

BÖLÜM 88

TEDAVİ EDİLEBİLİR NÖROMETABOLİK HASTALIKLAR VE NÖROMETABOLİK HASTALIKLARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Ümmü ALAKUŞ SARI¹
Fatih KARDAŞ²

GİRİŞ

Kalıtsal metabolik hastalıklar tek gen kusurlarına bağlı, esas olarak bir enzim, transport proteini veya kofaktör eksikliğinden kaynaklanır. Yaklaşık 1500 kalıtsal metabolik bozukluk tanımlanmıştır.¹ Patofizyolojinin temelinde toksik maddenin birikmesi ve son ürün eksikliği rol oynar. Kalıtsal metabolik bozukluklar intrauterin dönemden yaşlılığa kadar herhangi bir yaşta bulgu verebilir. Karaciğer, kalp, kas, böbrekler dahil olmak üzere birçok organ etkilenirken çoğunda da sinir sistemi etkilenmektedir. Adeta bir bukalemun gibi, bireysel olarak izole konvülsiyon veya hareket bozukluktan komaya kadar değişen çeşitli nörolojik semptom ve bulgularla şiddeti değişken şekilde kendini gösterebilir. Özellikle uyumsuz nörolojik bulgular, gelişimsel gerilik ve gerileme ve/veya dismorfik bulgular, cilt-göz-visseral organ tutulumu gibi sistemik bulgular, anormal vücut kokusu varlığında kalıtsal metabolik hastalıklardan şüphe edilmelidir. Akriba evliliğinin olması, ailede etiyojisi bilinmeyen ölüm veya nörolojik hastalık öyküsü kalıtsal metabolik hastalıklar lehinedir. Spesifik elektroensefalografi (EEG) veya beyin manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) bulguları doğru tanıya yönelik önemli ipuçları sağlayabilir. Örneğin akçaağaç şurubu idrar hastalığının karakteristik EEG bulgusu 'tarak benzeri ritmdir. Piruvat dehidrogenaz kompleks eksikliğinde veya glisin enfalopatisinde MRG disgenetik korpus kallozum eşlik edebilir.²

Tedavi edilebilir bozukluğun kaçırılmaması önemlidir. Mortalite ve kalıcı sekellerin önüne geçilebilmesi için tanının erken konulabilmesi, fırsat penceresinde yakalanması gerekir. Neonatal tarama programları, hızlı ve ucuz teknolojilerin ortaya çıkması ile tüm ekzom veya genom sekanslamadaki gelişmeler ve kalıtsal metabolik hastalıklar açısından klinik şüphe indeksinin yüksek olması bu amaca katkı sağlamaktadır. Metabolomiks ve transkriptomiks gibi entegre multi-omik analizlerin klinik alanlarda kullanımının da tedavi edilebilir hastalıkların keşiflerini daha da hızlandırması beklenmektedir.³

Çoğu kalıtsal metabolik bozukluk, bozulmuş metabolik yolağın homeostazının restorasyonu yoluyla tedavi edilebilir. Temel tedavi yaklaşımları substrat ve alternatif metabolit birikimini azaltmak için diyet kısıtlamaları,

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

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., fkardas@erciyes.edu.tr

Karaciğer/organ trasplantasyonu ile enzim aktivitesi kalıcı olarak sağlanarak metabolik kusur kısmen düzeltilebilir. Seçilmiş vakalarda modifiye edici tedavi seçeneğidir. Üre döngü bozukluklarında ve organik asidemilerde hayatı tehdit edici metabolik kriz sıklığını ve nörolojik hasar riskini azaltılabilir, diyet toleransında artış sağlayabilir. Heterolog hepatosit transferi ağır üre döngü bozukluğu olan hastalara yapılmış ve geçici metabolik stabilizasyon sağlayabilmiştir.⁸

Kalıtısal metabolik hastalıklar tek gen bozukluğuna bağlı geliştiğinden prensip olarak mutasyona uğramış genin değiştirilmesi kesin bir tedavi sağlayacaktır. Ancak kan beyin bariyeri, immun yanıt, hücrel toksisite, potansiyel onkogenез, transgen kayıpları ve etik konular gibi engeller mevcuttur. Gen tedavisi presemptomatik metakromatik lökodistrofi, erken evre serebral form adrenolökodistrofi hastalarına yapılmış ve yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Fabry hastalığı, mukopolisakkaridoz tip III dahil olmak üzere birçok kalıtısal hastalıkta gen tedavisi çalışmaları devam etmektedir. Otolog hematopoetik kök hücrelerin ünlü genom düzenleme tekniği CRISPR / Cas9 sistemi kullanılarak yapılan genom modifikasyonu kalıtısal metabolik hastalıkların küratif tedavisi için umut vericidir.⁹

Önce etkilenen kişiye tedavi ve sonra aileye genetik danışmanlık sağlanmalıdır.

Tablo 1, 2 ve 3'te ensefalopati, nöbet, gelişimsel veya bilişsel gerilik ile ilişkili tedavi edilebilir kalıtısal metabolik hastalıklara örnekler verilerek sorumlu genler, kalıtım şekilleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi seçenekleri özet olarak sunulmuştur.^{3,10-18}

KAYNAKLAR

1. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, et al. An international classification of inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jan;44(1):164–77.
2. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Apr;65(2):179–208.
3. Karnebeek CDM van, Sayson B, Lee JY, et al. Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Front Neurol.* 2018 Dec;9:1016.
4. Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics.* 2018 Feb;45(2):61–70.
5. Lewis G, Morrill AM, Conway-Allen SL, et al. Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuro-nal Ceroid Lipofuscinosis Type 2. *J Child Neurol.* 2020 Apr;35(5):348–53.
6. Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Feb 2;3(3):200–15.
7. Meyburg J, Opladen T, Spiekerkötter U, et al. Human heterologous liver cells transiently improve hyperammonemia and ureagenesis in individuals with severe urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jan;41(1):81–90.
8. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr.* 2019 Oct 25;7:433.
9. Ferrari G, Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells. *Nat Rev Genet.* 2021 Apr;22(4):216–234.
10. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J. Inborn Metabolic Diseases. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2016.
11. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. In: GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. [Updated 2016 Oct 6]
12. Sharma S, Prasad AN. Molecular Sciences Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 2;18(7):1384.
13. Assi L, Saklawi Y, Karam PE, et al. Treatable Genetic Metabolic Epilepsies. *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Sep;19(9):30.
14. Saini, Sharma S. Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease in children: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021 Mar-Apr;24(2):173.
15. 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 Jan;99(1):99–110.
16. Ganetzky R, McCormick EM, Falk MJ. Primary Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Overview. In: GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. [Updated 2021 Jun 17]
17. Motte J, Fisse AL, Grüter T, et al. Novel variants in a patient with late-onset hyperprolinemia type II: diagnostic key for status epilepticus and lactic acidosis. *BMC Neurol.* 2019 Dec;19(1).
18. Hoytema van Konijnenburg EMM, Wortmann SB, Koelewijn MJ, et al. Treatable inherited metabolic disorders causing intellectual disability: 2021 review and digital app. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Apr 12;16(1):170.