

BÖLÜM 74

AMİNOASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU¹

FENİLKETONÜRİ

Giriş

Tedavi edilmediğinde bebeklik ve çocukluk döneminde zihinsel, davranışsal, nörolojik ve fiziksel bozukluklar gelişir. Egzema, azalmış saç, deri ve iris pigmentasyonu, büyüme geriliği, mikrosefali, epilepsi, tremor, spastisite, otizm, EEG anormallikleri gibi nörolojik bozukluklar klinik bulguları arasındadır. En yaygın görülen bulgu irreversible zekâ geriliğidir. Diğer nörolojik bulguları arasında; hiperrefleksi, lökoensefalopati, görme kaybı, parkinson belirtileri ve yürüme bozuklukları ile karakterize olan piramidal bulgular yer alır. Hemen hemen tüm tedavi edilmeyen hastalarda hiperaktivite, stereotipi, saldırganlık, depresyon, anksiyete ve sosyal geri çekilme gibi davranış bozuklukları görülür. Klinik fenotip kan fenilalanin düzeyleri ile ilişkilidir.¹⁻⁷ Tek bir vakada ensefalopati bildirilmiştir.⁸

Fenilketonüri, fenilalanin hidrosilaz (PAH) genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik hastalıktır. Fenilketonüri'de nörolojik hasarın patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte artmış kan fenilalanin düzeyleri ile

ilişkilendirilmiştir. Fenilketonüri'de tirozin yarı esansiyel bir amino haline gelir ve kan seviyelerinin azalmasıyla; melanin, dopamin ve norepinefrin gibi biyojenik aminlerin sentezi bozulur. Artmış kan fenilalanin seviyeleri diğer büyük nötral amino asitlerin dengesi bozar. Bunun sonucunda tirozin ve serotoninin beyin konsantrasyonları azalır.^{1,3,9,10}

Fenilalanin hidrosilaz eksikliği olan hastaların büyük çoğunluğundaki mutasyonlar compound heterozigottur. Fenilalanin hidrosilaz eksikliğinin yaygınlığı farklı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Avrupa'da ortalama prevalans 1:10.000'dir. İrlanda ve ülkemizde daha yüksek oranlar bildirildiği gibi Finlandiya'da daha düşük oranlarda görülmektedir. Klinik fenotipi etkileyen birçok faktör nedeniyle, mutasyonlar ile nörolojik, entelektüel ve davranışsal sonuçlar arasındaki korelasyon zayıftır. BH4 yanıtılığının belirlenmesinde mutasyon analizleri değerlidir ve 950 üzerinde PAH varyantı tanımlanmıştır.¹⁻³

Kan fenilalanin düzeyi doğumda normaldir, ancak hayatın ilk günlerinde hızla yükselir. Taramanın yapıldığı gün ve kullanılan metod açısından farklı ülkeler ve merkezler arasında farklılıklar vardır. Kuru kan (DBS) ve plazma

¹ Uzm. Dr., SBÜ, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, drpembeustkoyuncu@gmail.com

Tablo 2: Biopterin metabolizması bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar¹

İlaç	Doz	Sıklık	GTPCH	PTPS	PCD	DHPR
BH4	1-3 mg/kg/gün	Günde bir kez	+	+	±	-
5HT	1-2 mg/kg/gün, 4-5 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün artışla, 8-10 mg/kg/gün idame doza çıkarılır.	Dört dozda santral sinir sistemi nörotransmitterlerinin sonuçlarına göre nihai doz ayarlanır.	+	+	-	+
L-Dopa (karbidopa ile kombine preparat olarak)	1-2 mg/kg/gün, 4-5 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün artışla, 10-12 mg/kg/gün idame doza çıkarılır.	Dört dozda santral sinir sistemi nörotransmitterlerinin sonuçlarına göre nihai doz ayarlanır.	+	+	-	+
Selejilil (1-de- prenil)	0.1-0.25 mg/gün	Üç veya dört bölünmüş dozda (5HT ve L-dopa'ya ek olarak)	±	±	-	±
Entakapon	15 mg/kg/gün	Günde iki veya üç kez	±	±	-	±
Pramipeksol	0.006 mg/kg/gün- 0.035 mg/kg/gün	Günde iki kez	±	±	-	±
Kalsiyum folinat (folinik asid)	15 mg/gün	Günde bir kez	±	±	-	±

Kısaltmalar; BH4, tetrahidrobiopterin; DHPR, dihidropiterin redüktaz GTPCH, guanozin trifosfat siklohidrolaz I; 5HT, 5-hidroksitriptofan; PCD, pterin-4a-karbinolamin dehidratat, PTPS, 6-pürüvoil-tetrahidropterin sentaz

meden önce alınmalıdır. BOS folat düzeyide ölçülmelidir. Hiperprolaktinemi, dopamin eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve serum prolaktin ölçümü, yeterli L-dopa replasmanını gösterir.⁵⁷ Kan fenilalanin düzeyide izlenmelidir ancak bu yalnızca düşük fenilalanin diyetinin kullanıldığı DHPR eksikliğinde faydalıdır.

Prognoz

Tedavisiz GTPCH, 6PTPS ve DHPR eksikliğinin doğal seyri, ilerleyici nörolojik hastalık ve erken ölümdür. Prognoz tanı ve tedavinin başlangıç yaşına ve hastalık şiddetine bağlıdır.⁵⁰ GTPCH eksikliği olan çocuklarda yeterli kontrol sağlanmasına rağmen öğrenme güçlüğü vardır. PTPS eksikliği olan hastalar, erken dönemde tespit edilirse tatmin edici bilişsel prognoza sahip olabilir. DHPR eksikliği olan hastalara yaşamın ilk aylarında diyet, amin replasmanı ve

folinik asit başlanırsa normal gelişim ve büyüme görülebilir.^{1,50}

KAYNAKLAR

1. Burgard P, Lachmann RH, Walter J. Hyperphenylalaninaemia. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 252-64
2. Sousa C, Almeida MF, Sousa Barbosa C et al. The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges on management practices in Portugal. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019;32(6):623-9
3. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):162
4. Cottrell D. Prevention and treatment of psychiatric disorders in children with chronic physical illness. Arch Dis Child 2015;100(4):303-4.
5. Wettstein S, Underhaug J, Perez B et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. Eur J Hum Genet 2015;23(3):302-9.
6. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and ma-

- nagement guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200
7. Perez-Duenas B, Valls-Sole J, Fernandez-Alvarez E et al. Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *J Neurol* 2005;252(11):1328-34.
 8. Rubin S, Piffer AL, Rougier MB et al. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep* 2013;10:83-5.
 9. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr* 2009;28(3):231-6.
 10. Van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K et al. Key European Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Phenylketonuria. *Lancet Endocrinology & Diabetes* 2017;5(9):743-56.
 11. Grosej U, Murko S, Zerjav Tansk M et al. Comparison of tandem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring—implications for clinical management of patients with hyperphenylalaninemia. *Clin Biochem* 2015; 48(1-2):14-8
 12. Mastrangelo M, Chiarotti F, Berillo L et al. The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study. *Mol Genet Metab* 2015;116(3):171-7
 13. Peng H, Peck D, White DA, Christ SE. Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(2):237-43
 14. White DA, Antenor-Dorsey JA, Grange DK et al. White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110(3):213-7.
 15. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JP. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr* 1995;127(2):251-5.
 16. van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(8):1201-10.
 17. Walter JH, White FJ, Hall SK et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360(9326):55-7.
 18. Poustie VJ, Wildgoose J. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001304
 19. Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab* 2011;104:26-30.
 20. Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Fitarelli D et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740(1):68-73.
 21. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH et al. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:17.
 22. Gokmen H, Ozel KA, Bélanger-Quintana A. Overweight and obesity in PKU: the results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:483-6
 23. Robertson LV, McStravick N, Ripley S et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(1):1-6.
 24. Lundstedt G, Johansson A, Melin L, Alm J. Adjustment and intelligence among children with phenylketonuria in Sweden. *Acta Paediatr* 2001;90(10):1147-52.
 25. Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):757-66
 26. Sanford M, Keating GM. Spotlight on sapropterin in primary hyperphenylalaninemia. *Bio Drugs* 2009;23(3):201-2.
 27. Gersting SW, Lagler FB, Eichinger A et al. Pahenu1 is a mouse model for tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency and promotes analysis of the pharmacological chaperone mechanism in vivo. *Hum Mol Genet* 2010;19(10):2039-49.
 28. Staudigl M, Gersting SW, Danecka MK et al. The interplay between genotype, metabolic state and cofactor treatment governs phenylalanine hydroxylase function and drug response. *Hum Mol Genet* 2011;20(13):2628-41.
 29. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):514-22.
 30. Longo N, Arnold GL, Pridjian G et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab* 2015;114(4):557-63.
 31. Grange DK, Hillman RE, Burton BK et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab* 2014;112(1):9-16
 32. Thony B. Long-term correction of murine phenylketonuria by viral gene transfer: liver versus muscle. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):677-80.
 33. Vajro P, Strisciuglio P, Houssin D et al. Correction of phenylketonuria after liver transplantation in a child with cirrhosis. *N Engl J Med* 1993;329(5):363
 34. Harding CO, Gibson KM. Therapeutic liver repopulation for phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):681-7.
 35. Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(6):791-800.
 36. Sarkissian CN, Gamez A, Wang L et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recom-

- binant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(52):20894-9.
37. Berger V, Larondelle Y, Trouet A, Schneider YJ. Transport mechanisms of the large neutral amino acid L-phenylalanine in the human intestinal epithelial caco-2 cell line. *J Nutr* 2000;130(11):2780-8.
 38. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007;91(1):48-54.
 39. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29(6):732-8.
 40. Fennesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):757-66
 41. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1-2):63-70.
 42. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(2):91-101.
 43. Gassio R, Fuste E, Lopez-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol*. 2005;33(4):267-71.
 44. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):165-171.
 45. Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3): 231-4
 46. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev*. 1997;62(4):1-208.
 47. Ye J, Yang Y, Yu W et al. Demographics, diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China: results of a retrospective, multicentre study. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):893-901.
 48. Simaite D, Kofent J, Gong M et al. Recessive mutations in PCBD1 cause a new type of early-onset diabetes. *Diabetes*. 2014;63(10):3557-64.
 49. Ferre S, de Baaij JH, Ferreira P et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):574-86
 50. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):963-73.
 51. Liu KM, Liu TT, Lee NC et al. Long-term follow-up of Taiwanese Chinese patients treated early for 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Arch Neurol* 2008;65(3):387-92.
 52. Ponzzone A, Guardamagna O, Spada M et al. Differential diagnosis of hyperphenylalaninaemia by a combined phenylalanine-tetrahydrobiopterin loading test. *Eur J Pediatr* 1993;152(8):655-61.
 53. Coughlin II CR, Hyland K, Randall R, Ficicioglu C. Dihydropteridine reductase deficiency and treatment with tetrahydrobiopterin: a case report. *JIMD Reports* 2013;10:53-6
 54. Hyland K. Abnormalities of biogenic amine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:676-90
 55. Schuler A, Kalmachey R, Barsi P et al. Deprenyl in the treatment of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(4):329-32.
 56. Porta F, Mussa A, Concolino D, Spada M, Ponzzone A. Dopamine agonists in 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency. *Neurology* 2009;73(8):633-7
 57. Porta F, Ponzzone A, Spada M. Short prolactin profile for monitoring treatment in BH4 deficiency. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(3):360-3.

min cevaplı hastalarda 10-1000mg/gün tiamin tedavisi kullanılabilir. Esansiyel aminoasit eksikliği sonucunda anemi, akrodermatit, saç kaybı, büyüme geriliği, baş çevresi büyümesinde duraklama, anoreksi görülebilir. Rekürrent orofaringeal kandidiazis bildirilmiştir.^{19,20}

Acil Durum Tedavisi

İdame tedavisi sırasında ateş, kusma ve ishal gibi hastalıklar katabolizmaya neden olarak kas amino asit salınımında artışa neden olur. Hastalar apati, ataksi, halüsinasyonlar, hipoglisemi ve konvülsiyonlar ile başvurabilir. Yüksek enerji alımı ve diyetten doğal proteinin geçici olarak çıkarılması ve BCAA içermeyen amino asitlerin takviyesi dallı zincirli bileşiklerin birikimini sınırlandırmaya yardımcı olur. Anabolik etkisi nedeniyle, büyük miktarlarda glikoz (%10-12.5) ve sürekli enteral BCAA içermeyen amino asitlerle birlikte intravenöz insülin (0,05-0,20 IU/kg/saat) katabolik atakları tedavi etmek için kullanılabilir. Enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda parenteral BCAA içermeyen amino asit karışımı kullanılabilir.²¹ Bu tür bir tedavi metabolik dekompanasyonu önleyebilir ve kritik durumdaki çocuklarda ekstrakorporeal toksin uzaklaştırma gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Plazma sodyum seviyesi 140-145 meq/l civarında tutulmalıdır.

Karaciğer Transplantasyonu

Transplantasyonu takiben hastalar artık protein kısıtlı diyetle ihtiyaç duymaz ve katabolik olaylar sırasında metabolik dekompanasyon riski ortadan kalkar.^{22,23} Nakil öncesi nörobilişsel bozukluğu olan hastalarda, karaciğer nakli daha fazla beyin hasarını önlemekle birlikte durumu tersine çevirmemektedir.²⁴

Prognoz

Metabolik dekompanasyon dönemleri dışında hastalar genellikle sağlıklı olmakla birlikte ortalama entellektüel performans genellikle normal bireylerin altındadır.^{25,26} Entellektü-

el bozukluk plazma lösin düzeylerinin yüksek kalma süresi ile orantılı ve uzun vadede metabolik kontrolün kalitesine bağlıdır.²⁷ MSUD'nin yenidoğan tarama programlarına dâhil edilmesinin prognozu iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Normal gelişim ve normal entellektüel performans uygun tedavi edilen hastalarda plazma lösin seviyeleri normalin 1,5-2 katından fazla değilse elde edilebilir. Ancak bazı hastalarda iyi metabolik kontrole rağmen psikiatrik sorunlar ortaya çıkabilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite, anksiyete veya depresyon görülebilir. Metabolik krizlere bağlı ölüm meydana gelebildiğinden, her yaştaki hastanın zamanında değerlendirilmesi ve uygun tedavisi önemlidir.²

KAYNAKLAR

1. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; 109(6):999-1008.
2. Schiff M, de Baulny HO, Dionisi-Vici C. Branched-chain Organic Acidurias /Acidaemias. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 277-94.
3. Hassan SA, Gupta V. Maple Syrup Urine Disease. 2021 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
4. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017;10:57-66.
5. Carecchio M, Schneider SA, Chan H et al. Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Mov Disord*. 2011;26(7):1324-8
6. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab*. 2020; 136(1):207.
7. Fariello G, Dionisi-Vici C, Orazi C et al. Cranial ultrasonography in maple syrup urine disease. *Am J Neuroradiol* 1996;17(2):311-5
8. Sitta A, Ribas GS, Mescka CP, Barschak AG, Wajner M, Vargas CR. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress *Cell Mol Neurobiol*. 2014;34(2):157-65
9. Schoenberger S, Schweiger B, Schwahn B et al. Demyelination in the brain of adolescents and young adults with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab* 2004;82(1):69-75.
10. Kleopa KA, Raizen DM, Friedrich CA, Brown MJ, Bird SJ. Acute axonal neuropathy in maple syrup urine disease. *Muscle Nerve* 2001;24:284-7

11. Quental S, Vilarinho L, Martins E, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab* 2010; 100:385.
12. Ali EZ, Ngu LH. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;17:22-30.
13. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr* 2006; 136(1):207-11.
14. Imtiaz F, Al-Mostafa A, Allam R et al. Twenty novel mutations in BCKDHA, BCKDHB and DBT genes in a cohort of 52 Saudi Arabian patients with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;11:17-23.
15. Maple Syrup Urine Disease. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. 2006 Jan 30 [updated 2020 Apr 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
16. Puliyaanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJ. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol* 2002;17(4):239–42.
17. 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(4):333–45
18. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2014;112(3):210-7
19. Puzenat E, Durbise E, Fromentin C, Humbert P, Aubin F. Iatrogenic acrodermatitis enteropathica-like syndrome in leucinosi. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131(8-9):801–4
20. Hidayat S, Yoshino K, Tokunaga C, Hara K, Matsuo M, Yonezawa K. Inhibition of amino acid-mTOR signaling by a leucine derivative induces G1 arrest in Jurkat cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301(2):417–23
21. Servais A, Arnoux JB, Lamy C et al. Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inher Metab Dis* 2013;36(6):939–44
22. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant* 2006;6(3):557–64
23. Khanna A, Hart M, Nyhan WL et al. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease. *Liver Transplant* 2006;12(5):876–82
24. Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *J Pediatr* 2012;160(1):116–21
25. Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple urine disease. *Eur J Pediatr* 1993;155(2):144–7
26. McLaughlin PM, Hinshaw J, Stringer AY. Maple syrup urine disease (MSUD): a case with long-term follow-up after liver transplantation. *Clin Neuropsychol*. 2013;27(7):1199-217
27. Hoffmann B, Helbling C, Schadeewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels in the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res* 2006;59(1):17–20

yüksek idrar atılımı, genellikle artan plazma tirozin konsantrasyonuna eşlik eder. Tanı, karaciğer veya böbrek biyopsi örneklerinde enzim veya mutasyon analizi ile doğrulanır.¹

Tedavi ve Prognoz

Plazma tirozin düzeylerini düşürmenin doğal seyri değiştirip değiştirmeyeceği bilinmemektedir. Neonatal taramayla tespit edilen ve erken tedavi edilen vakalar, nörolojik semptomlara dayanarak teşhis edilenlere göre daha az nörolojik anormalliğe sahip gibi görünmektedir.^{37,39} Tip III tirozineminin nörolojik komplikasyonlarının etiolojisi daha iyi anlaşılana kadar hastaları fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyetle en azından erken çocukluk döneminde tedavi etmek uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine Metabolism In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 266–75
- Gokay S, Soyulu Ustkoyuncu P, Kardas, F, Kendirci M. The outcome of seven patients with hereditary tyrosinemia type 1. JPEM 2016;29(10):1151-7
- Aktuglu-Zeybek C, Kiykim E, Cansever MS. Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Turkey. Adv Exp Med Biol. 2017;959:157-172.
- Santra S, Preece MA, Hulton SA, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. J Inherit Metab Dis 2008;31:31(3):399–402
- van Ginkel WG, Jahja R, Huijbregts SCJ, van Spronsen FJ. Neurological and Neuropsychological Problems in Tyrosinemia Type I Patients. Adv Exp Med Biol. 2017;959:111-22
- Arora N, Stumper O, Wright J et al. Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign. J Inherit Metab Dis 2006;29(1):54–7
- Zeybek C, Kiykim E, Soyucen E et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. Pediatr Int. 2015;57(2):281-9
- El-Karakasy H, Fahmy M, El-Raziky M et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases. World J Pediatr 2011;7(3):224–31.
- Angileri F, Bergeron A, Morrow G et al. Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary tyrosinemia type 1. JIMD Rep 2015;19: 43–58.
- Tyrosinemia Type I. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. 2006 Jul 24 [updated 2017 May 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020
- Jorquera R, Tanguay RM. The mutagenicity of the tyrosine metabolite, fumarylacetoacetate, is enhanced by glutathione depletion. Biochem Bio phys Res Commun 1997;232(1):42–8
- Bliksrud YT, Ellingsen A, Bjørås M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. J Inherit Metab Dis 2013;36(5):773–8
- Tanguay RM, Jorquera R, Poudrier J, St Louis M. Tyrosine and its catabolites: from disease to cancer. Acta Biochim Pol 1996;43(1):209–16
- Endo F, Sun MS. Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepatocytes and renal tubular cells. J Inherit Metab Dis. 2002;25(3):227–34
- Roth KS, Carter BE, Higgins ES. Succinylacetone effects on renal tubular phosphate metabolism: a model for experimental renal Fanconi syndrome. Proc Soc Exp Biol Med 1991;196(4):428–31.
- Giger U, Meyer UA. Effect of succinylacetone on heme and cytochrome P450 synthesis in hepatocyte culture. FEBS Lett 1983;153(2):335–8
- Stenson PD, Mort M, Ball EV et al. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. Hum Genet 2014;133(1):1–9.
- De Jesús VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. Mol Genet Metab 2014;113(1-2):67–75.
- Stinton C, Geppert J, Freeman K et al. Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone-a systematic review of test accuracy. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):48.
- Cassiman D, Zeevaert R, Holme E, Kvittingen EA, Jaeken J. A novel mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (Tyrosinemia type I): a case report. Orphanet J Rare Dis 2009;4:28
- Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L. Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: Mutational analysis, treatment and long-term outcome. Pediatr. Int. 2011; 53(6): 985–9
- Hall MG, Wilks MF, Provan WM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotriene, inhibitors of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. Br J Clin Pharmacol 2001;52(2):169–7

23. Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Qu bec. *Mol Genet Metab* 2014;107(1-2):49-54
24. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:107
25. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type I. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:8
26. Sundberg J, Wibrand F, Lund AM, Christensen M. J Simultaneous quantification of succinylacetone and nitisinone for therapeutic drug monitoring in the treatment of Tyrosinemia type I. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2018;1072:259-66
27. Alvarez F, Mitchell GA Tyrosinemia and Liver Transplantation: Experience at CHU Sainte-Justine. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:67-73.
28. Rootwelt H, Brodtkorb E, Kvittingen EA. Identification of a frequent pseudodeficiency mutation in the fumarylacetoacetase gene, with implications for diagnosis of tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 1994;55(6):1122-7
29. De Laet C, Terrones MV, Jaeken J et al. Neuropsychological outcome of NTBC-treated patients with tyrosinaemia type I. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(10):962-4
30. Bendadi F, de Koning TJ, Visser G et al. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr* 2014;164(2):398-401.
31. Rabinowitz LG, Williams LR, Anderson CE et al. Painful keratoderma and photophobia: hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr* 1995;126(2):266-9
32. Soares DC, Stroparo MN, Lian YC et al. Herpetiform keratitis and palmoplantar hyperkeratosis: warning signs for Richner Hanhart syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(3):461
33. Culic V, Betz RC, Refke M, Fumic K, Pavelic J. Tyrosinemia type II (Richner-Hanhart syndrome): a new mutation in the TAT gene. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):205-8
34. Gokay S, Kendirci M, Ustkoyuncu PS et al. Tyrosinemia type II: Novel mutations in TAT in a boy with unusual presentation. *Pediatr Int.* 2016;58(10):1069-72
35. Bohnert A, Anton-Lamprecht I. Richner-Hanhart syndrome: ultrastructural abnormalities of epidermal keratinization indicating a causal relationship to high intracellular tyrosine levels. *J Invest Dermatol* 1982;79(2):68-74
36. Pe a-Quintana L, Scherer G, Curbelo-Est vez ML et al Tyrosinemia type II: Mutation update, 11 novel mutations and description of 5 independent subjects with a novel founder mutation. *Clin Genet.* 2017;92(3):306-17.
37. Meissner T, Betz RC, Pasternack SM et al. Richner-Hanhart syndrome detected by expanded newborn screening. *Pediatr Dermatol* 2008;25(3):378
38. Bouyacoub Y, Zribi H, Azzouz H et al. Novel and recurrent mutations in the TAT gene in Tunisian families affected with Richner-Hanhart syndrome. *Gene* 2013; 529(1): 45-9
39. Barr DG, Kirk JM, Laing SC. Outcome in tyrosinaemia type II. *Arch Dis Child* 1991;66:1249-50
40. Heylen E, Scherer G, Vincent MF, Marie S, Fischer J, Nassogne MC. Tyrosinemia Type III detected via neonatal screening: management and outcome. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):605-7
41. Najafi R, Mostofizadeh N, Hashemipour M. A Case of Tyrosinemia Type III with Status Epilepticus and Mental Retardation. *Adv Biomed Res.* 2018;7:7
42. Szymanska E, Sredzinska M, Ciara E et al. Tyrosinemia type III in an asymptomatic girl. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;5:48-50.
43. Barroso F, Correia J, Bandeira A et al. Tyrosinemia Type III: A Case Report of Siblings and Literature Review. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018158.
44. R etschi U, Cerone R, P rez CC et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gene (HPD) in patients with tyrosinemia type III. *Hum Genet* 2000;106(6):654-62

ğinde normal veya hafif artmış arjinin seviyesi ve CTLN2'de idrar orotik asit bulunmaması ile klasik ASS eksikliğinden ayırt edilebilir. Mutasyon analizi altın standarttır.^{38,39}

Tedavi ve Prognoz

Hemodiyaliz gibi amonyağı hızla azaltmak için önlemler ve intravenöz sodyum benzoat ve sodyum fenilasetat kullanılabilir. Arjinin uygulanmalıdır. Destek tedavisi önemli yer tutar. Ayrıca galaktozemi varlığında laktozsuz bir formül kullanılmalıdır. Yağda çözünen vitaminler ve çinko seviyeleri izlenmeli ve gerektiğinde desteklenmelidir. NICCD'nin idame tedavisi, laktozsuz veya orta zincirli trigliseritle zenginleştirilmiş formülün kullanılmasını içerir. Arjinin (5-15 g/gün) ve sodyum püruvat (3-6 gram) verilmelidir. Hepatosellüler karsinom için dikkatli olmak gereklidir. Steatohepatit ve nöropsikiyatrik belirtiler düzelmezse, karaciğer nakli kalıcı bir tedavi sağlar. FTTDCD için, laktoz içermeyen protein ve orta zincirli trigliserit açısından zengin ve karbonhidrat açısından fakir bir diyet önerilir. CTLN2 için prognoz karaciğer transplantasyonu olmaksızın iyi değildir.⁴⁰

Karbonik Anhidraz Va Eksikliği

Giriş

Karbonik anhidraz Va eksikliği klinik bulguları; yenidoğan döneminde hiperamonyemik ensefalopati bulguları (letarji, beslenme güçlüğü, kilo kaybı, takipne, nöbetler, koma)'dır.⁴¹⁻⁴³

Enzim eksikliği sonucunda substrat olarak enzimin bikarbonat sağladığı dört enzimde (karbamoil fosfat sentetaz-1, propionil-CoA karboksilaz, 3-metilokrotonil-CoA karboksilaz, püruvat karboksilaz) işlev bozukluğu görülür.⁴¹

CA5A mutasyonları sonucunda ortaya çıkar. Henüz yaygın bir mutasyon tanımlanmamıştır.

Plazma amonyak, laktat ve keton düzeyleri yüksektir. Hipoglisemi görülebilir. Solunumsal

alkaloz ve metabolik asidozu içeren kompleks asit-baz bozukluğu mevcut olabilir. Plazma aminoasit analizinde; glutamin ve alanin artışı ile birlikte ve düşük-normal sitrüllin düzeyi mevcuttur. İdrar organik asit analizinde; 3-OH propiyonat, propionilglisin, metilsitrat, laktat, beta-hidroksibutirat ve asetoasetat artışı görülür.⁴³

Tedavi ve Prognoz

Akut ataklar sırasında intravenöz glikoz ve lipidler yoluyla ekstra kalori sağlanmalı. Amonyak yükselirse protein alımı kısıtlanmalı. Plazma amonyak, serum laktat, serum glukozu, kan gazları, elektrolitler ve karaciğer parametreleri izlenmeli. Sodyum benzoat gibi diğer amonyak düşürücü ilaçlar kullanılabilir. Karglumik asit kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Karbonik anhidraz Va eksikliğinde prognoz mükemmel görünmekle birlikte daha fazla hastanın takip edilmesi gerekmektedir.⁴³

KAYNAKLAR

1. Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;29:7:32
2. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):179-80.
3. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D et al. The incidence of urea cycle disorders. *European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD)* *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):179.
4. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet*. 2019;64(9):833-47
5. Häberle J, Rubio V. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 295-308
6. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(6):1192-1230.
7. Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(3):407-14
8. Alonso E, Rubio V. Orotic aciduria due to arginine deprivation: changes in the levels of carbamoyl phosphate and of other urea cycle intermediates in mouse liver. *J Nutr* 1989;119(8):1188-95.

9. Sancho-Vaello E, Marco-Marín C, Gougeard N et al. Understanding N-acetyl-L-glutamate Synthase Deficiency: Mutational Spectrum, Impact of Clinical Mutations on Enzyme Functionality, and Structural Considerations. *Hum Mutat* 2016;37(7):679-94.
10. Häberle J, Shchelochkov OA, Wang J et al. Molecular defects in human carbamoyl phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. *Hum Mutat* 2011;32(6):579-89
11. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):231-46
12. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006;44(4):788-94
13. Rangroo Thrane V, Thrane AS, Wang F et al. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. *Nat Med* 2013;19(12):1643-8.
14. Ozturk K, McKinney AM, Nascene D. Urea Cycle Disorders: A Neuroimaging Pattern Approach Using Diffusion and FLAIR MRI. *J Neuroimaging*. 2021;31(1):144-50.
15. Pacheco-Colon I, Fricke S, VanMeter J, Gropman AL. Advances in urea cycle neuroimaging: Proceedings from the 4th International Symposium on urea cycle disorders, Barcelona, Spain, September 2013. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):118-26.
16. Quental R, Azevedo L, Rubio V, Diogo L, Amorim A. Molecular mechanisms underlying large genomic deletions in ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Clin Genet* 2009;75(5):457-64.
17. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr* 2001;138(1):46-54.
18. Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest* 1984;74(6):2144-8.
19. Vergano SA, Crossette JM, Cusick FC et al. Improving surveillance for hyperammonemia in the newborn. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):102-5.
20. Adam S, Almeida MF, Assoun M et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):439-45.
21. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. Members of the Urea Cycle Disorders C. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):127-30.
22. Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(4):393-7
23. Scholl-Bürgi S, Sigl SB, Häberle J et al. Amino acids in CSF and plasma in hyperammonaemic coma due to arginase1 deficiency. *J Inher Metab Dis* 2008;2:323-8
24. Jorda A, Rubio V, Portoles M, Vilas J, Garcia-Pino JA. A new case of arginase deficiency in a Spanish male. *J Inher Metab Dis* 1986;9(4):393-7.
25. Gomes Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray JM, Vilarinho L. Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia. *J Inher Metab Dis* 2010;33(3):503-6
26. Erez A. Argininosuccinic aciduria: from a monogenic to a complex disorder. *Genet Med* 2013;15(4):251-257.
27. Faghfoury H, Baruteau J, de Baulny HO, Häberle J, Schulze A. Transient fulminant liver failure as an initial presentation in citrullinemia type I. *Mol Genet Metab* 2011;102(4):413-7.
28. Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med* 2012;14:501-7.
29. Engel K, Höhne W, Häberle J. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate synthetase (ASS1) gene. *Hum Mutat* 2009;30(3):300-7.
30. Balmer C, Pandey AV, Rüfenacht V et al. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate lyase (ASL) gene. *Hum Mutat* 2014;35(1):27-35.
31. Häberle J, Pauli S, Schmidt E et al. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab* 2003;80(3):302-6.
32. Ficioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: long term outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2009;98(3):273-7.
33. Silva ES, Cardoso ML, Vilarinho L et al. Liver transplantation prevents progressive neurological impairment in argininemia. *JIMD Rep* 2013;11:25-30.
34. Iijima M, Jalil A, Begum L et al. Pathogenesis of adult-onset type II citrullinemia caused by deficiency of citrin, a mitochondrial solute carrier protein: tissue and subcellular localization of citrin. *Adv Enzyme Regul* 2001;41:325-42
35. Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICC D). *J Inher Metab Dis* 2007;30(2):139-44.
36. Vitoria I, Dalmau J, Ribes C et al. Citrin deficiency in a Romanian child living in Spain highlights the worldwide distribution of this defect and illustrates the value of nutritional therapy. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):181-3.
37. Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002;47(7):333-41.
38. Zhang ZH, Lin WX, Deng M, Zhao XJ, Song YZ. Molecular analysis of SLC25A13 gene in human peripheral blood lymphocytes: Marked transcript diversity, and the feasibility of cDNA cloning as a diagnostic tool for citrin deficiency. *Gene* 2012;511(2):227-34.
39. Dimmock D, Maranda B, Dionisi-Vici C et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder. *Mol Genet Metab* 2009;96(1):44-9.

40. Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):59-64.
41. Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Santra S et al. Defective hepatic bicarbonate production due to carbonic anhydrase VA deficiency leads to early onset life-threatening metabolic crisis. *Genet Med* 2016;18(10):991-1000.
42. van Karnebeek CD, Sly WS, Ross CJ et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood. *Am J Hum Genet* 2014;94(3):453-61.
43. van Karnebeek C, Häberle J. Carbonic Anhydrase VA Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. (eds) *GeneReviews*. Seattle, Washington, University of Washington. 2015

SÜLFÜR İÇEREN AMİNOASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Metiyonin S-Adenosiltransferaz Eksikliği

Giriş

Öğrenme güçlüğü, distoni veya nörogörüntüleme hipomiyelinasyon klinik bulguları arasındadır. Nörolojik bulgular plazma metiyonin düzeyleri 800 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerinde olan hastaların çoğunda ortaya çıkarken, daha düşük seviyelerde nadiren görülmektedir.¹⁻⁵

Metiyonin S-adenosiltransferaz (MAT) metiyonini S-adenosilmetiyonine (SAM) dönüştürür. MAT 3 formda mevcuttur. MAT I ve III aynı gen tarafından kodlanır. MAT II ise farklı bir gen tarafından kodlanır ve metiyonini karaciğer dışında SAM'a dönüştürür. MAT I / III eksikliği, otozomal resesif kalıttır.¹⁻³

MAT I/III eksikliğinde, plazma metiyonin düzeyi 50-2000 $\mu\text{mol/l}$ arasında değişir. Hipermetiyonineminin diğer nedenleri arasında; karaciğer hastalığı, sistatyonin β -sentaz eksikliği (CBS), S-adenosilhomosistein hidrolaz (SAHH) ve adozin kinaz (ADK) eksiklikleri veya aşırı metiyonin alımı yer alır. CBS eksikliği diğer hipermetioninemi nedenlerinden plazma total homosistein (tHcy) düzeyi ölçülerek ayırt edilebilir. tHcy MAT I/III, SAHH ve ADK eksikliklerinde hafifçe artabilir. MAT I/III eksikliğinde plazma SAM ve SAH seviyeleri normal iken SAHH, ADK ve CBS eksikliklerinde bu metabolitler artmıştır. Tanı genellikle mutasyon analizi ile doğrulanır.¹⁻³

Tedavi ve Prognoz

Plazma metionin seviyeleri 800 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerinde olan hastalarda metionin veya protein kısıtlı diyet tedavisi uygulanmaktadır.¹

bağlarını bozarak lens dislokasyonuna neden olur.⁵

Sülfit oksidaz eksikliği, SUOX'taki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.⁵

Sülfit anstabil olup tamamen güvenilir olmasa da ölçüm çubukları kullanılarak taze idrarda tespit edilebilir. Yüksek S-sülfosistein, amino asit analizi veya LC-MS/MS ile gösterilebilir. Plazma taurin konsantrasyonları yükselir ve plazma total sistein ve tHcy anormal şekilde düşüktür. Ürat ve ksantin konsantrasyonları ise normaldir. Teşhis mutasyon analizi ile doğrulanır.⁵

Tedavi ve Prognoz

Yenidoğan başlangıçlı vakaların prognozu kötüdür. Düşük sistein ve metiyonin diyetiyle tedavi, hafif formda sülfit oksidaz eksikliği olan hastalara yardımcı olabilir. Betain ve tiamin tedavisinin minimal etkisinin olduğu, sisteamin ve penisilamin tedavisinin etkisiz olduğu gösterilmiştir. Kesin bir tedavisi yoktur.³¹

Etilmalonik Ensefalopati

Giriş

Etilmalonik ensefalopati (EE), psikomotor gerilik, hafiften ağıra kadar değişen zekâ geriliği ile karakterize şiddetli, erken başlangıçlı ve ilerleyici multisistemik hastalıktır. Hipertoni, spastisite ve distoniye dönüşen generalize hipotoni, tonik-klonik nöbetler, mikrovasküler hasar (diffüz ve spontan tekrarlayan peteşi, purpura, mukozal yüzeylerin hemorajisi ve kronik hemorajik diyare) bulguları arasındadır. Bebeklerde sık kusma ve sosyal etkileşim kaybı olur. Konuşma gecikir ve bazı durumlarda hiç yoktur. Yutma güçlüğü ve gelişme geriliği yaygındır. Çocuklar desteksiz yürüyemeyebilir ve tekerlekli sandalyeye bağlı olabilir. Hastaların çoğu ilk on yılda kaybedilir.³⁶

Serebral görüntüleme putamende, kaudat çekirdeklerde ve periakuaduktal bölgede

nekrotik lezyonlar ve bazen subkortikal beyaz cevher ve beyin sapı anormallikleri görülür. Nörolojik malformasyonlar da rapor edilmiştir.³⁶ Kortikal atrofi ve diffüz lökoensefalopati ve MR spektroskopide laktat piki görülebilir.³⁷ Prevalansı bilinmemektedir.

EE, sülfidin detoksifikasyonu için gerekli olan mitokondriyal sülfür dioksijenaz eksikliğinden kaynaklanır.³⁸ Hidrojen sülfit (H_2S), CBS ve 3-merkaptosülfürtransferaz tarafından endojen olarak sentezlenir ve ayrıca kalın bağırsakta anaerob bakteriler tarafından oluşturulur. EE'de biriken H_2S , sitokrom-c oksidazı ve kısa zincirli yağ asidi oksidasyonunu inhibe eder. Bu da etilmalonik asidüriye ve kanda C4 ve C5 açılkarneitinlerin yükselmesine neden olur. H_2S ayrıca vazoaaktif ve vazotoksik etkilere sahiptir.⁵ EE, ETHE1'deki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir bozukluktur.³⁹

Kanda yüksek C4ve C5 açılkarneitinler tespit edilir. İdrar tiyosülfat da belirgin şekilde yükselmiştir. Tanı ETHE1'in mutasyon analizi ile doğrulanır.⁵

Tedavi ve Prognoz

Tedavide metronidazol ve N-asetilsistein kullanılır.⁴⁰ Klinik ve biyokimyasal iyileşme görülse de prognoz genellikle kötüdür. Karaciğer transplantasyonu sonucunda daha iyi sonuçlar elde edilebilir.⁴¹ Tedavideki en önemli kısmı destek tedavisi oluşturur.³⁶

KAYNAKLAR

1. Chien YH, Abdenur JE, Baronio F et al. Mudd's disease (MAT I/III deficiency): a survey of data for MAT1A homozygotes and compound heterozygotes. Orphanet J Rare Dis 2015;10:99
2. Baric I, Staufner C, Augoustides-Savvopoulou P et al. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders. J Inherit Metab Dis 2017;40(1):5-20.
3. Kido J, Sawada T, Momosaki K et al. Neonatal methionine adenosyltransferase I/III deficiency with abnormal signal intensity in the central tegmental tract. Brain Dev. 2019;41(4):382-8
4. Nasbahat M, Al-Khenaizan S, Alfadhel M. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: beyond the central nervous system manifestations. Ther Clin Risk Manag 2018;14:225-9

5. Kožich V, Morris AAM, Blom HJ. Disorders of Sulfur Amino Acid Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 357–62
6. Baric I, Fumic K, Glenn B et al. S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency in a human: a genetic disorder of methionine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(12):4234–9
7. Honzik T, Magner M, Krijt J et al. Clinical picture of S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency resembles phosphomannomutase 2 deficiency. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):611–3
8. Strauss KA, Ferreira C, Bottiglieri T et al. Liver transplantation for treatment of severe S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency. *Mol Genet Metab* 2015;116(1-2):44–52.
9. Bjursell MK, Blom HJ, Cayuela JA et al. Adenosine kinase deficiency disrupts the methionine cycle and causes hypermethioninemia, encephalopathy, and abnormal liver function. *Am J Hum Genet* 2011;89(4):507–15
10. Staufner C, Lindner M, Dionisi-Vici C et al. Adenosine kinase deficiency: expanding the clinical spectrum and evaluating therapeutic options. *J Inher Metab Dis* 2016;39(2):273–83
11. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37(1):1–31
12. Cruysberg JR, Boers GH, Trijbels JM, Deutman AF. Delay in diagnosis of homocystinuria: retrospective study of consecutive patients. *BMJ* 1996;313(7064):1037–40.
13. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan 15 [Updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021
14. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SHA revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):1–3.
15. Morris AAM, Kožich V, Santra S et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2017; 40(1):49–74
16. Alcaide P, Krijt J, Ruiz-Sala P et al. Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine-ss-synthase activity in plasma using LC-MS/MS. *Clin Chim Acta* 2015;438:261–5.
17. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3–32.
18. Stabler SP, Korson M, Jethva R et al. Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. *JIMD Rep* 2013;11:149–63.
19. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inher Metab Dis* 2015;38(6):1007–19
20. Ludolph AC, Masur H, Oberwittler C et al. Sensory neuropathy and vitamin B6 treatment in homocystinuria. *Eur J Pediatr* 1993;152(3):271
21. Bublil EM, Majtan T. Classical homocystinuria: From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies. *Biochimie*. 2020;54(2):140–6
22. Matthews A, Johnson TN, Rostami-Hodjegan A et al. An indirect response model of homocysteine suppression by betaine: optimising the dosage regimen of betaine in homocystinuria. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:140–6
23. Kopecka J, Krijt J, Rakova K, Kožich V. Restoring assembly and activity of cystathionine beta-synthase mutants by ligands and chemical chaperones. *J Inher Metab Dis* 2011;34(1):39–48.
24. Arican P, Gencpinar P, Kirbiyik O et al. The Clinical and Molecular Characteristics of Molybdenum Cofactor Deficiency Due to MOCS2 Mutations. *Pediatr Neurol*. 2019;99:55-9
25. Bayram E, Topcu Y, Karakaya P et al. Molybdenum cofactor deficiency: review of 12 cases (MoCD and review). *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):1-6.
26. Durmaz MS, Özbakır B. Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findings *Radiol Case Rep*. 2018;13(3):592-5.
27. Mize C, Johnson JL, Rajagopalan KV. Defective molybdopterin biosynthesis: clinical heterogeneity associated with molybdenum cofactor deficiency. *J Inher Metab Dis* 1995;18(3): 283–90
28. Reiss J, Hahnewald R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat* 2011;32(1):10–8
29. Teksam O, Yurdakok M, Coskun T. Molybdenum cofactor deficiency presenting with severe metabolic acidosis and intracranial hemorrhage. *J Child Neurol* 2005;20(2):155e7
30. Schwahn BC, Van Spronsen FJ, Belaidi AA et al. Efficacy and safety of cyclic pyranopterin monophosphate substitution in severe molybdenum cofactor deficiency type A: a prospective cohort study. *Lancet* 2015;386(1007):1955–63
31. Bindu PS, Nagappa M, Bharath RD, et al. Isolated Sulfite Oxidase Deficiency. 2017 Sep 21. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
32. Bosley TM, Alorainy IA, Oystreck DT et al. Neurologic injury in isolated sulfite oxidase deficiency. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(1):42–8
33. Salih MA, Bosley TM, Alorainy IA, et al. Preimplantation genetic diagnosis in isolated sulfite oxidase deficiency. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(1):109–12
34. Bindu PS, Christopher R, Mahadevan A, Bharath RD. Clinical and imaging observations in isolated sulfite oxidase deficiency. *J Child Neurol*. 2011;26(8):1036–40

35. Hoffmann C, Ben-Zeev B, Anikster Y et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in isolated sulfite oxidase deficiency. *J Child Neurol.* 2007;22(10):1214–21
36. Di Meo I, Lamperti C, Tiranti V. Ethylmalonic Encephalopathy. 2017 Sep 21. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
37. Grosso S, Mostardini R, Farnetani MA et al. Ethylmalonic encephalopathy: further clinical and neuroradiological characterization. *J Neurol.* 2002;249(10):1446–50
38. Tiranti V, Viscomi C, Hildebrandt T et al. Loss of ETHE1, a mitochondrial dioxygenase, causes fatal sulfide toxicity in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med* 2009;15(2):200–5
39. Tiranti V, Briem E, Lamantea E et al. ETHE1 mutations are specific to ethylmalonic encephalopathy. *J Med Genet* 2006;43(4):340–6
40. Viscomi C, Burlina AB, Dweikat I et al. Combined treatment with oral metronidazole and N-acetylcysteine is effective in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med* 2010;16(8):869–71
41. Dionisi-Vici C, Diodato D, Torre G et al. Liver transplant in ethylmalonic encephalopathy: a new treatment for an otherwise fatal disease. *Brain* 2016;139(4):1045–51

Organik Asidemiler

Giriş

Organik asidüri olarak da bilinen organik asidemiler, anormal organik asit metabolitlerinin birikimi ve idrarda organik asitlerin artmış atılımı ile karakterize kalıtsal metabolik hastalıklardır. Aminoasitlerin katabolik yollarındaki enzim eksikliklerinden kaynaklanırlar. Organik asidemilerin çoğu, yenidoğan döneminde veya erken bebeklik döneminde klinik olarak belirgin hale gelir, ancak ergenliğe veya yetişkinliğe kadar ortaya çıkmayan daha hafif formları vardır. İlk iyilik döneminden sonra, etkilenen çocuklarda artmış anyon açıklı metabolik asidoz atağı gelişir. Sıklıkla sepsis ile karıştırılabilir ve eğer farkına varılmazsa ölüm oranı çok yüksektir. Metabolik dekompanasyon; hastalık, travma, ameliyat veya uzun süreli açlık gibi katabolik durumlar sonrasında ortaya çıkar.¹⁻²

Beslenememe, kusma, hipotoni ve komaya ilerleyen letarji ve irritabilite yenidoğan dönemi klinik bulgularıdır. Bebek, çocuk ve yetişkinlerde ise ilk klinik bulgular değişkendir, ancak aynı zamanda letarji, kusma, gelişme geriliği, ensefalopati veya nöbetleri de içerebilir. Büyük hastalarda katabolik durum sonrası ciddi metabolik asidoz, hipoglisemi, hepatomegali, hiperamonyemi ve ketozis ile sonuçlanan akut dekompanasyon görülür.³

İlk değerlendirmede kan gazı, amonyak, laktat, pürüvat, glikoz, elektrolitler, BUN, kreatinin, idrar ve kan ketonu ölçümü yapılmalıdır. Tipik olarak artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis ve hiperamonyemi görülür. Sıklıkla kemik iliği baskılanması nedeniyle ortaya çıkan nötropeni, trombositopeni veya pansitopeniyi saptamak için tam bir kan sayımı ve periferik yayma değerlendirilmelidir.³

Spesifik organik asidemilere idrar organik asitlerinin gaz kromatografi-kütle spektrometresi (GC-MS) veya tandem kütle spektromet-

lerle doğrulanır. İdrar organik asit analizinde 3-MGA gösterebilir ancak normalde olabilir. Tedavi yalnızca destek tedavisidir.^{55,56}

3-MGA tip IV

Katarakt, nötropeni, epilepsi klinik bulguları arasındadır. Tedavi yalnızca destek tedavisidir.^{57,58}

3-MGA tip V

Dilate kardiyomiopati, serebellar ataksi, testiküler disgenез ve büyüme geriliği ile karakterizedir. DNAJC19 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.⁶¹ Tedavi yalnızca destek tedavisidir.

KAYNAKLAR

- Villani GR, Gallo G, Scolamiero E et al. "Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med* 2017; 17(3):305
- Akin EÖ, Pekci BB, Eminoglu FT. International classification of functioning, disability and health framework (ICF) based adaptive functioning outcomes of children with organic acidemias from a middle-income country. *Brain Dev.* 2021;43(3):389-95.
- Bakshi NA, Al-Anzi T, Mohamed SY et al. Spectrum of bone marrow pathology and hematological abnormalities in methylmalonic acidemia. *Am J Med Genet A* 2018; 176(3):687.
- 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.
- Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):95-103.
- Schiff M, de Baulny HO, Dionisi-Vici C. Branched-chain Organic Acidurias /Acidaemias. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 277-94.
- Alberola TM, Bautista-Llácer R, Vendrell X et al. Case report: birth of healthy twins after preimplantation genetic diagnosis of propionic acidemia. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(3):211-6.
- Kolker S, Burgard P, Sauer SW, Okun JG. Current concepts in organic acidurias: understanding intra- and extracerebral disease manifestation. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(4):635 -44.
- Feld LG, Neuspil DR, Foster BA et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics* 2018; 142(6):e20183083.
- Rajpoot DK, Gargus JJ. Acute hemodialysis for hyperammonemia in small neonates. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(4):390-5.
- Levrat V, Forest I, Fouilhoux A et al. Carglumic acid: an additional therapy in the treatment of organic acidurias with hyperammonemia? *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:2.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:32.
- Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y et al. N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia. *Pediatrics* 2010; 126(1):e208-14
- Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(1):41-9.
- Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005 Aug 16 [Updated 2016 Dec 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- Zsengelle'r ZK, Aljinovic N, Teot LA et al. Methylmalonic acidemia: a megamitochondrial disorder affecting the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2139-46.
- Kendirci M, Kardas F, Üstkoyuncu Soylu P, Gökay S. "Organik Asidemiler" Yurdakök Pediatri, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017, ss.1667-85
- Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [Updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- Ugarte M, Pérez-Cerdá C, Rodríguez-Pombo P et al. Overview of mutations in the PCCA and PCCB genes causing propionic acidemia. *Hum Mutat* 1999; 14(4):275-82.
- Kraus JP, Spector E, Venezia S et al. Mutation analysis in 54 propionic acidemia patients. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(1):51-63.
- Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2005; 85(4):286-90.
- Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010; 156(1):128-34.
- Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(7):1641-6.
- Tan NS, Bajaj RR, Morel C, Singh SM. Metabolic cardiomyopathy from propionic acidemia precipitating cardiac arrest in a 25-year-old man. *CMAJ* 2018; 190(29):E883-7.
- Bultron G, Seashore MR, Pashankar DS, Husain SZ. Recurrent acute pancreatitis associated with propionic acidemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(3):370-1.

26. Ianchulev T, Kolin T, Moseley K, Sadun A. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1850-4.
27. Baumgartner D, Scholl-Bürgi S, Sass JO et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr* 2007; 150(2):192-7.
28. Jurecki E, Ueda K, Frazier D et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4):341-54.
29. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1):16-25.
30. Hillman RE, Keating JP, Williams JC. Biotin-responsive propionic acidemia presenting as the ruminantion syndrome. *J Pediatr* 1978; 1978; 92(3):439-41.
31. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1):26-33.
32. Vara R, Turner C, Mundy H et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl* 2011; 17(6):661-7.
33. Saudubray JM, Touati G, Delonlay P et al. Liver transplantation in propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 2:S65.
34. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H et al. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant* 2012; 16(3):230-4.
35. Squires RH, Ng V, Romero R et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60(1):362-98.
36. Rela M, Battula N, Madanur M et al. Auxiliary liver transplantation for propionic acidemia: a 10-year follow-up. *Am J Transplant* 2007; 7(9):2200-3.
37. Ozand PT. Hypoglycemia in association with various organic and amino acid disorders. *Semin Perinatol* 2000; 24(2):172-93.
38. Wu F, Fan SJ, Zhou XH. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2021;9(2):436-44
39. Mohsen AW, Anderson BD, Volchenboum SL et al. Characterization of molecular defects in isovaleryl-CoA dehydrogenase in patients with isovaleric acidemia. *Biochemistry* 1998; 37(28):10325-35.
40. Ensenauer R, Vockley J, Willard JM et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2004; 75(6):1136-42.
41. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2):95-103.
42. Sarah C Grünert, Martin Stucki, Raphael J Morscher et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:31
43. Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T et al. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Clin Invest* 2001; 107(4):495-504.
44. Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R et al. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15(6):863-8.
45. Arnold GL, Salazar D, Neidich JA et al. Outcome of infants diagnosed with 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiency by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 106(4):439-41.
46. Niu DM, Chien YH, Chiang CC et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(2):295-305.
47. Forsyth R, Vockley CW, Edick MJ et al. Outcomes of cases with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency - Report from the Inborn Errors of Metabolism Information System. *Mol Genet Metab* 2016; 118(1):15-20.
48. Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; 93(4):363-70.
49. Mercimek-Mahmutoglu S, Tucker T, Casey B. Phenotypic heterogeneity in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria type I caused by a novel intragenic deletion. *Mol Genet Metab* 2011; 104(3):410-3.
50. Dudipala SC, M P, B KC, Chenalla LK. Acute Encephalopathic Presentation of 3 Methylglutaconic Aciduria Type I With a Novel Mutation in AUH Gene. *Cureus*. 2020;12(12):e11951.
51. Wortmann SB, Kremer BH, Graham A et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology* 2010; 75(12):1079-83.
52. Kulik W, van Lenthe H, Stet FS et al. Bloodspot assay using HPLC-tandem mass spectrometry for detection of Barth syndrome. *Clin Chem* 2008(2); 54:371-8.
53. Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:23.
54. Davey KM, Parboosingh JS, McLeod DR et al. Mutation of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. *J Med Genet* 2006; 43(5):385-93.
55. Anikster Y, Kleta R, Shaag A, et al. Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. *Am J Hum Genet* 2001; 69(6):1218-24.

56. Anikster Y. Costeff Syndrome. 2006 Jul 28 [Updated 2020 Apr 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
57. Saunders C, Smith L, Wibrand F et al. CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. Am J Hum Genet 2015; 96(2):258-65.
58. Gibson KM, Sherwood WG, Hoffman GF et al. Phenotypic heterogeneity in the syndromes of 3-methylglutaconic aciduria. J Pediatr 1991; 118(6):885-90.

Non Ketotik Hiperglisnemi

Giriş

Nonketotik hiperglisnemi (NKH), glisin klevaj enzim sisteminin yetersiz aktivitesi ile karakterize olan nörometabolik hastalıktır. Klinik şiddete ve nörogelişimsel prognoza göre klasik NKH; şiddetli klasik NKH ve atenuve klasik NKH olarak sınıflandırılabilir.^{1,2}

Varyant NKH, klasik NKH ile benzer bir fenotipe sahiptir ve ana kofaktör lipoik asidin biyosentezini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanır. Lipoat sadece glisin klevaj enzim sistemi (GCS) için değil, aynı zamanda pürüvat dehidrogenaz, 2-ketoglutarat dehidrogenaz ve dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz için de kofaktördür. Bu bozukluklara aynı zamanda çoklu mitokondriyal disfonksiyon sendromları da denir.³ Piridoksamin 5-fosfat oksidaz eksikliği GCS dâhil çok sayıda piridoksal-P-bağımlı reaksiyonun azalmış aktivitesine yol açar.⁴

Şiddetli Klasik NKH

Başlangıç bulguları genellikle yenidoğan döneminde olup, ilk belirtileri arasında; hipotoni, letarji, koma, apne, miyoklonik nöbetler, prenatal dönemde başlamış olabilecek hıçkırık ve pin point pupildir. Apne az sayıda hastada olmasa da, tipik olarak ilk 10 ila 20 gün içinde ventilatör desteğine ihtiyaç duyarlar. Nöbetler tanıda olmayabilir ancak bebeklik döneminde ortaya çıkar. İlk EEG paterni genellikle burst supresyon paternini şeklindedir ve bebeklik döneminde hipsaritmiye ve ardından da multifokal epilepsiye dönüşür. Yenidoğan döneminden sonra gelen hastalarda koma ve apne nadiren tarif edilir. Ağır klasik NKH'si olan hastalar, pes ekinovarus ve yarık dudak-damak gibi konjenital malformasyonlarla başvurabilir. Korpus kallozum agenezisi, hidrosefali, retroserebellar kistler ve serebellar hipoplaziye içeren beyin malformasyonları gösterilmiştir. Korpus kallozum genellikle incedir. MR spektroskopisi ile beyaz ve gri cevherde glisin piki tes-

eder, NKH'li hastalarda plazma ve BOS glisin seviyelerini yükseltir, kore ile ensefalopatiye ve nöbetlerde paradoksal bir artışa yol açar.³⁸ PNPO'da nöbetler sadece piridoksal-P'ye duyarlıdır.

Diğer bir tedavide ketojenik diyetdir. Nöbetlerin azalmasına ve uyanıklığın artmasına neden olmakla birlikte, EEG paterni üzerindeki etkisi değişkendir ve hipsaritmiye etkisi yoktur.³⁹ Bir vagal sinir stimülatörü şiddetli NKH'si olan birkaç büyük hastada etkili olmuştur.⁴⁰

Atenüe NKH'de hiperaktivitenin kontrol edilmesi zordur. Hiperaktivite ve davranış sorunları uygulamalı davranış analizi terapisine yanıt verir.⁴¹ Solunum salgısı yönetimi daha büyük ağır NKH hastalarında zordur ve genellikle bir ölümcül komplikasyon olan recurrent pnömoniyi önlemede yardımcı olabilir.

Varyant NKH ve lipoat sentez kusurları için şu anda etkili bir tedavi mevcut değildir. Benzoat ve dekstrometorfanın etkisi yoktur. Katabolizmanın önlenmesi BOLA3 mutasyonları olan hastalarda gerileyen atakların önlenmesine yardımcı olabilir. Yüksek doz lipoat denebilir ancak sonuçlar genellikle olumsuzdur.

Prognoz

Ağır NKH prognostik faktörleri arasında; yüksek BOS glisin seviyesi ($> 230 \mu\text{M}$) ve beyin MRG'de malformasyonların varlığı iken, atenüe NKH'nin prognostik göstergeleri düşük BOS/plazma glisin oranı ($<0,08$), geç başlangıç (≥ 4 ay) ve epilepsi yokluğudur. Sık hıçkırık, EEG'de burst supresyon paterni ve hipsaritmi kötü prognozu gösterir.⁴²

Klasik NKH'de rezidüel enzim aktivitesinin varlığının iyi prognozla ilişkili olduğu genotip-fenotip korelasyonu kurulmuştur. İki mutasyonun varlığı rezidüel aktivite olmaksızın her zaman ağır NKH'yi gösterir.⁴²

Ağır NKH'li hastaların yaşam süresi nöbet yönetimi ve destekleyici bakımın etkili bir şe-

kilde yapıldığı düşünüldüğünde aylar ile yirmi yılı aşkın bir süre iken, atenüe NKH'li hastalar genellikle dekatlarca hayatta kalır.

KAYNAKLAR

1. Koyata H, Hiraga K. The glycine cleavage system: structure of a cDNA encoding human H-protein, and partial characterization of its gene in patients with hyperglycinemias. *Am J Hum Genet.* 1991;48(2):351-61.
2. Van Hove JLK, Hennermann JB, Coughlin II CR. Nonketotic Hyperglycinemia (Glycine Encephalopathy) and Lipoate Deficiency Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 350-6.
3. Feng WX, Zhuo XW, Liu ZM et al. Case Report: A Variant Non-ketotic Hyperglycinemia With GLRX5 Mutations: Manifestation of Deficiency of Activities of the Respiratory Chain Enzymes. *Front Genet.* 2021;12:605778.
4. Alghamdi M, Bashiri FA, Abdelhakim M et al. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. *Clin Genet.* 2021;99(1):99-110.
5. Krawiec C, Goyal A. Nonketotic Hyperglycinemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
6. Genç Sel Ç, Kılıç M, Yüksel D et al. Nonketotic hyperglycinemia: Clinical range and outcome of a rare neurometabolic disease in a single-center. *Brain Dev.* 2018;40(10):865-75.
7. Shbarou RM, Boustany RM, Daher RT, Pakdel P, Nouredine A, Karam PE. Outcome of Nonketotic Hyperglycinemia in Lebanon: 14-Year Retrospective Review. *Neuropediatrics.* 2019;50(4):235-43.
8. Chiu CF, Lin JL, Lin JJ, Tseng MH, Lo FS, Chiang MC. Nonketotic Hyperglycinemia of Infants in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(5):420-6.
9. Dulac O. Epileptic encephalopathy with suppression-bursts and nonketotic hyperglycinemia. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1785-97.
10. Gabis L, Parton P, Roche P, Lenn N, Tudorica A, Huang W. In vivo 1H magnetic resonance spectroscopic measurement of brain glycine levels in nonketotic hyperglycinemia. *J Neuroimaging.* 2001;11(2):209-11.
11. Mohammad SA, Abdelkhalek HS. Nonketotic hyperglycinemia: spectrum of imaging findings with emphasis on diffusion-weighted imaging. *2017;59(11):1155-63*
12. Shin JH, Ahn SY, Shin JH et al. Sequential magnetic resonance spectroscopic changes in a patient with nonketotic hyperglycinemia. *Korean J Pediatr.* 2012;55(8):301-5.
13. Nonketotic Hyperglycinemia. Van Hove JLK, Coughlin CII, Swanson M, et al. 2002: 14 [Updated 2019

- May 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews * [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. pp. 1993-2020
14. Baker PR II, Friederich MW, Swanson MA et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5. *Brain* 2014;137(2):366-79
 15. Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C et al. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet* 2011;89(6):792-7
 16. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F et al. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis* 2014;37(4):553-6
 17. Tort F, Ferrer-Cortès X, Thió M et al. Mutations in the lipoyltransferase LIPT1 gene cause a fatal disease associated with a specific lipoylation defect of the 2-ketoacid dehydrogenase complexes. *Hum Mol Genet* 2014;23(7):1907-15
 18. Soreze Y, Boutron A, Habarou F et al. Mutations in human lipoyltransferase gene LIPT1 cause a Leigh disease with secondary deficiency for pyruvate and alpha-ketoglutarate dehydrogenase. *Orphanet Rare Dis J* 2013;17:192
 19. Cameron JM, Janer A, Levandovskiy V et al. Mutations in iron-sulfur cluster scaffold genes NFU1 and BOLA3 cause a fatal deficiency of multiple respiratory chain and 2-oxoacid dehydrogenase enzymes. *Am J Hum Genet* 2011;89(4):486-95
 20. Navarro-Sastre A, Tort F, Stehling O et al. A fatal mitochondrial disease is associated with defective NFU1 function in the maturation of a subset of mitochondrial Fe-S proteins. *Am J Hum Genet* 2011;89(5):656-67
 21. Ahting U, Mayr JA, Vanlander AV et al. Clinical, biochemical, and genetic spectrum of seven patients with NFU1 deficiency. *Front Genet* 2015;6:123
 22. Al-Hassnan ZN, Al-Dosary M, Alfadhel M et al. ISCA2 mutation causes infantile neurodegenerative mitochondrial disorder. *J Med Genet* 2015;52(3):186-94.
 23. Ajit Bolar N, Vanlander AV, Wilbrecht C et al. Mutation of the iron-sulfur cluster assembly gene IBA57 causes severe myopathy and encephalopathy. *Hum Mol Genet* 2013;22(13):2590-602.
 24. Lossos A, Stämpfig C, Stevanin G et al. Fe/S protein assembly gene IBA57 mutation causes hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2015;84(7):659-67.
 25. Ichinohe A, Kure S, Mikawa S et al. Glycine cleavage system in neurogenic regions. *Eur J Neurosci* 2004;19(9):2365-70.
 26. Kanno J, Hutchin T, Kamada F et al. Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia. *J Med Genet* 2006;44(3):e69
 27. Swanson MA, Coughlin Jr CR, Scharer GH et al. Biochemical and Molecular Predictors for Prognosis in Nonketotic Hyperglycinemia. *Annals of Neurology* 2015;78(4):606-18.
 28. Jones CM, Smith M, Henderson MJ. Reference data for cerebrospinal fluid and the utility of amino acid measurement for the diagnosis of inborn errors of metabolism. *Ann Clin Biochem.* 2006;43(1):63-6
 29. Aburahma S, Khassawneh M, Griebel M et al. Pitfalls in measuring cerebrospinal fluid glycine levels in infants with encephalopathy. *J Child Neurol* 2011;26(6):703-6.
 30. Christodoulou J, Kure S, Hayasaka K, Clarke JT. Atypical nonketotic hyperglycinemia confirmed by assay of the glycine cleavage system in lymphoblasts. *J Pediatr.* 1993;123(1):100-2.
 31. Applegarth DA, Toone JR. Nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy): laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab* 2001; 74(1-2):139-46.
 32. Van Hove JLK, Vande Kerckhove K, Hennermann JB et al. Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinaemia. *J Inher Metab Dis* 2005;28(5):651-63
 33. Wolff JA, Kulovich S, Yu AL et al. The effectiveness of benzoate in the management of seizures in nonketotic hyperglycinemia. *Am J Dis Child* 1986;140(6):596-602
 34. Van Hove JLK, Kishnani P, Muenzer J et al. Benzoate therapy and carnitine deficiency in non-ketotic hyperglycinemia. *Am J Med Genet* 1995;59(4):444-53.
 35. Zubarioglu T, Kiykim E, Cansever MS, Aktuglu Zeybek C, Yalcinkaya C. Neonatal nonketotic hyperglycinemia: diffusion-weighted magnetic resonance imaging and diagnostic clues. *Acta Neurol Belg.* 2016;116(4):671-3.
 36. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR 2nd et al. Neurodevelopmental outcome and treatment efficacy of benzoate and dextromethorphan in siblings with attenuated nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr* 2016;170:234-9.
 37. Tekgul H, Serdaroglu G, Karapinar B et al. Vigabatrin caused rapidly progressive deterioration in two cases with early myoclonic encephalopathy associated with nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2006;21(1):82-4.
 38. Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T et al. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev* 2012;34(1):72-5.
 39. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(5):509-13.
 40. Tsao C-Y. The efficacy of vagus nerve stimulation in intractable epilepsy associated with nonketotic hyperglycinemia in two children. *J Child Neurol* 2010;25(3):375-8.
 41. Ramirez N, Flynn JM, Csaldic F et al. Musculoskeletal manifestations of neonatal nonketotic hyperglycinemia. *J Child Orthop* 2012;6(3):199-203.
 42. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(2):253-61.

mektedir.⁶¹ Standart metabolik tetkikler normaldir. Spesifik tedavisi yoktur.

KAYNAKLAR

- Hoffmann GF, Kölker S. Cerebral Organic Acid Disorders and Other Disorders of Lysine Catabolism In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 333–48.
- Dancis J, Hutzler J, Ampola MG et al. The prognosis of hyperlysinemia: an interim report. *Am J Hum Genet* 1983;35(3):438–42
- Houten SM, Te Brinke H, Denis S et al. Genetic basis of hyperlysinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:57
- Sacksteder KA, Biery BJ, Morell JC et al. Identification of the α -aminoacidic semialdehyde synthase gene, which is defective in familial hyperlysinemia. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1736–43
- Przyrembel H. Disorders of ornithine, lysine and tryptophan. In: Blau N, Duran Blaskovics M, Gibson KM (eds) Physician's guide to the laboratory diagnosis of inherited metabolic disease. Chapman & Hall, London, 2002 pp 277–300.
- Danhauser K, Sauer SW, Haack TB et al. DHTKD1 mutations cause 2-aminoacidic and 2-oxoacidic aciduria. *Am J Hum Genet.* 2012;91(6):1082–7
- Xu WY, Gu MM, Sun LH et al. A nonsense mutation in DHTKD1 causes Charcot-Marie-Tooth disease type 2 in a large Chinese pedigree. *Am J Hum Genet* 2012;91(6):1088–94
- Glutaric Acidemia Type 1. Larson A, Goodman S. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* 2003;2003;121C(1):38–52
- Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR et al. Natural history, outcome and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006;59(6):840–7
- Strauss KA, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 2: a model of acute striatal necrosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;121C(1):53–70
- Danhauser K, Sauer SW, Haack TB et al. DHTKD1 mutations cause 2-aminoacidic and 2-oxoacidic aciduria. *Am J Hum Genet* 2012;91(6):1082–7
- Hartley LM, Khwaja OS, Verity CM. Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. *Pediatrics* 2001; 107(1):174–5
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, et al. Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991; 88(6):1194–203.
- Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain Dev* 2006; 28(3):136–40
- Bodamer O. Subdural hematomas and glutaric aciduria type I. *Pediatrics* 2001; 107(2):451
- Morris AA, Hoffmann GF, Naughten ER et al. Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* 1999; 80(5):404–5
- Mohammad SS, Angiti RR, Biggin A, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in childhood bilateral basal ganglia disorders. *Brain Commun.* 2020;2(2):178
- Kölker S, Hoffmann GF, Schor DS et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: region-specific analysis of organic acids and acylcarnitines in post mortem brain predicts vulnerability of the putamen. *Neuropediatrics* 2003; 34(5):253–60
- Funk CB, Prasad AN, Frosk P et al. Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort. *Brain* 2005; 128(4):711–22
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27(3):115–23
- Boy N, Mengler K, Thimm E, et al. Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2018; 83(5):970–9
- Boy N, Mühlhausen C, Maier EM et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(1):75–101
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H. Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology.* 2013;81(9):849–50
- Serrano Russi A, Donoghue S, Boneh A, Manara R, Burlina AB, Burlina AP. Malignant brain tumors in patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab.* 2018;125(3):276–80
- Vester ME, Visser G, Wijburg F, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr.* 2016;175(7):1001–6
- Sauer SW, Okun JG, Schwab MA et al. Bioenergetics in glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a role for glutaryl-coenzyme A. *J Biol Chem* 2005;280(23):2180–6
- Strauss KA, Donnelly P, Wintermark M. Cerebral haemodynamics in patients with glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Brain* 2010;133(1):76–92.
- Heringer J, Boy SPN, Ensenuer R et al. Use of guidelines improves the outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* 2010;68(5):743–52
- Tsai FC, Lee HJ, Wang AG et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(4):253–61
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips AD, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet.* 2014;133(1):1–9.

32. Lindner M, Kölker S, Schulze A et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher t Metab Dis* 2004;27(6):851-9
33. Kölker S, Christensen E, Leonard JV et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inher t Metab Dis* 2011;34(3):677-94
34. Kölker S, Garbade SF, Boy N et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res* 2007;62(3):357-63.
35. Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M et al. Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* 2007;130(7):1905-20
36. Chen E, Nyhan WL, Jakobs C et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: neuropathological correlations and first report of severe neurodegenerative disease and neonatal death. *J Inher t Metab Dis* 1996;19(3):335-43
37. Moroni I, D'Incerti L, Farina L et al. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurol Sci* 2000;21(2):103-8.
38. Moroni I, Bugiani L, D'Incerti C et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria and brain malignant tumors: A predisposing condition? *Neurology* 2004;62(10):1882-4
39. Rzem R, Veiga-da-Cunha M, Noel G et al. A gene encoding a putative FAD-dependent L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase is mutated in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(10):5949-54.
40. Rzem R, Vincent MF, Schaftingen v E et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria, a defect of metabolite repair. *J Inher t Metab Dis* 2007;30(5):681-9.
41. Topcu M, Jobard F, Halliez S et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: identification of a mutant gene C14orf160, localised on chromosome 14q22.1. *Hum Mol Genet* 2004;13(22):2803-11
42. Samuraki M, Komai M, Hasegawa Y et al. A successfully treated adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurology* 2008;70(13):1051-2.
43. Knaap vd MS, Jakobs C, Hoffmann GF et al. D-2-Hydroxyglutaric aciduria. Biochemical marker or clinical disease entity? *Ann Neurol* 1999;45(1):111-9
44. Pop A, Struys EA, Jansen EEW et al. D-2-hydroxyglutaric aciduria Type I: Functional analysis of D2HG-DH missense variants. *Hum Mutat.* 2019;40(7):975-82
45. Struys EA, Salomons GS, Achouri Y et al. Mutations in the D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene cause D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Am J Hum Genet* 2005;76(2):358-60.
46. Kranendijk M, Struys EA, Schaftingen v E et al. IDH2 Mutations in patients with D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Science* 2010;330(6002):336
47. Kranendijk M, Struys EA, Gibson KM et al. Evidence for genetic heterogeneity in D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Hum Mut* 2010;31(3):279-83
48. Muntau AC, Röschinger W, Merckenschlager A et al. Combined D-2 and L-2-hydroxyglutaric aciduria with neonatal onset encephalopathy: A third biochemical variant of 2-hydroxyglutaric aciduria? *Neuropediatrics* 2000;31(3):137-40.
49. Matalon R, Michals K, Kaul R. Canavan disease: from spongy degeneration to molecular analysis. *J Pediatr* 1995;127(4):511-7
50. Merrill ST, Nelson GR, Longo N, Bonkowsky JL. Cytotoxic edema and diffusion restriction as an early pathoradiologic marker in canavan disease: case report and review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):169.
51. Canavan Disease. Matalon R, Delgado L, Michals-Matalon K. Canavan Disease. 1999 Sep 16 [Updated 2018 Sep 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
52. Madhavarao CN, Arun P, Moffett JR et al. Defective N acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease. *PNAS* 2005;102(14):5221-6.
53. Matalon R, Michals-Matalon K. Molecular basis of Canavan disease. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2(2):69-76.
54. Fares F, Badarneh K, Abosaleh M, Harari-Shaham A, Diukman R, David M. Carrier frequency of autosomalrecessive disorders in the Ashkenazi Jewish population: should the rationale for mutation choice for screening be reevaluated? *Prenat Diagn.* 2008;28(3):236-41
55. Howell VM, Proos AL, LaRue D et al. Carrier screening for Canavan disease in Australia. *J Inher t Metab Dis* 2004;27(2):289-90
56. Madhavarao CN, Arun P, Anikster Y et al. Glycerol triacetate for Canavan disease: A low-dose trial in infants and evaluation of a higher dose for toxicity in the tremor rat model. *J Inher t Metab Dis* 2009;32(5):640-50
57. Leone P, Janson CG, Bilanuk L et al. Aspartoacylase gene transfer to the mammalian central nervous system with therapeutic implications for Canavan disease. *Ann Neurol* 2000;48(200007):27-38
58. Sass JO, Mohr V, Olbrich H et al. Mutations of ACY1, the gene encoding aminoacylase 1, cause a novel inborn error of metabolism. *Am J Hum Genet* 2006;78(3):401-9.
59. Bolthausen E, Schmitt B, Wevers RA et al. Follow-up of a child with hypoacetylaspartia. *Neuropediatrics* 2004;35(4):255-8
60. Wiame E, Tyteca D, Pierrot N et al. Molecular identification of aspartate N-acetyltransferase and its mutation in hypoacetylaspartia. *Biochem J* 2010;425(1):127-36
61. Wibom R, Lasorsa FM, Töhönen V et al. AGC1 deficiency associated with global cerebral hypomyelination. *N Engl J Med* 2009;361(5):489-95

Asparajin Sentetaz Eksikliği

Giriş

Global gelişme geriliği, konjenital ve progresif mikrosefali, hipertoni ve hiperrefleksi klinik bulguları arasındadır. Erken başlangıçlı dirençli epilepsi tespit edilebilir. Çok çeşitli epileptik nöbetler (spazmlar, tonik nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler, parsiyel kompleks nöbetler) ve EEG paternleri (hipsaritmi, multiple bağımsız spikelar, düzensiz background aktivitesi, burst supresyonu) tespit edilir. Serebral volümde azalma, serebellar atrofi, pons boyutunda azalma, ince korpus kallozum ve miyelinasyonda gerilik beyin MR'da görülecek bulgular arasındadır. Kortikal disgenenezis, periventriküler lökomalazi, mezial temporal sklerozis, gliozis, nöron kaybı ve omuriliğin hidromelisi postmortem tespit edilmiş bulgularıdır.¹⁸⁻²²

Plazma asparajin seviyeleri düşük, plazma glutamin seviyeleri ise artmıştır. Açlık durumunda tetkikin alınması gereklidir. Beyin omurilik sıvısı asparajin seviyelerinin düşük olduğunun gösterilmesi gereklidir. Otozomal resesif geçişlidir. ASNS gen mutasyonları sonucunda ortaya çıkar.

Asparajin ölçümü için kan açlık durumunda alınmalıdır. Azalmış plazma asparajin düzeyinin tespitinin ardından BOS amino asit analizi yapılmalıdır, ancak normal ve düşük düzeyler arasında yalnızca küçük bir fark vardır. Net bir metabolik belirteç olmadığından mutasyon analizi yapılmalıdır.

Tedavi ve Prognoz

Nöbetler genellikle ilaç tedavisine dirençlidir. Asparajin tedavisinin etkisine ilişkin hiçbir veri mevcut değildir.

KAYNAKLAR

1. Häberle J, Görg B, Rutsch F et al. Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med* 2005;353(18):1926–33
2. Häberle J, Görg B, Toutain et al. Inborn error of amino acid synthesis: human glutamine synthetase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2006;29(2-3):352–8
3. Häberle J, Shahbeck N, Ibrahim K, Hoffmann GF, Ben-Omran T. Natural course of glutamine synthetase deficiency in a 3 year old patient. *Mol Genet Metab* 2011;103(1):89–91.
4. Eid T, Thomas MJ, Spencer DD et al. Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet* 2004;363(9402): 28–37.
5. Hu L, Ibrahim K, Stucki et al. Secondary NAD deficiency in the inherited defect of glutamine synthetase. *J Inher Metab Dis* 2015;38(6):1075–83
6. Jaeken J, Häberle J, Dulac O. Disorders of Glutamine, Serine and Asparagine Metabolism In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 357–62
7. Häberle J, Shahbeck N, Ibrahim K et al. Glutamine supplementation in a child with inherited GS deficiency improves the clinical status and partially corrects the peripheral and central amino acid imbalance. *Orphanet J Rare Dis* 2012;25:7:48
8. Van der Crabben SN, Verhoeven-Duif NM, Van Maldergem L et al. An update on serine deficiency disorders. *J Inher Metab Dis* 2013;36(4):613–9
9. Tatabaie L, Klomp LWJ, Rubio-Gozalbo ME et al. Expanding the clinical spectrum of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2011;34(1):181–4
10. Méneret A, Wiame E, Marelli C et al. A serine synthesis defect presenting with a Charcot-Marie-Tooth-like polyneuropathy. *Arch Neurol* 2012;69(7):908–11.
11. Moat SJ, Carling R, Nix B et al. Multicentre age related reference intervals for cerebrospinal fluid serine: Implications for the diagnosis and follow-up of serine biosynthesis disorders. *Mol Genet Metab* 2010;101(2-3):149–52
12. de Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC et al. Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2004;364:2221–2
13. Tabatabaie L, Klomp LW, Berger R, de Koning TJ. L-serine synthesis in the central nervous system: a review on serine deficiency disorders. *Mol Genet Metab* 2010;99(3):256–62
14. Jaeken J, Dethoux M, Fryns J-P et al. Phosphoserine phosphatase deficiency in a patient with Williams syndrome. *J Med Genet* 1997;34(7):594–6
15. Damseh N, Simonin A, Jalas C et al. Mutations in SLC1A4, encoding the brain serine transporter, are

associated with developmental delay, microcephaly and hypomyelination. J Med Genet 2015;52(8):541-7

16. Heimer G, Marek-Yagel D, Eyal D et al. SLC1A4 mutations cause a novel disorder of intellectual disability, progressive microcephaly, spasticity and thin corpus callosum. Clin Genet 2015;88(4):327-35
17. Srour M, Hamdan FF, Gan-Or Z et al. A homozygous mutation in SLC1A4 in sibilings with severe intellectual disability and microcephaly. Clin Genet 2015;88(1):e1-4
18. Palmer EE, Hayner J, Sachdev R et al. Asparagine synthetase deficiency causes reduced proliferation of cells under conditions of limited asparagine. Mol Genet Metab 2015;116(3):178-86
19. Ruzzo EK, Capo-Chichi J-M, Ben-Zeev B et al. Deficiency of asparagine synthetase causes congenital microcephaly and a progressive form of encephalopathy. Neuron 2013;80(2):429-41
20. Alfadhel M, Alrifai MT, Trujiliano D et al. Asparagine synthetase deficiency: new inborn errors of metabolism. JIMD Rep 2014;22:11-6
21. Ben-Salem S, Gleeson JG, Al-Shamsi AM et al. Asparagine synthetase deficiency detected by whole exome sequencing causes congenital microcephaly, epileptic encephalopathy and psychomotor delay. Metab Brain Dis 2015;30(3):687-94

Ornitin ve Prolin Metabolizması Bozuklukları

Ornitin Aminotransferaz Eksikliği (Koroid ve Retinanın Gyrat Atrofisi)

Giriş

İlk bulgular miyopi ve ardından ortaya çıkan gece körlüğüdür. Görme alanı bozuklukları, posterior subkapsüler katarakt ve retinopati diğer göz bulgularıdır. Korioretinal dejenerasyon ilerleyicidir. Ani görme kaybına neden olan vitreus kanaması nadir bir komplikasyondur. Zekâ geriliği nadiren gösterilmiştir.¹⁻² Yenidoğan döneminde beslenememe, hiperamonyemi ve OTC eksikliğini taklit eden orotik asidüri görülebilir.³

Oküler bulgulara ek olarak EEG'de yaygın yavaşlama, anormal kas histopatolojisi, kas güçsüzlüğü ve ince, seyrek düz saç bildirilmiştir.¹ Manyetik rezonans görüntüleme ise yaşla ilişkili olmayan erken dejeneratif ve atrofik beyin değişiklikleri ile periferik sinir sistemi tutulumu mevcuttur.⁴

Açlık plazma ornitini 400-1200 µM aralığında. Retina dejenerasyonunun patofizyolojik mekanizması net değildir. OAT, kofaktör olarak piridoksal fosfat (PLP) gerektirir. Farmakolojik dozlarda piridoksin (vitamin B6) verildiğinde plazma ornitinde kısmi bir azalma görülür.

Hiperamonyemi ile başvuran yenidoğanlar, yaşamlarının ilk haftalarında düşük plazma ornitin, sitrülün ve arjinin seviyeleri ve orotik asidüriye sahiptir.^{3,5} Arjinin uygulaması, düşük plazma arjininini ve hiperamonyemi düzeltmekle birlikte hiperornitinemiye neden olmaktadır.⁵ Üre döngüsü için OAT reaksiyonunun fonksiyonunun bozulması özellikle diyetdeki arjininin büyüme için gerekenden daha az olduğu hastalarda, yetersiz sitrülün ve arjinin seviyelerine, yetersiz üreogeneze ve sonuç olarak hiperamonyemiye yol açabilir. OAT eksikliği olan çocuk ve yetişkinler, glisin transaminazın ornitin inhibisyonu ve ardından

zar enzimi olan pirolin 5-karboksilat (P5C) dehidrogenazın eksikliğinden kaynaklanır. Hiperprolinemi tip II'de plazma prolin düzeyi genellikle 2000 μM 'u aşar, idrarda ve BOS'ta P5C artışı vardır.³⁶

P5C'nin fizyolojik sınırlardaki birikimi, tip II ve tip I hiperprolinemiyi ayırt etmek için kullanılır. P5C dehidrogenaz aktivitesi deri fibroblastlarında ve lökositlerde ölçülebilir. Otozomal resesif kalıtılır.^{32,37}

Bozukluğun benign karakteri nedeniyle diyet tedavisi gerekli değildir. Nöbetler B-6 duyarlıdır.

Prolidaz Eksikliği

Giriş

Yaşamın ilk günleri ile yetişkinlik arasında herhangi zaman diliminde klinik bulgular görülebilir. Tanımlanmış tüm hastalarda hafif veya şiddetli deri lezyonları, özellikle alt ekstremelerde inatçı recurrent ülserasyon, egzematöz lezyonlar, lenfödem, hirsütizm, hiperkeratoz, ışığa duyarlılık, hemoliz, trombositopeni, tenjiyektazi ve purpura bildirilmiştir. Motor veya bilişsel gelişim geriliği, mikrosefali, nöbetler, optik atrofi, tekrarlayan enfeksiyonlar, hepatosplenomegali, dismorfik yüz görünümü ve kistik fibroza benzeyen kronik akciğer hastalığı diğer klinik bulguları arasındadır.³⁸ İmmünolojik anormallikler yaygındır. Hiperagamaglobulinemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek transaminazlar, hipokomplementemi, anormal nötrofil kemotaksisi ve otoantikorlar gösterilmiştir. Prolidaz eksikliği, sistemik lupus eritematozus gelişimi için bir risk faktörü gibi görünmektedir.³⁸⁻⁴⁰

Dismorfik bulgular arasında; belirgin alın, geniş ayrık gözler, propitozis, basık burun kökü, prognatizm, üst ince dudak ve düşük saç çizgisi yer alır.⁴¹ Osteopeni, kısa boy, rikets, genu valgum, spina bifida, kemik yaşı geriliği ve clubbing kemik bulguları arasındadır.⁴²

Çok sayıda imidodipeptid (prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitler özellikle glisilprolin) artmıştır.

Otozomal resesif geçişlidir. PEPD geninde en az 22 farklı mutasyon tanımlanmıştır.⁴¹

Hiperimidodipeptidüri, kromatografi ve doğrudan kimyasal iyonizasyon kütle spektrometresi ile tespit edilebilir. Hemolizat, lökosit veya fibroblastlarda düşük prolidaz aktivitesinin gösterilmesi tanıyı doğrular.

Tedavi ve Prognoz

Kesin bir tedavisi yoktur. Deri ülserleri oral askorbat, manganez, kolajenaz inhibitörü, L-prolin ve glisin içeren merhemler kullanılabilir. Deri greftleri başarısız olmuştur. Prognoz başlangıç yaşı ve klinik fenotipin şiddetine göre değişir.

Spermin Sentaz Eksikliği (Snyder Robinson Sendromu)

Snyder Robinson sendromu, orta ila şiddetli zekâ geriliği, ataksi, hipotoni, osteoporoz ve dismorfizm ile karakterize X'e bağlı geçişli bir hastalıktır. Spermin sentaz eksikliğinden kaynaklanmaktadır.⁴³

KAYNAKLAR

1. Baumgartner MR, Valle D, Dionisi-Vici C. Disorders of Ornithine and Proline Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 321-31.
2. Valayannopoulos V, Boddaert N, Mention K et al. Secondary creatine deficiency in ornithine delta-aminotransferase deficiency. Mol Genet Metab 2009;97(2):109-13.
3. Cleary MA, Dorland L, de Koning TJ et al. Ornithine aminotransferase deficiency: diagnostic difficulties in neonatal presentation. J Inher Metab Dis 2005;28(5):673-9
4. Montioli R, Bellezza I, Desbats MA, Borri Voltattorni C, Salviati L, Cellini B. Deficit of human ornithine aminotransferase in gyrate atrophy: Molecular, cellular, and clinical aspects. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom. 2021;1869(1):140555.
5. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina: further experience with long-term reduction of ornithine levels in children.

- Arch Ophthalmol 2002;120(2):146-53
6. Santinelli R, Costagliola C, Tolone C et al. Low-protein diet and progression of retinal degeneration in gyrate atrophy of the choroid and retina: a twenty-six-year follow-up. *J Inher Metab Dis* 2004;27(2):187-96.
 7. Heinänen K, Nääntö-Salonen K, Komu M et al. Creatine corrects muscle 31P spectrum in gyrate atrophy with hyperornithinaemia. *Eur J Clin Invest* 1999;29(12):1060-5.
 8. Gallagher AC, Pike M, Standing S. HHH syndrome associated with callosal agenesis and disordered neuronal migration. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(6):430-1.
 9. Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, Boldrini R, Meli C, Donati A, et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology*. 2001;57(5):911-4
 10. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:29
 11. Boenzi S, Pastore A, Martinelli D et al. Creatine metabolism in urea cycle defects. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(4):647-53.
 12. Debray FG, Lambert M, Lemieux B et al. Phenotypic variability among patients with hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome homozygous for the delF188 mutation in SLC25A15. *J Med Genet*. 2008;45(11):759-64
 13. Tessa A, Fiermonte G, Dionisi-Vici C et al. Identification of novel mutations in the SLC25A15 gene in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome: a clinical, molecular, and functional study. *Hum Mutat* 2009;30(5):741-8
 14. Miyamoto T, Kanazawa N, Kato S et al. Diagnosis of Japanese patients with HHH syndrome by molecular genetic analysis: a common mutation, R179X. *J Hum Genet* 2001;46(5):260-2
 15. Sokoro AA, Lepage J, Antonishyn N et al. Diagnosis and high incidence of hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia (HHH) syndrome in northern Saskatchewan. *J Inher Metab Dis* 2010;33(3):275-81
 16. Shih VE, Mandell R, Herzfeld A. Defective ornithine metabolism in cultured skin fibroblasts from patients with the syndrome of hyperornithinemia, hyperammonemia and homocitrullinuria. *Clin Chim Acta* 1982;118(2-3):149-57
 17. Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:32
 18. Baumgartner MR, Rabier D, Nassogne MC et al. Delta1-pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: neurodegeneration, cataracts and connective tissue manifestations combined with hyperammonaemia and reduced ornithine, citrulline, arginine and proline. *Eur J Pediatr* 2005;164(1):31-6.
 19. Wolthuis DF, van Asbeck E, Mohamed M et al. Cutis laxa, fat pads and retinopathy due to ALDH18A1 mutation and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(4):511-5.
 20. Coutelier M, Goizet C, Durr A et al. Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2015;138(8):2191-205
 21. Skidmore DL, Chitayat D, Morgan T et al. Further expansion of the phenotypic spectrum associated with mutations in ALDH18A1, encoding Δ1-pyrroline-5-carboxylate synthase (P5CS). *Am J Med Genet A* 2011;55A(8):1848-56
 22. Fischer-Zirnsak B, Escande-Beillard N, Ganesh J et al. Recurrent de novo mutations affecting residue Arg138 of pyrroline-5-carboxylate synthase cause a progeroid form of autosomal-dominant cutis laxa. *Am J Hum Genet* 2015;97(3):483-92
 23. Panza E, Escamilla-Honrubia JM, Marco-Marín C et al. ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism. *Brain* 2015;139(Pt1):e3
 24. Baumgartner MR, Hu C-A, Almashanu S et al. Hyperammonemia with reduced ornithine, citrulline, arginine and proline: A new inborn error caused by a mutation in the gene encoding Δ1-pyrroline-5-carboxylate synthase. *Hum Molec Genet* 2000;9(19):2853-8
 25. Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A et al. Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet* 2009;41(9):1016-21
 26. Guernsey DL, Jiang H, Evans SC et al. Mutation in pyrroline-5-carboxylate reductase 1 gene in families with cutis laxa type 2. *Am J Hum Genet* 2009;85(1):120-9.
 27. Dimopoulou A, Fischer B, Gardeitchik T et al. Genotype-phenotype spectrum of PYCR1-related autosomal recessive cutislaxa. *Mol Genet Metab* 2013;110(3):352-61.
 28. Zampatti S, Castori M, Fischer B et al. De Barsy Syndrome: a genetically heterogeneous autosomal recessive cutis laxa syndrome related to P5CS and PYCR1 dysfunction. *Am J Med Genet A* 2012;158A(4):927-31.
 29. Nakayama T, Al-Maawali A, El-Quessny M et al. Mutations in PYCR2, encoding pyrroline-5-carboxylate reductase 2, cause microcephaly and hypomyelination. *Am J Hum Genet* 2015;96(5):709-19
 30. Willis A, Bender HU, Steel G, Valle D. PRODH variants and risk for schizophrenia. *Amino Acids* 2008;35(4):673-9
 31. Mitsubuchi H, Nakamura K, Matsumoto S, Endo F. Biochemical and clinical features of hereditary hyperprolinemia *Pediatr Int*. 2014;56(4):492-6
 32. Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B et al. Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum. Mol. Genet*. 2007; 16(1): 83-91
 33. Bender HU, Almasham S, Steel G et al. Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J*

- Hum Genet 2005;76(3):409-20.
34. Farrant RD, Walker V, Mills GA, Mellor JM, Langley GJ. Pyridoxal phosphate de-activation by pyrroline-5-carboxylic acid. Increased risk of vitamin B6 deficiency and seizures in hyperprolinemia type II. J. Biol. Chem. 2001; 276(18): 15107-16
 35. Kaur R, Paria P, Saini AG, Suthar R, Bhatia V, Attari SV. Metabolic epilepsy in hyperprolinemia type II due to a novel nonsense ALDH4A1 gene variant. Metab Brain Dis. 2021;36(6):1413-17
 36. Clayton PT. B6-Responsive disorders: a model of vitamin dependency. J Inherit Metab D is 2006;29(2-3):317-26
 37. Geraghty MT, Vaughn D, Nicholson AJ et al. Mutations in the delta 1-pyrroline 5-carboxylate dehydrogenase gene cause type II hyperprolinemia. Hum Mol Genet 1998;7(9):1411 -5.
 38. Falik-Zaccari TC, Khayat M, Luder A et al. A broad spectrum of developmental delay in a large cohort of prolidase deficiency patients demonstrates marked interfamilial and intrafamilial phenotypic variability. Am J Med Genet [B] 2010;153(1):46-56
 39. Shrinath M, Walter JH, Haeney M et al. Prolidase deficiency and systemic lupus erythematosus. Arch Dis Child 1997;76(5):441-4.
 40. Spodenkiewicz M, Spodenkiewicz M, Cleary M, et al. Clinical Genetics of Prolidase Deficiency. An Updated Review. Biology (Basel). 2020 21;9(5):108.
 41. Rossignol F, Wang H, Ferreira C. Prolidase Deficiency. 2015 Jun 25 [Updated 2022 Jul 7]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022
 42. Besio R, Maruelli S, Gioia R et al. Lack of prolidase causes a bone phenotype both in human and in mouse. Bone. 2015;72:53-64.
 43. Abela L, Simmons L, Steindl K et al. N8-acetylspermidine as a potential biomarker for Snyder-Robinson syndrome identified by clinical metabolomics. J Inherit Metab Dis 2016;39(1):131-7.

Aminoasit Taşıma Bozuklukları

Hartnup Hastalığı

Giriş

Pellegra benzeri dermatit, intermittan serebellar ataksi ve nöropsikiyatrik (anksiyete, depresyon) bozukluklar klinik bulguları arasındadır. Klinik semptomlar geliştiren az sayıdaki hastada, cilt lezyonları ve nörolojik problemler genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ve yaşla birlikte iyileşme eğilimindedir. Güneş ışığı, sıcak hava, yetersiz beslenme, çeşitli ilaçlar ve stres semptomları hızlandırabilir. Işığa maruz kalan bölgelerde pellegra benzeri cilt değişiklikleri bulunur. Erüpsiyonlar çinko eksikliğinde görülenleri taklit edebilir. Ataksi, baş ağrısı atakları, kas ağrısı ve güçsüzlük ortaya çıkabilir. Nadiren zekâ geriliği, tremor, nöbetler, deliryum ve psikoz görülebilir.¹⁻⁶

Renal proksimal tübül ve intestinal epitelin apikal kenar membranında yer alan nötral amino asit taşıyıcısı olan B⁰AT1 (SLC6A19)'deki bozukluk sonucunda ortaya çıkar.⁷⁻⁸

Tüm nötral amino asitlerin (alanin, serin, treonin, valin, lösin, izolösin, fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin ve sitrülün ve mono-amino-dikarboksilik amidlerin (asparagin ve glutamin) intestinal alım ve tübüler reabsorpsiyonunu bozulur.

Aminoasidüri için taranan yenidoğanlarda bildirilen Hartnup hastalığı insidansı 1/15.000'dir. Hartnup hastalığı SLC6A19'daki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal resesif kalıttır.⁹⁻¹¹

İdrar nötral amino asit artışı, plazma normal veya düşük-normal konsantrasyonlar tanıyı destekler. Hasta normal veya düşük proteinli diyet ile beslenirse indol bileşiklerinin idrarla atılımı normal olabilir. Oral L-triptofan yüklenildiğinde ise indol atılımında ciddi bir artış görülür.⁵

Tedavi ve Prognoz

Diyetle yeterli miktarda niasin alımı veya yüksek miktarda protein alınmasıyla bulgular önenebilir. Dermatit ve nörolojik semptomlar genellikle oral nikotinamid (50-300 mg/gün) ile düzelir. Oral neomisin, triptofanın intestinal parçalanmasını ve indol üretimini azaltır. Yenidoğan taraması ile erken tanı semptomatik hastalığın yeterli şekilde izleme ve önlenmesine olanak tanır. Semptomların ciddiyeti yaşla birlikte azalır. Prognoz oldukça iyidir.^{1,5,7,12}

KAYNAKLAR

1. Hashmi MS, Gupta V. Hartnup Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
2. Ciecieręga T, Dweikat I, Awar M et al. Severe persistent unremitting dermatitis, chronic diarrhea and hypoalbuminemia in a child; Hartnup disease in setting of celiac disease. *BMC Pediatr* 2014;14:311
3. Patel AB, Prabhu AS. Hartnup disease. *Indian J Dermatol.*2008;53(1):31-2
4. Schmidtke K, Endres W, Roscher A et al. Hartnup syndrome, progressive encephalopathy and alloalbuminaemia. A clinico-pathological case study. *Eur J Pediatr.*1992;151(12):899-903.
5. Nääntö-Salonen K, Schiff M, Niinikoski H. Disorders of Amino Acid Transport at the Cell Membrane. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 363–71.
6. Cheon CK, Lee BH, Ko JM, Kim HJ, Yoo HW. Novel mutation in SLC6A19 causing late-onset seizures in Hartnup disorder. *Pediatr Neurol* 2010;42(5):369–71
7. Broer S. Apical transporters for neutral amino acids; physiology and pathophysiology. *Physiology* 2008; 23:95–103.
8. Broer S. The role of the neutral amino acid transporter B0AT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition. *IUBMB* 2009;61(6):591–9
9. Kleta R, Romeo E, Ristic Z et al. Mutations in SLC6A19, encoding B0AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet* 2004;36(9):999–1002.
10. Seow HF, Broer S, Broer A et al. Hartnup disorder is caused by mutation in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. *Nat Genet* 2004;36(9):1003–7
11. Pillai NR, Yubero D, Shayota BJ et al. Loss of CLTRN function produces a neuropsychiatric disorder and a biochemical phenotype that mimics Hartnup disease. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2459-68
12. Camargo SMR, Bockenhauser D, Kleta R. Aminoacidurias: clinical and molecular aspects. *Kidney Int* 2008;73(8):918–25