28. Moses SW. Pathophysiology and dietary of the glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:155-74.
29. Johns DR. Mitochondrial DNA and diseases. *N Engl J Med* 1995; 333:638-44.
30. Treem WR, Sokol RJ. Disorders of the mitochondria. *Semin Liver Dis* 1998; 18:237-53.
31. Bernes SM, et al. Identical mitochondrial DNA deletion in mother with progressive external ophthalmoplegia and son with Pearson marrow-pancreas syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:598-602.
32. Hirano M, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Clinical, biochemical and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994; 44:721-7.
33. Munnich A, et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19:521-7.
34. Munnich A, et al. Clinical presentations and laboratory investigations in respiratory chain deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155:262-74.
35. Rustin P, et al. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1994; 228:35-51.
36. Kasai M, Watanabe I. Histological classification of liver cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evaluation. A study of 70 cases collected in Japan. *Cancer* 1969; 25:551-63.
37. Ishak KG, Glunz PR. Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood. Report of 47 cases. *Cancer* 1967; 20:396-422.
38. Kvittingen EA, et al. Deficient fumarylacetoacetase activity in lymphocytes and fibroblasts from patients with hereditary tyrosinemia. *Pediatr Res* 1983; 14:541-4.
39. Saudubray JM, Ogier de Baunly H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. 3rd ed. Springer-Verlag, Berlin, 2000: 3-41.
40. Clarke JTR. Hepatic syndrome. In: Clarke JTR (ed). *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. 2nd ed. Cambridge University Press, 2002: 92-116.
41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
42. Jevon GP and Dimmick JE. Histologic approach to metabolic liver disease: Part 1. *Ped Dev Pathol* 1998; 1:179-99.
43. Jevon GP, Dimmick JE. Histologic approach to metabolic liver disease: Part 2. *Ped Dev Pathol* 1998; 1:261-9.
44. Ishak KG, Sharp HL, Schwarzenberg SJ. Metabolic errors and liver disease. In: MacSween RNM, Burt AD, Pormann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP (eds). 4th ed. London: Churchill Livingstone Co, 2002: 155-255.