



Ulusal
Nadir Hastalıklar
Derneği



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024

ANEMON EGE OTEL

www.nadhas.org

Sempozyum Kitabı



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

AÇILIŞ	13:00-13:10	Konuşmacılar	Dr. Rüçhan SERTÖZ - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Dr. Nihal METE GÖKMEN	
	13:10-13:25	Konuşmacı	Merve EVREN	Bilime Sanat Katmak
PANEL-1: Nadir Hastalıkların Alerjik Yüzü	13:25-14:00	Oturum Başkanları:	Dr. Nur SOYER - Dr. Aslı KILAVUZ - Dr. Hüseyin KAYA	
	13:25-13:35	Konuşmacı	Dr. Gizem KARADAŞ	Arı ile Anafilaksi ve Ötesi
	13:35-13:45	Konuşmacı	Dr. Sinem İNAN	Kemikte Litik Lezyon
	13:45-13:55	Konuşmacı	Dr. Nihal GÖKMEN	Sistemik Mastositozis
	13:55-14:00	Tartışma		
PANEL-2: Nadir Hastalıkların Romatolojik Yüzü	14:00-14:35	Oturum Başkanları:	Dr. Gonca KARABULUT - Dr. Figen YARGUCU ZİHNİ	
	14:00-14:10	Konuşmacı	Dr. Duygu KERİM	Kriyoglobulinemik Vaskülit
	14:10-14:20	Konuşmacı	Dr. Gökten BULUT	Ailevi Akdeniz Ateşi
	14:20-14:30	Konuşmacı	Dr. Hasibe AYTAÇ	Anjiödem ve Romatoloji
	14:30-14:35	Tartışma		
PANEL-3: Nadir Hastalıkların Acil ve Yoğun Bakım Yüzü	14:35-14:55	Oturum Başkanları:	Dr. Mehmet UYAR - Dr. Funda KARBEK AKARCA	
	14:35-14:50	Konuşmacılar	Dr. Yusuf Ali ALTUNCI Dr. Berna YERDELEN ECİR	Acilde ve Yoğun Bakımda Nadir Hastalık Tanısı
	14:50-14:55	Tartışma		
KAHVE MOLASI	14:55-15:10			
PANEL-4: Nadir Hastalıklar Seyir Defteri	15:10-15:40	Oturum Başkanları:	Dr. İpek Kaplan BULUT - Dr. Iğın ŞİMŞİR	
	15:10-15:25	Konuşmacılar	Dr. Burcu YAĞMUR Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU	Nadir Kardiyomiyopatiler
	15:25-15:35	Konuşmacı	Dr. Meryem DEMİR	Servis Nöbetinde Nadir Hastalık Tanısı
	15:35-15:40	Tartışma		
PANEL-5: Hastam Her Şeye Alerjik	15:40-16:45	Oturum Başkanları:	Dr. Aytül Zerrin SİN - Dr. Ali KOKULUDAĞ	
	15:40-15:50	Konuşmacı	Dr. Kasım OKAN	Poliklinikte Nadir Bir Hastalık
	15:50-16:00	Konuşmacı	Dr. Bilge ARSLAN	Anafilaksi Olgu Sunumu: Nedeni Ne Olabilir?
	16:00-16:15	Konuşmacı	Ecz. Elif ERTUNA	Hastam Her İlaça Alerjik
	16:15-16:25	Konuşmacı	Dr. Fatih KURAL	Familyal Hiperalfatriptazemi
	16:25-16:40	Konuşmacı	Dr. Hüseyin ONAY	Alerjiden Genetiğe Bilimsel Yolculuk
	16:40-16:45	Tartışma		



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

PANEL-6: Rabdomyoliz Kalıtsal Metabolik Hastalıklar için İpucu	16:45-17:20 Oturum Başkanları: Dr. Sema KALKAN UÇAR - Dr. Ebru CANDAN
16:45-16:55	Konuşmacı Dr. Havva YAZICI Temel Yaklaşım
16:55-17:05	Konuşmacı Dr. Fehime ERDEM KARAPINAR Myopatik Glikojenozlar
17:05-17:15	Konuşmacı Dr. Sakina KURT Yağ Asidi Oksidasyon Kusurları
17:15-17:20	Tartışma

**KAHVE
MOLASI** 17:20-17:35

PANEL-7: İmmün Yetmezlik	17:35-17:50 Oturum Başkanları: Dr. Neslihan EDER - Dr. Ömür ARDENİZ
17:35-17:45	Konuşmacı Dr. Esra GÜLER Hermansky Pudlak Gen Mutasyonlu Primer İmmün Yetmezlik
17:45-17:50	Tartışma

PANEL-8: Hereditör Anjiyoödem	17:50-18:20 Oturum Başkanları: Dr. Güneş AK - Dr. Kerem ÖZTÜRK
17:50-18:05	Konuşmacılar Dr. Hande DİK Öteki Dünyadan Haberler Dr. Rabia YELLİ
18:05-18:15	Konuşmacı Dr. Asuman ÇAMYAR Hereditör Anjiyoödemde Atak Tetikleyicileri
18:15-18:20	Tartışma

PANEL-9: Nadir Hastalıkların Nörolojik Yüzü	18:20-18:50 Oturum Başkanları: Dr. Özgül EKMEKÇİ - Dr. Nur YÜCEYAR
18:20-18:30	Konuşmacı Dr. Rasim TUNCEL Nadir bir Nöromusküler Hastalık: Distal Spinal Musküler Atrofi
18:30-18:40	Konuşmacı Dr. Bedriye KARAMAN Nadir Bir Paraneoplastik Sendrom: NMDAR Ensefaliti
18:40-18:45	Tartışma

KAPANIŞ	18:45-18:55 Konuşmacılar Dr. Aslı KILAVUZ Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU Dr. Nihal METE GÖKMEN
----------------	---





2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

SEMPOZYUM BAŞKANI

- Dr. Nihal METE GÖKMEN

DÜZENLEME KURULU

- Dr. Nihal METE GÖKMEN
- Dr. Ömür ARDENİZ
- Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU
- Dr. Aslı KILAVUZ

BİLİMSEL KURUL

- Dr. Güneş AK
- Dr. Funda KARBEK AKARCA
- Dr. Ulus Salih AKARCA
- Dr. Yusuf Ali ALTUNCI
- Dr. Ömür ARDENİZ
- Dr. Hasibe AYTAÇ
- Dr. Gökten BULUT
- Dr. Ebru CANDAN
- Dr. Asuman ÇAMYAR
- Dr. Meryem DEMİR
- Dr. Neslihan EDER
- Dr. Özgül EKMEKÇİ
- Ecz. Elif ERTUNA
- Dr. Nihal METE GÖKMEN
- Dr. Gonca KARABULUT
- Dr. Bedriye KARAMAN
- Dr. Hüseyin KAYA
- Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU
- Dr. Aslı KILAVUZ
- Dr. Ali KOKULUDAĞ
- Dr. Hüseyin ONAY
- Dr. Kerem ÖZTÜRK
- Dr. Aytül Zerrin SİN
- Dr. Nur SOYER
- Dr. Iğın YILDIRIM ŞİMŞİR
- Dr. Rasim TUNÇEL
- Dr. Sema KALKAN UÇAR
- Dr. Mehmet UYAR
- Dr. Nur YÜCEYAR
- Dr. Figen YARGUCU ZİHNİ



**2. NADİR
HASTALIKLAR
GÜNÜ SEMPOZYUMU**
29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

**KONUŞMA
METİNLERİ**



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

SİSTEMİK MASTOSİTOZİSE BAĞLI KEMİKTE LİTİK LEZYON

Sinem İNAN,

Uzm.dr, İzmir Şehir Hastanesi Alerji ve İmmunoloji Kliniği, İzmir/TÜRKİYE, drsineminan@gmail.com

E. Nihal Mete GÖKMEN,

Prof. dr, Ege Üniveristesi İç Hastalıkları Alerji ve İmmunoloji Kliniği, İzmir/TÜRKİYE, enihalmete@yahoo.com.tr

Öz. Sistemik Mastositozis (SM); mast hücrelerinin başta deri ve kemik iliği olmak üzere pek çok organda anormal proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Mast hücre infiltrasyonu ve artmış mediyatör salınımı ile anafilaksi, flushing, kaşıntı, hipotansiyon, senkop, çarpıntı, taşikardi, nöropsikiyatrik semptomlar ve kemik ağrıları sık olarak görülmektedir. SM hastalarında kas-iskelet sistemi sık etkilenir. Lokal olarak klonal mast hücre infiltrasyonu ile kemiğin normal yapısının değişmesinin ve mast hücrelerinden artmış heparin, TNF, IL-6 ve proteaz salınımı ile osteoklastik aktivitenin artmasına ve osteoblastik aktivitenin inhibisyonuna bağlı kemik kaybına yol açmaktadır. Hastalar yaygın kemik-kas ağrıları, osteoskleroz, osteolitik kemik lezyonları veya patolojik kemik kırıklarıyla birlikte osteopeni veya osteoporoz ile başvurabilmektedir. Bu nedenle nedeni bilinmeyen osteoporozu olan tüm hastalar, özellikle de erkekler, mast hücre hastalığı açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Yüksek serum bazal triptaz düzeyi ve kemik iliği biyopsisi ile doğrulanmış SM tanısı ile takip ettiğimiz ve bacak ağrısı nedeniyle başvurduğu dış merkezde femurda osteolitik kemik lezyonu saptanması üzerine aseptik femur başı nekrozu ön tanısıyla operasyon planlanan fakat tarafımıza danışan hastada yapılan değerlendirmeler sonucunda SM'ye bağlı litik kemik lezyonu olduğu tespit edilen 43 yaşındaki erkek hastamızı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: "Sistemik Mastositozis", "Kemik Tutulumu", "Litik Lezyon", "Osteoporoz", "Osteoskleroz"

Abstract. Systemic Mastocytosis (SM); a rare disease characterized by abnormal proliferation of mast cells (MC) in various organs, mainly in the skin and bone marrow. Anaphylaxis, flushing, pruritus, hypotension, syncope, tachycardia, neuropsychiatric symptoms and bone pain are frequently seen with increased MC mediator release. Locally, clonal MC infiltration causes changes in the normal structure of the bone and increased release of heparin, TNF, IL-6 from MC, leading to increased osteoclastic activity and bone loss due to inhibition of osteoblastic activity. Patients may present with widespread bone-muscle pain, osteosclerosis, osteolytic bone lesions, osteopenia or osteoporosis with pathological bone fractures. Therefore, patients with unexplained osteoporosis, especially men, should be investigated for MC disease.

We present our 43-year-old male patient, who was diagnosed with SM and was scheduled for surgery with the preliminary diagnosis of aseptic femoral head necrosis, at the hospital where he was admitted due to leg pain. Our patient, whom we were following with the diagnosis of SM, applied to us before the surgery. Radiologic imaging and evaluation with



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

multidisciplinary collaboration of radiology, nuclear-medicine, orthopedics, hematology, endocrinology, and allergy-immunology detected an osteolytic bone lesion due to SM.

Keywords: : “Systemic Mastocytosis”, “Bone Disease”, “lytic lesion”, “Osteoporosis”, “Osteosclerosis”

Giriş

Sistemik Mastositozise ve İskelet Sistemi Bulguları

Sistemik Mastositozis (SM), bir veya birden fazla deri dışındaki organlarda anormal mast hücrelerinin klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan ve nadir görülen bir hastalıktır. Mast hücrelerinin kaynağı hematopoetik öncü hücrelerdir. Kit ligandı olarak da adlandırılan kök hücre faktörü (SCF), hematopoietik progenitörlerden mast hücrelerinin normal gelişimi ve genişlemesi için gerekli olan bir büyüme faktörüdür. Mast hücreleri yüzeyinde SCF için tirozin kinaz aktivitesi olan KIT reseptörünü eksprese eder. SCF ve KIT etkileşimi mast hücreleri ve öncüleri için büyüme ve farklılaşma uyarısı oluşturur. SM’da KIT geninde fonksiyon kazandıran mutasyon bulunur. Hastaların büyük bir kısmındaki mutasyon KIT’teki kodon 816’yı (D816V) etkiler. Bu mutasyonda Kit proteinindeki aspartik asit yerine valin artığının (D816V) geçmesiyle sonuçlanır. Aspartik asit yerine bu lokasyonu farklı bir aminoasidin alması, reseptörde ligandla (SCF) çapraz bağlantıya gerek olmadan otofosforilasyon ve mast hücrelerinin kontrolsüz artışına yol açarak mast hücrelerinde klonal neoplastik bir genişleme oluşturur. Mast hücreleri CD34+ pluripotent öncül hücrelerden gelişir ve matürasyonunu dokularda tamamlar. Olgunlaşma döneminde CD34 ekspresyonu azalır CD117 ekspresyonu devam eder. SM hastalarında CD2, CD25, CD35 yüzey markerları belirgin olarak artar (1, 2).

SM tanısını koymak ve değerlendirmek için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi gereklidir. Uygun klinik tabloya sahip hastada Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) sistemik mastositoz formları için yayınlamış olduğu tanı kriterlerine göre konulmaktadır ve major kritere ek olarak bir minör kriterin veya üç minör kriterin varlığı gereklidir. Major kriter, kemik iliği ve/veya ekstrakutanöz organ biyopsi kesitlerinde tespit edilen multifokal yoğun mast hücre infiltratları (agregatlarda ≥ 15 mast hücresi) varlığı olup minor kriterler; kemik iliği veya ekstrakutanöz organ kesitlerinde, 1. İnfiltrattaki mast hücrelerinin >25 ’inin iğsi şekilde veya atipik morfolojide olması veya kemik iliği aspirat yaymalarındaki tüm mast hücrelerinin >25 ’i immatür veya atipik olması, 2. KIT’in 816 kodonunda aktive edici bir nokta mutasyonunun saptanması, 3. Mast hücrelerinde CD25 +/- CD2 ekspresyonu, 4. Bazal serum triptazının sürekli >20 ng/ml olmasıdır (3).

SM tanısı konulan her hasta DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmelidir. SM alt tipleri kemik iliği SM, indolen SM, smoldering SM, agresif SM, mast hücre dışı klonal başka bir klonal hematolojik hastalıklarla ilişkili SM (SM-AHNMD) ve mast hücreli lösemi (MHL) sınıflandırılmaktadır. SM’li tüm hastalarda tiplendirme amacıyla B ve C



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

bulguları açısından değerlendirilmelidir. B bulguları, organ fonksiyon bozukluğu olmadan ciddi organ tutulumunu ifade eder. Bunlar, organomegali/lenfadenomegali, triptaz düzeylerinin 200 kIU/ml'nin altında olması, kemik iliğinde hipersellülarite ve displazi ve belirgin mast hücre infiltrasyonu olmasıdır. C bulguları ise aşırı mast hücre infiltrasyonuna bağlı organ fonksiyon bozukluğunu gösterir. Bunlar sitopeni, hepatosplenomegali ve KCFT artışı, asit, malabsorbsiyon, GİS kanaması ve osteoporoz dışı patolojik kemik fraktürü, geniş litik kemik lezyonu (>2cm) varlığıdır. C bulguları agresif hastalık ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir. C bulguları olmaksızın iki veya daha fazla B bulgusu olması Smoldering SM ve herhangi bir C bulgusu varlığı ise Agresif SM olarak değerlendirilir. MCL'de ise periferel dolaşımda %10' dan fazla ve/veya kemik iliği aspirasyonunda %20' den fazla mast hücresi bulunur (3,4).

SM'nin tüm formlarının patogenezi, hem kronik hem de epizodik mast hücre mediatör salınımından ve bir veya daha fazla dokuda aşırı mast hücresi birikiminden kaynaklanır. Mast hücrelerinden salınan mediatörler arasında histamin, heparin, lökotrienler, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör, proteazlar ve tümör nekroz faktör dahil sitokinler bulunur. Bu mediatörlerin hızlı ve yoğun bir şekilde salınımıyla gelişen belirti ve semptomlar, alerjik ve anafilaktik reaksiyonlara benzer şekilde olmaktadır.

SM'de en sık görülen belirtiler; deride ürtikerya pigmentoza adı verilen kahverengi döküntüler, mast hücrelerinden mediyatör salınımına bağlı karın ağrısı, bulantı, ishal, göğüste yanma, mide ülseri, kaşıntı, deride kızarma, baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı ve anafilaksi gibi bulguların yanı sıra kemik, kas ağrıları, osteoporoz gibi kas-iskelet sistemi bulgularıdır.

İskelet tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Osteoporoz (%18-37), görüntüleme yöntemlerinde fokal sklerotik/litik kemik lezyonları, kemik iliği infiltrasyonundan kaynaklanan kemik ağrısı şeklinde veya herhangi bir semptom olmadan kendini gösterebilir. SM'lerin %2-19'unda osteoskleroz ve artmış kemik yoğunluğu da gözlemlenebilir (5). Bu hastalarda osteolitik ve osteosklerotik lezyonların birlikteliği görülmektedir. Bu nedenle SM'li hastalarda kemik mineral dansite (KMD), kemik tutulumunun değerlendirilmesinde tek başına uygun bir teknik olarak görünmemektedir. Aktive olan mast hücrelerinden osteoklastik aktiviteyi arttıran (ör:histamin, heparin, TNF, IL-6) veya osteoblastik aktiviteyi inhibe eden (IL-1, IL-6, TNF) mediatörler salgılanır. Tersine, farklı koşullar altında mediatörler osteoblastik aktiviteyi destekleyebilir (TGF- β) osteoklastik aktiviteyi inhibe eder (IL-12, IFN- γ) (6). En çok bulunan mediatör olan histamin, osteoklastları ve öncüllerini uyarır ve osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu artırır. Böylece osteoklastların toplanmasını ve kemik rezorpsiyonunu teşvik eder. Triptaz seviyeleri kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu belirteçleri ile ilişkilidir. Serum triptaz seviyeleri ve kemik turnover belirteçleri, osteoskleroz ve artmış kemik yoğunluğu olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (7). Bu nedenle, mast hücrelerinde orta düzeyde bir artışla osteoklastogenezi, daha yüksek mast hücre yükü ile osteoblastogenezi destekleyen mediatörler baskın hale gelmektedir (8). Osteoporoz indolen SM'de yaygın bir



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

özelliğ olmasına rağmen, ilerlemiş (advanced) vakalarda sıklıkla kemik yoğunluğunun artmasıyla karşılaşıldığı ve daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda osteoporoz tedavisinde kalsiyum ve D vitamini takviyeleri ve bifosfanatlar first-line tedavide tercih edilmektedir. Şiddetli ve bifosfonata dirençli vakalarda ve SM'e bağlı kemik ağrısında interferon- α ve bir RANKL-inhibitorü olan denosumab yararlı olabilir (9).

Amaç-Yöntem

Ege Üniversitesi iç hastalıkları alerji-immunoloji kliniğimizde 2018 yılından beri SM tanısı ile takip ettiğimiz ve bacak ağrısı nedeniyle başvurduğu dış merkezde femurda osteolitik kemik lezyonu saptanması üzerine aseptik femur başı aseptik nekrozu ön tanısıyla operasyon planlanan fakat tarafımıza danışan hastada yapılan değerlendirmeler sonucunda SM'ye bağlı litik kemik lezyonu olduğu tespit edilen 43 yaşındaki erkek hastamızı sunuyoruz.

Olgu

43 yaşında erkek hasta, 2013'den beri akşamları daha fazla olan aniden kulaklardan başlayıp tüm vücuda yayılan sıcaklık hissi/kızarıklık, nefes darlığı, çarpıntı ve sistolik kan basıncının 180mmHg'a kadar çıkan hipertansiyon atakları olmuştur. 2014 başlarında ayda bir sonrasında haftada 2 kez bu şekilde anafilaksi atakları olmaya başlamıştır. O dönemde inhalen alerjenlerle yapılan deri prik testleri negatif saptanmıştır. Dış merkezde 2015 yılında yapılan tetkiklerinde bazal triptaz: 65 $\mu\text{g/L}$ olarak tespit edilerek kemik iliği biyopsisi yapılmış ve SM tanısı almıştır. H1 ve H2 antihistaminik kombinasyon tedavisi (fexofenadin, ketotifen ve famotidin) verilmiş, 2-3 ay şikayetleri azalmış ama sonrasında tekrar başlamıştır. 2018 yılında Ege Üniversitesi Alerji-İmmunoloji kliniğimize başvuran hastanın B ve C bulguları olmaması nedeniyle indolen SM tanısıyla takibe alındı. Tedavisi (bilastin, ketotifen, famotidin, montelukast ve anafilaksi esnasında yapılmak üzere adrenalin otoenjektörü olarak) revize edilmesine rağmen anafilaksi atakları kontrol altına alınamayınca ek olarak omalizumab 300mg/4 hafta tedavi başlanmıştır. 6 ay tedavi aldıktan sonra omalizumaba ara verilen hastanın sonrasında atakları çok daha şiddetli olarak devam etmiştir. Hastada flushing (Resim 1) ve sonrası presenkop gelişmeye başlamış, atak esnasında hipotansiyon (50/20 mmHg) olmaya başlamıştır. Haftada 2 kez atak nedeniyle acil servise başvurusu olmaya başlamış ve sık steroid kullanımı olmuştur. Sonrasında hastada atak geçirme korkuları başlamıştır. Psikiyatri konsültasyonu sonucu hastaya antidepressan tedavi başlanması sonucu hastanın anafilaksi ataklarında belirgin düzelme olmuş, haftada 2 atak geçirmekle birlikte 2-3 ayda bir atak geçirmeye başlamıştır. Hastamızın özgeçmişinde ilaç, gıda, venom alerjisi öyküsü yoktur. Rektal hemoroid nedeniyle ara ara kanama tariflemekteydi. Soygeçmişinde annesinde şüpheli bir antibiyotik alerjisi öyküsü dışında özellik yoktu.

2018 yılından beri kliniğimizde takipli hastanın 2019 yılında çekilen KMD ölçümlerinde femoral bölgede osteoporozu olduğu saptanan hastaya D vitamini tedavisi başlandı. Yapılan görüntülemelerinde SM'e sekonder asemptomatik yaygın sklerotik kemik lezyonları da bilinmekteydi. Son zamanlarda yaygın kas ağrıları, bel ve sol



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

bacak ağrısı olan hasta Mayıs 2021’de bacak ağrısının artması ve ani başlayan yürümekte zorluk olması üzerine dış merkezdebaşvuran hastaya çekilen MRG’de sol femur başında aseptik nekroz? düşünülerek operasyon planlanmış. Hasta endişeleri nedeniyle tarafımıza danışması üzerine MRG tekrarı önerildi, kontrol MRG’de sol femurdaki yaklaşık 9 cm’lik lezyon periost ödemi olarak değerlendirildi (Resim 2). Multidisipliner yaklaşım ile alerji-immunoloji, hematoloji, endokrinoloji, radyoloji, ortopedi, nükleer tıp ortak konseyinde değerlendirilip SM’e bağlı osteolitik kemik lezyonu olduğu tespit edilmiştir. Bazal triptaz düzeyi tanı anında 65 µg/L olan hastamızın takiplerinde 103 µg/L kadar yükselmiştir. Bazal triptaz düzeyindeki artış ve geniş litik kemik lezyonu (>2cm) saptanmasıyla birlikte hastalık progresyonu şüphesi olduğu için kemik iliği biyopsi tekrarı önerildi fakat hasta kabul etmediği için yapılamadı. Hastanın takibinde Şubat 2022’de kontrol KMD ölçümü yapılmış olup femoral ve lomber bölge normal olarak raporlanmıştır. Aynı dönemde çekilen kemik surveyde kalvaryal kemiklerde, humerus, vertebra korpusları ve pelviste yaygın osteosklerotik kemik lezyonları saptanmıştır. Hem osteoskleroza hem de osteoporozu olan hastamızın kemik tutulumunun değerlendirilmesinde KMD’nin tek başına kullanımı yanıltıcı sonuç verebileceği için kemik survey ile birlikte değerlendirildi.

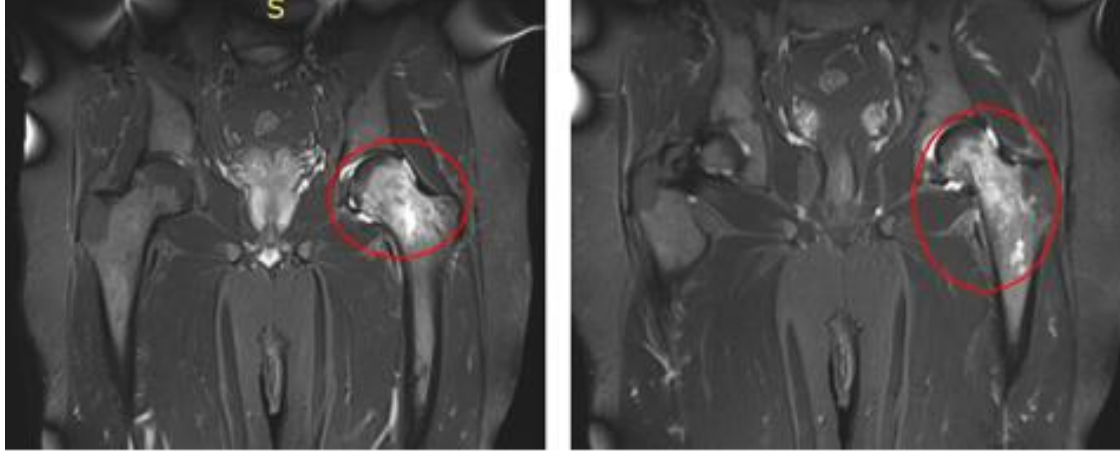


Resim 1. Hastanın atak sırasındaki deri bulguları



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel



Resim 2. Pelvis MRG görüntüleri

Femur başı korunmuş olup subkondral alandan başlayıp femur boynu, subtrokanterik bölgeye uzanan yaklaşık 9 cm'lik alanda ödematöz sinyal değişiklikleri izlenmektedir.

Tartışma

SM hastalarında görülebilen kemik lezyonları, patolojik fraktürlere yol açabilen büyük osteolitik alanlar ve/veya ağır osteoporoz, osteosklerozdur. Daha önce sık steroid kullanım öyküsü olan hastamızın kalça ağrısı ile dış merkezde yapılan tetkikte femur başı nekrozu? olarak tanı alarak operasyon planlanmış. Fakat tarafımıza başvuran hastamızın klinik ve görüntüleme bulguları, allerji-immunoloji, nükleer tıp, patoloji, endokrinoloji, radyoloji, ortopediden oluşan konseyde multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilerek SM'a bağlı periost ödemi ile beraber osteolitik kemik tutulumu olarak kabul edilmiştir. Hastaya doğru olmayan bir endikasyonla yapılacak olan operasyondan vazgeçilmiştir. Hastamızda hem osteolitik hem de osteosklerotik kemik lezyonları eş zamanlı tespit edilmiştir. Bu hastalarda KMD kemik lezyonlarını saptamada tek başına yeterli değildir, tanıda gecikme olmaması ve yanlış tanıları önlemek için ek laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir (5,9,10). Hastamızın tanısında BT, MRG ve kemik survey yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca SM hastalar kas ağrıları, kemik ağrıları gibi iskelet sistemi ile ilgili şikayetleri olduğunda takipli olduğu allerji-immunoloji klinikleri ve gereğinde mutlaka multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Lezyonların takibi ve tedavisi de aynı şekilde yapılmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, osteoporoz/osteolitik lezyonlar veya patolojik kemik kırıkları başka bir nedenle açıklanamıyorsa ve özellikle genç erkek bir hastada saptanmış ise SM ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca KMD, SM tanısıyla takip edilen hem osteosklerozu hem de eşzamanlı osteoporozu olan hastalarda kemik



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

tutulunun değerlendirilmesinde tek başına uygun bir teknik olarak görünmemektedir. Bu nedenle, SM hastalarında daha doğru bir tanı için, kemik lezyonlarının saptanması amacıyla KMD'ye ek olarak kemik survey, MRG, BT veya sintigrafik görüntüleme teknikleri ile birlikte değerlendirmek gerekmektedir.

Kaynakça

1. Cruse, G., Metcalfe, D. D., & Olivera, A. (2014). Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms. *Immunology and Allergy Clinics*, 34(2), 219-237.
2. Bibi, S., Langenfeld, F., Jeanningros, S., Brenet, F., Soucie, E., Hermine, O., Damaj, G., Dubreuil, P. & Arock, M. (2014). Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT. *Immunology and Allergy Clinics*, 34(2), 239-262.
3. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., ... & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(20), 2391-2405.
4. Valent, P., Akin, C., Hartmann, K., Alvarez-Twose, I., Brockow, K., Hermine, O., ... & Metcalfe, D. D. (2021). Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere*, 5(11), e646.
5. Rossini, M., Zanotti, R., Viapiana, O., Tripi, G., Orsolini, G., Idolazzi, L., ... & Gatti, D. (2014). Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics*, 34(2), 383-396.
6. Ragipoglu, D., Dudeck, A., Haffner-Luntzer, M., Voss, M., Ignatius, A., & Fischer, V. (2020). The role of mast cells in bone metabolism and bone disorders. *Frontiers in immunology*, 11, 486467.
7. Greene, L. W., Asadipooya, K., Corradi, P. F., & Akin, C. (2016). Endocrine manifestations of systemic mastocytosis in bone. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 17, 419-431.
8. Johansson, C., ROUPE, G., LINDSTEDT, G., & MELLSTRÖM, D. (1996). Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age and ageing*, 25(1), 1-7.
9. Orsolini, G., Viapiana, O., Rossini, M., Bonifacio, M., & Zanotti, R. (2018). Bone disease in mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics*, 38(3), 443-454.
10. Leone, A., Criscuolo, M., Gulli, C., Petrosino, A., Carlo Bianco, N., & Colosimo, C. (2021). Systemic mastocytosis revisited with an emphasis on skeletal manifestations. *La radiologia medica*, 126, 585-598.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

13

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

NADİR BİR VAKA: PRİMER SJÖGREN SENDROMUNA EŞLİK EDEN KRİYOglobULİNEMİK VASKÜLİT

A RARE CASE: CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

Duygu KERİM

Uzm Dr, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE, duyguucar231@hotmail.com

Gülhan BOĞATEKİN

Uzm Dr, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE,
gulhanbogatekin@gmail.com

Gonca KARABULUT

Doç Dr, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE, gonca4us@yahoo.com

Öz. Kriyoglobulinemi, kriyoglobulin olarak adlandırılan, 37°C'nin altındaki sıcaklıklarda çökelen ve ısıtıldığında yeniden çözünen bir veya daha fazla serum immünglobülinin varlığı ile karakterize edilir. Kriyoglobulinemik vaskülit (KV), küçük ve orta çaplı damar duvarlarında kriyoglobulin içeren immünkompleks birikimiyle karakterize klinik tablodur. Üç alt tipi vardır. Miks kriyoglobulinemi olarak bilinen Tip II-III kriyoglobulinemi KV vakalarının %80-85'ini oluşturmaktadır. Bu grubun etiolojisinde HCV dışı nedenler olarak ilk sırada Sjögren sendromu gelmektedir. KV'de tipik olarak deri, kas iskelet sistemi, sinir sistemi ve böbrekler etkilenir. Palpable purpura, artralji ve halsizlik en sık izlenen yakınmalardır. Ancak hızlı ilerleyen glomerülonefrit, gastrointestinal vaskülit, progresif nöropati ve diffüz alveoler hemoraji gibi hayatı tehdit eden klinik tablolar da görülebilir. Tedavi altta yatan etiolojiye ve tutulumun ciddiyetine bağlıdır. Hayatı tehdit eden durumlarda agresif bir immünoşüpresif tedavi başlanmalıdır. Tercih edilecek ajanlar arasında pulse steroid tedavisi, plazmaferez, rituksimab (RTX) ya da siklofosamid (CYC) vardır. RTX öncelikli olarak kullanılmalıdır. RTX ile klinik yanıtın alınmadığı ya da tolere edilemediği durumlarda CYC tercih edilmelidir. HCV ile ilişkili KV'li hastalarda, prognozda ve iyileşmeye katkı sağladığı bilinen antiviral tedavi başlanmalıdır.
Anahtar Kelimeler: "Kriyoglobulinemi", "Kriyoglobulinemik vaskülit", "Sjögren sendromu"

Abstract. Cryoglobulinemia is characterized by the presence of one or more serum immunoglobulins, called cryoglobulins, that precipitate at temperatures below 37°C and redissolve when heated. Cryoglobulinemic vasculitis (CV) is characterized by the accumulation of cryoglobulin-containing immune complexes in the walls of small and medium-sized vessels. There are three subtypes. Type II-III cryoglobulinemia, known as mixed cryoglobulinemia, accounts for 80-85% of CV cases. Sjögren's syndrome comes first as a non-HCV cause in the etiology of this group. Typically, the skin, musculoskeletal system, nervous system and kidneys are affected. Palpable purpura, arthralgia and fatigue are the most common complaints. However, life-threatening clinical situations such as rapidly progressive glomerulonephritis, gastrointestinal vasculitis, progressive neuropathy, and diffuse alveolar hemorrhage may also be observed. Treatment depends on the underlying etiology and severity of involvement. In life-threatening situations, aggressive immunosuppressive therapy should be initiated. Agents of choice include pulse steroid therapy, plasmapheresis, rituximab (RTX) or cyclophosphamide (CYC). CYC should be preferred in



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

cases where clinical response cannot be obtained or tolerated with RTX. Antiviral treatment contributes to an improvement in prognosis in patients with HCV-associated CV.

Keywords: "Cryoglobulin", "Cryoglobulinemic vasculitis", "Sjögren's syndrome"

Giriş

Kriyoglobulinemi, kriyoglobulin olarak adlandırılan, 37°C'nin altındaki sıcaklıklarda çökelen ve ısıtıldığında yeniden çözünen bir veya daha fazla serum immünglobülinin varlığı ile karakterize edilir. Kriyoglobulinemik vaskülit (KV), küçük ve orta çaplı damar duvarlarında kriyoglobulin içeren immünkompleks birikimiyle karakterize klinik tablodur. Dünya çapında epidemiyolojik çalışmalar eksik olmasına rağmen, 10.000 kişi başına yılda 5'ten az vaka bildirilen KV şu anda nadir bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Jennette, 2013).

İmmünokimyasal analize göre kriyoglobulinlerin üç alt tipi tanımlanmıştır. Tip I kriyoglobulinemi, IgM veya daha az sıklıkla IgG veya IgA'yı içeren tek monoklonal immünoglobülinleri içerir. Tip II kriyoglobulinemi, IgG'nin Fc kısmına bağlanma yeteneğine sahip poliklonal IgG ve monoklonal IgM'den, yani romatoid faktör (RF) aktivitesine sahip immünoglobülinlerden oluşur. Tip III kriyoglobulinemi ise poliklonal IgG ve poliklonal IgM'den oluşur. Bununla birlikte Tip II-III kriyoglobulinemi, miks kriyoglobulinemi olarak bilinir. Bu alt tip, tip III'ün tip II kriyoglobulinlere evriminin bir adımı olarak kabul edilir (Brouet, 1974).

Tip I kriyoglobulinemi, KV vakalarının %10-15'ini oluşturmaktadır. Önemi belirsiz malign olmayan monoklonal gamopati (MGUS), Waldenström makroglobulinemisi, düşük dereceli non-Hodgkin lenfoma, multipl miyelom, kronik lenfositik lösemi, lenfoplazmositik lenfoma gibi B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir (Néel, 2014). Monoklonal immünoglobülinler, küçük damarlarda trombotik süreçlere neden olan immün kompleks aracılı vaskülitte ziyade, daha sıklıkla hiperviskozite sendromuna yol açarak çökelti oluşturur. Hastaların çoğunda Raynaud fenomeni, livedo retikularis ve purpura gibi cilt belirtileri, periferik nöropati, membranöz proliferatif glomerülonefrit veya trombotik mikroanjyopati ile giden böbrek tutulmuşluğu ve vazomotor semptomlar ortaya çıkar. RF yüksekliği ya da hipokomplementemi nadirdir (Harel, 2015).

Miks kriyoglobulinemi olarak bilinen Tip II-III kriyoglobulinemi KV vakalarının %80-85'ini oluşturmaktadır. Bu grubun etiyolojisinde %70-90 oranında kronik hepatit C virüsü (HCV) rol almaktadır. %10-30 oranında HCV dışı nedenler olarak HBV, HIV gibi diğer enfeksiyöz ajanlar, primer Sjögren sendromu (pSS), sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklar sayılabilir. İdiyopatik olan vakalar ise esansiyel kriyoglobulinemi olarak adlandırılır (Scarpato, 2020).

Kriyoglobülinlerin varlığı ilk olarak 1998 yılında, pSS'li lökositoklastik vaskülitli olan ve kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda tanımlanmıştır. 2007 yılında ise viral enfeksiyonu olmayan pSS hastalarında saptanmıştır. Tanı sırasında pozitif anti-Ro/La antikorları, RF, hipokomplementemi ve kriyoglobulinleri olan pSS'li hastaların takip sırasında vaskülit gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Brito-Zerón, 2007). pSS'de



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

izlenen kriyoglobulinemi, ekstrasplandüler tutulum ile ilişkilidir. Bu hastalarda lenfoma gelişme olasılığı sağlıklı kontrollere göre 10-44 kat daha fazladır (Retamozo, 2019). Parotis hipertrofisi, palpable purpura, anti-Ro/La antikolları ve düşük C4 seviyeleri lenfoproliferasyonun öngörücü faktörleridir (Brito-Zerón, 2007).

Burada, pSS tanılı 24 yaşındaki genç kadın hastada, alt ekstremitelerde palpable purpurayla başlayan, tübülointerstisyel nefritin de eşlik ettiği nadir bir KV olgusunu sunacağız.

Olgu

24 yaşında kadın hasta, 2012 yılında ağız, göz kuruluğu ve artralji şikayetleriyle başvurduğu dış merkezdeki romatoloji kliniğinde, ANA: 1/5120 granüler pozitif, anti-Ro/La (elisa) negatif, Schirmer/BUT kuru göz ile uyumlu ve minör tükrük bezi biyopsisi lenfosit skorunun 3 saptanması üzerine 2012 ACR/EULAR primer Sjögren sendromu (pSS) klasifikasyon kriterlerine göre pSS tanısı almış. Hastaya hidrosiklorokin (HQ) başlanmış. Hasta 2019 yılında kliniğimize alt ekstremitelerde daha belirgin olan, kollarda koyu kahverengi basmakla solmayan palpable purpurayla başvurdu (Şekil 1). Yeni başlanan ilaç, alerji öyküsü ya da astım tanısı bulunmuyordu. Alt ekstremitelerde artralji dışında nöropati, hemoptizi ya da dispne yakınması yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde CRP: 8 mg/dL (0-5), ESH: 47 mm (0-30), RF: 495 (<14), C3: 93 mg/dL (90-180), C4 <6 (10-40) mg/dL, ANA: 1/5120 granüler pozitif, ANA profil, anti-Ro/La (elisa), anti dsDNA, ANCA, AFS antikolları ise negatifti. IgG ve IgA normal saptanırken, IgM: 3.7 g/L (0.3-2.8) yüksekti. Rutin biyokimya testleri ve tam kan normaldi. Tam idrar tetkikinde mikroskopik hematürisi olan hastanın spot idrar protein/kreatinin oranı: 0.44 (<0.15) idi. Hepatit paneli negatifti. Yapılan renal biyopsi tübülointerstisyel nefritle uyumlu bulundu. Renal biyopsi immünfloresan incelemede herhangi bir birikim saptanmadı. Hastaya 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon (MP) ve azatioprin (AZA) başlandı. Vaskülit etiyojisi araştırılan hastanın cilt biyopsisi lökositoklastik vaskülitte uyumluydu. Cilt biyopsisi histopatolojik incelemesinde, perivasküler seyrek eozinofil lökositleri içeren mikst yangısal hücre infiltrasyonu görüldü. İmmünfloresan incelemede birikim saptanmadı. Kriyoglobulin: +4 pozitif saptandı. Protein elektroforezi normaldi. Malignite araştırması yapılan hastada maligniteyi destekleyen patolojik bulgu saptanmadı. Lökositoklastik purpuralarla başvuran, bilinen SS tanılı RF yüksekliği, C4 düşüklüğü, IgM yüksekliğinin ve kriyoglobulin pozitifliğinin izlendiği hastada KV düşünüldü. Bir ay sonra steroid dozu 2-4 haftada azaltılarak 24 mg/gün'e düşürüldü. Hayatı tehdit eden ciddi organ tutulumu ve kliniği olmadığı için rituksimab ya da plazmaferez düşünülmeydi. Tedavi sonrası döküntülerin neredeyse tamamı soldu. Aktif yakınması olmayan hastanın tedavisine halen düşük doz steroid, AZA ve HQ'le devam edilmektedir.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel



Şekil 1. Alt ekstremitelerde basmakla solmayan palpable purpura.

Tartışma ve Yorum

Kriyoglobulinemik vaskülit sıklıkla 50 yaş üzerinde ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülür. Tipik olarak deri, kas iskelet sistemi, sinir sistemi ve böbrekleri etkiler. "Meltzer triadı" olarak bilinen purpura, artralji ve halsizlik hastaların %80'inde gözlenen, KV'nin en sık görülen belirtileridir (Jennette, 1967). Sıklıkla alt ekstremitelerde ve karın alt bölgesinde palpable purpura görülür. Daha nadiren ürtiker, livedo retikularis, nekroz ve büller izlenir. Purpuralar perimalleolar alanda kronik ülserlerle komplike hale gelebilir. Histopatolojide lökositoklastik vaskülitte uyumlu bulgular izlenir. Multipl eklem tutulumuyla karakterize artralji ve vakaların yaklaşık %10'unda belirgin bir kronik artrit görülür. Ağırıklı olarak ellerin ve dizlerin bilateral tutulduğu, dirsek ve ayak bileklerin daha az etkilendiği simetrik gezici olmayan artralji izlenir (Khasnis, 2009). Böbrek ve periferik sinir sisteminde daha agresif tutulum görülebilir. Sinir sistemi olguların %40'ında etkilenir. Ağırıklı olarak periferik sinir sisteminde distal polinöropati ve takip eden dönemde motor nöropati veya vaskülitik aracılı mononöritis multipleks ile karakterizedir (Scarpato, 2020). Böbrek tutulumu en önemli morbidite ve mortalite nedenidir, kötü prognoz göstergesidir. Genellikle mikrohematüri, proteinüri ve değişken derecelerde böbrek yetmezliği ile birlikte tip I membranoproliferatif glomerülonefrit ile karakterizedir. İmmünfloresan incelemede C3 ve Iglerin birikimi saptanır. Bununla birlikte son dönem böbrek hastalığı sıklıkla görülmez (Khasnis, 2009). Özellikle HCV ilişkili kriyoglobulinemi vakalarında gastrointestinal sistemde hafif bir hepatitten siroza kadar değişen bir tablo izlenebilir. Bu vakalardaki hepatoselüler karsinom riski kriyoglobulinsiz HCV enfeksiyonuna göre daha yüksektir (Dammacco, 2019). Vakaların %5'inden azına pulmoner tutulum eşlik eder. Organize pnömoni, pulmoner vaskülit ve nadiren alveolar hemoraji izlenir (Viegi, 1989).

Tanı klinik, laboratuvar ve patoloji verileriyle konur. Hipokomplementemi, RF yüksekliği ve HCV seroloji pozitifliği tanıya yardımcı olur. C4 tipik olarak düşük saptanırken, C3 normal ya da normale yakın değerlerde saptanır. Karaciğer transaminazları yüksek olabilir. Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği izlenebilirken antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği çok nadirdir. HCV'ye göre daha düşük oranda HBV ve HIV serolojisinde pozitiflik izlenebilir (Jennette, 1967). Papüler lezyonların histopatolojisinde lökositoklastik vaskülitte uyumlu bulgular, nekrotik veya ülsere lezyonlarda ise orta çaplı damar vaskülitini destekleyen bulgular görülür. Direkt immünfloresan incelemede papiller dermiste vasküler paternde IgM ve C3'ten oluşan depozitler izlenir (Chung, 2008).



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

17

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Tedavi altta yatan etiyojolojiye ve tutulumun ciddiyetine bağıdır. Kronik HCV'li hastalara antiviral tedavi, altta yatan lenfoproliferatif bozukluğu olan hastalara ise hastalığa özgü uygun tedavi başlanmalıdır. Nekrotizan olmayan peteşiyal döküntü, hafif duyuşsal nöropati, artralji veya artrit gibi hayatı tehdit etmeyen hafif hastalık belirtileri olan hastalara, altta yatan hastalığa yönelik ve semptomatik tedavi verilir (Monti, 1995). Bu hastalarda genellikle nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, düşük doz steroid, kolşisin ve antimalaryal tedavi yeterli olur, ek immünosüpresif tedaviye gerek yoktur (Ferri, 2012).

Hızlı ilerleyen bir seyirle birlikte olan veya olmayan glomerüloñefrit, dijital iskemi veya ampütasyona neden olan nekrotizan cilt ülserleri, gastrointestinal kanama ile ilişkili gastrointestinal vaskülit, progresif nöropati, inme veya akut bilişsel bozukluk şeklinde ortaya çıkabilen merkezi sinir sistemi vaskülit, diffüz alveoler hemoraji veya solunum yetmezliği ile ilişkili pulmoner vaskülit gibi hayatı tehdit eden durumlarda agresif bir immünosüpresif tedavi başlanmalıdır. Tercih edilecek ajanlar arasında pulse steroid tedavisi, plazmaferez, rituksimab (RTX) ya da siklofosamid (CYC) vardır. CYC öncesinde birinci basamak tedavide RTX seçilmelidir. RTX, HCV ile ilişkili KV'de güvenlidir, artan HCV reaktivasyonu riskiyle ilişkili değildir, buna karşılık HBV reaktivasyonunu indükleyebilir (Roccatello, 2016). RTX, ayrıca kriyoglobulinemi ile ilişkili B hücreli lenfomaların tedavisinde yaygın olarak kullanılır (Saadoun, 2015). RTX tedavisinin kontrendike olduğu, klinik yanıtın alınmadığı ya da tolere edilemediği durumlarda CYC tercih edilmelidir (Verdickt, 1982).

Prognoz, organ tutulumunun şiddetinden ve altta yatan hastalıkla ilişkili komorbiditelerden etkilenir. Akut pulmoner hemoraji, gastrointestinal kanama veya iskemi ile birlikte bağırsak vaskülit veya hızla ilerleyen glomerüloñefrit gelişen hastalarda prognoz genellikle kötüdür. HCV ile ilişkili KV'li hastalarda antiviral tedavi prognozda iyileşmeye katkı sağlar. Diğer yandan viral etiyojolojiye sahip olmayan KV'li hastaların prognozu, kronik viral enfeksiyonu olan hastalara benzer veya daha kötü olabilir (Terrier, 2013).

Primer Sjögren sendromunda (pSS) KV gelişimi önemlidir. Çünkü pSS, KV'nin altında yatan otoimmün hastalıklardan en sık olanıdır. Ayrıca HCV tedavisindeki son gelişmeler göz önüne alındığında, pSS'nin gelecekte KV ile ilişkili en sık görülen hastalık haline gelebileceği düşünülmektedir (Gragnani, 2016). Kriyoglobulinemi, pSS hastalarındaki MALT lenfomanın iyi bilinen bağımsız bir prediktörüdür (Chatzis, 1981). HCV ile ilişkili KV ile karşılaştırıldığında, pSS ilişkili KV hastalarında lenfadenopati, sikka semptomları, periferik nöropati, lenfoma ve hipergamaglobulinemi daha sık görülür (Argyropoulou, 2020). Bu nedenle pSS ilişkili KV hastaları spesifik bir hastalık fenotipi sergiler, bu hastalar lenfoma gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

KV'li hastalarda renal tutulum en önemli morbidite ve mortalite nedeni olup kötü prognostik belirtisidir. İnterstiyel ve vasküler hasara bağılı olarak vakaların %20'sinde nefritik sendrom, nadiren nefrotik sendrom ya da izole akut renal yetmezlik görülür. Hızlı ilerleyen bir seyirle birlikte olan veya olmayan glomerüloñefritin izlendiği olgularda agresif bir immünosüpresif tedavi yaklaşımı benimsenmelidir. Biz bu olgumuzdaki hastada, mikroskopik hematüri ve subnefrotik proteinürinin olması, renal klirensin normal ve hayatı tehdit etmeyen tübülointerstiyel nefrit kliniğinin olmasının yanı sıra ciltte lökositoklastik vasküitle uyumlu palpable purpuralarının olması üzerine 1



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

mg/kg/gün dozunda steroid tedavisi ve steroid sparing ajan olarak da AZA tedavisi başladık. Takipte hastanın döküntülerinin neredeyse tamamı solarken, subnephrotik proteinürisi ve mikroskopik hematürisi stabil olarak devam etmektedir. pSS'li hastalarda kriyoglobulinemik vaskülit tedavisinin uzun vadeli etkinliğiyle ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Kaynakça

Argyropoulou, O. D., Pezoulas, V., Chatzis, L., Critselis, E., Gandolfo, S., Ferro, F., ... & Goules, A. V. (2020, October). Cryoglobulinemic vasculitis in primary Sjögren's Syndrome: Clinical presentation, association with lymphoma and comparison with Hepatitis C-related disease. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 50, No. 5, pp. 846-853). WB Saunders.

Brito-Zerón, P., Ramos-Casals, M., Bove, A., Sentis, J., & Font, J. (2007). Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology*, 46(8), 1359-1362.

Brouet, J. C., Clauvel, J. P., Danon, F., Klein, M., & Seligmann, M. (1974). Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *The American journal of medicine*, 57(5), 775-788.

Chatzis, L. G., Stergiou, I. E., Goules, A. V., Pezoulas, V., Tsourouflis, G., Fotiadis, D., ... & Voulgarelis, M. (2022). Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome: results from a harmonized dataset (1981–2021). *Rheumatology*, 61(9), 3576-3585.

Chung, L., Kea, B., & Fiorentino, D. F. (2008). Cutaneous vasculitis. *Dermatology*. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain.

Dammacco, F., Lauletta, G., Russi, S., Leone, P., Tucci, M., Manno, C., ... & Racanelli, V. (2019). Clinical practice: hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis. *Clinical and Experimental medicine*, 19, 1-21.

Ferri, C., Sebastiani, M., Antonelli, A., Colaci, M., Manfredi, A., & Giuggioli, D. (2012). Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*, 14, 1-11.

Gagnani, L., Visentini, M., Fognani, E., Urraro, T., De Santis, A., Petracchia, L., ... & Zignego, A. L. (2016). Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*, 64(5), 1473-1482.

Harel, S., Mohr, M., Jahn, I., Aucouturier, F., Galicier, L., Asli, B., ... & Ferman, J. P. (2015). Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *British journal of haematology*, 168(5), 671-678.

Jennette, J. C., & Falk, R. J. (1997). Small-vessel vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 337(21), 1512-1523.

Jennette, J. C. (2013). Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and experimental nephrology*, 17, 603-606.

Khasnis, A., & Langford, C. A. (2009). Update on vasculitis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 123(6), 1226-1236.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Monti, G., Saccardo, F., Rinaldi, G., Petrozzino, M. R., Gomitoni, A., & Invernizzi, F. (1995). Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clinical and experimental rheumatology*, 13, S197-9.

Néel, A., Perrin, F., Decaux, O., Dejoie, T., Tessoulin, B., Halliez, M., ... & Hamidou, M. (2014). Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *American journal of hematology*, 89(2), 156-161.

Retamozo, S., Brito-Zerón, P., & Ramos-Casals, M. (2019). Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus*, 28(8), 923-936.

Roccatello, D., Sciascia, S., Baldovino, S., Rossi, D., Alpa, M., Naretto, C., ... & Menegatti, E. (2016). Improved (4 plus 2) rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia: a 6-year observational study. *American Journal of Nephrology*, 43(4), 251-260.

Saadoun, D., Pineton de Chambrun, M., Hermine, O., Karras, A., Choquet, S., Jegou, P., ... & Cacoub, P. (2013). Using rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide as a treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. *Arthritis Care & Research*, 65(4), 643-647.

Scarpato, S., Galassi, G., Monti, G., Mazzaro, C., Mascia, M. T., Scaini, P., ... & Galli, M. (2020). Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinaemia: clinical assessment and therapeutic approach. *Clin Exp Rheumatol*, 38(6), 1231-1237.

Terrier, B., Carrat, F., Krastinova, E., Marie, I., Launay, D., Lacraz, A., ... & Cacoub, P. (2013). Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(3), 374-380.

Verdickt, W., & Dequeker, J. (1982). Plasmapheresis combined with corticosteroids and cyclophosphamide in mixed monoclonal cryoglobulinaemia. *Acta Clinica Belgica*, 37(4), 237-240.

Viegi, G., Fornai, E., Ferri, C., Di Munno, O., Begliomini, E., Vitali, C., ... & Paoletti, P. (1989). Lung function in essential mixed cryoglobulinemia: a short-term follow-up. *Clinical rheumatology*, 8, 331-338.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

20

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

TANISIZ VEYA NADİR HASTALIKLAR İÇİN KRİTİK BAKIM

UNDIAGNOSED AND RARE DISEASES IN CRITICAL CARE

Yusuf Ali ALTUNCI, Doktor Öğretim Üyesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE,
yusuf.ali.altuncu@ege.edu.tr

Berna YERDELEN ECİR, Doktor, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE, bernaverdelenecir@gmail.com

Öz: Tanısal süreçler, her hasta için önemli ve tedavileri için yönlendiricidir. Tanısal süreçlerin her basamağında hatadan uzak, zamanında uygulanan ve doğru açıklamalar sunan bir tıbbi hizmet hedeflenmektedir. Tanısız veya nadir hastalıklar söz konusu olduğunda tıbbi tanı ve bakım süreçlerinde hata riski artmaktadır. Bu risk nadir hastalığa sahip hastalarda kritik bakım gerektiren klinik süreçler boyunca en fazladır. Tanısal hatalar atlanmış, gecikmiş ve yanlış tanıları içermektedir. Çalışmalar, tanısal hatalara sıklıkla bilişsel önyargıların sebep olduğunu göstermektedir. Bilişsel önyargılar üç ana başlıkta gruplanabilir: sezgisel başarısızlık, öznellik hataları ve bağlam ilişkili hatalar. Tıbbi akıl yürütme süreçlerinin doğru seçilmesi ve yönlendirilmesi ile tanısal hata oranları azaltılabilir. Analitik yaklaşımlar önyargıları ve dolayısıyla hata riskini azaltan tanı koyma süreçleridir. Hata riskini azaltan bir diğer temel unsur tıbbi durumların ilgili uzmanlardan oluşan bir takım ile yönetilmesidir. Bu yazıda "UNDIAGNOSED AND RARE DISEASES IN CRITICAL CARE- The Role of Diagnostic Access" isimli makale referans alınarak tanısal hataya neden olabilen bilişsel önyargılardan bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: "Tanısal Yaklaşım", "Bilişsel Önyargı", "Tanısal Hata", "Tanısız ve Nadir Hastalıklar"

Abstract. Diagnostic processes are important for every patient and guide their treatment. The aim is to provide a medical service that is error-free, applied on time, and provides accurate explanations at every step of the diagnostic process. In the case of undiagnosed or rare diseases, the risk of error in medical diagnosis and care processes increases. This risk is greatest in patients with rare diseases during clinical periods requiring critical care. Diagnostic errors include missed, delayed and incorrect diagnoses. Studies show that diagnostic errors are often caused by cognitive biases. Cognitive biases can be grouped under three main headings: intuitive failure, subjectivity errors, and context-related errors. Diagnostic error rates can be reduced by correctly selecting and directing medical reasoning processes. Analytical approaches are diagnostic processes that reduce biases and therefore the risk of error. Another key element that reduces the risk of errors is the management of medical situations with a team of relevant experts. In this article, cognitive biases that can cause diagnostic errors will be discussed, with reference to the article "UNDIAGNOSED AND RARE DISEASES IN CRITICAL CARE - The Role of Diagnostic Access".

Keywords: "Diagnostic Acces", "Cognitive Bias", "Diagnostic Error", "Undiagnosed and Rare Diseases"



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

21

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

GİRİŞ

Tanısal yaklaşım; gerekli bilgi, deneyim ve kaynaklarla donatılmış bir sağlık hizmeti ortamında değerlendirme yapılarak doğru, zamanında ve yeterli açıklamayı üretebilen tanıya ulaşma sürecidir. Modern sağlık hizmetlerinde tanısal hatalar, hasta sonuçlarını ve bakım kalitesini etkileyen önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. Tüm tıbbi durumlarda yüksek oranda tanısal hata olduğu öngörülmektedir. Bu hataların nedeni çoğunlukla klinik karar verme süreçleri ile ilişkili bilişsel önyargılardır. Tanısız veya nadir hastalığa sahip hastalarda doğru tanıya erişim imkanı daha azdır ve bu hasta grubu kritik bakım gerektiren klinik durumlarda tanısal hata riskini arttıran ek zorluklarla karşı karşıyadır. Özellikle kritik bakım alanlarında tanısal hatalar ele alınmalı ve doğru yaklaşımların geliştirilerek hata riski azaltılmalıdır.

Tanımsız veya nadir hastalığı olan kişiler tıbbi değerlendirme için başvurabilirler. Öncelikle, nadir görülen bozuklukların tümü tanısal bir ikilem oluşturmaz. Bazıları kolaylaştırıcı patognomonik tarihsel, fiziksel, laboratuvar veya görüntüleme bulgularıyla birlikte prezente olur. Çocuklarda kistik fibrozis gibi bozukluklar artık yenidoğan taramasında rutin olarak tespit edilen nadir hastalıklar grubundandır. Yetişkinlerde Huntington hastalığının karakteristik bulguları hızlandırılmış tanıya izin verir. Nadir görülen bozuklukların tümü teşhis edilmeden kalmaz, ancak geç veya yanlış tanı alan hasta grubu azımsanmayacak miktardadır.

Ayrıca, tanıyı konmamış bir hastalığı olan her hastada nadir bir hastalık görülmez. Yaygın bir bozukluğun bazı hastalarda atipik belirtileri olabilir, altta yatan ortak bir hastalık süreci veya iatrojenik sebepler klinik bulguları karmaşıklştırıyor olabilir.

Son olarak, bazı nadir hastalıklar daha yaygın bozuklukları yakından taklit edebilirken, bazılarında çoklu sistemi etkileyen, karmaşık ve yavaş yavaş gelişen belirtiler tek ve birleştirici bir teşhisin elde edilmesini zorlaştırır.

Tanısal hatalar hakkında farkındalık gelişmesine rağmen kanıta dayalı çözüm önerileri henüz yetersizdir. Doğru tanı için kapsamlı değerlendirme yapılacak sağlık hizmeti erişimi gereklidir. Hata riskini azaltmak için nadir hastalığı olan hasta grupları için özel ekipler kurulmalıdır. Oluşturulan ekipler ilgili uzmanlık alanlarını içermeli ve böylece disiplinler arası kapsamlı bir yaklaşım sağlanmalıdır. Sonuç olarak tanısal yaklaşım çok yönlüdür ve işbirliği gerektirir. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, teşhis erişimini geliştirmeli ve bilişsel önyargıları azaltacak stratejiler uygulamalıdır.

Tanısal hatalar; atlanmış, gecikmiş ve yanlış tanıları kapsar. Sistemle ilgili sorunlar ve bilişsel önyargılar tanı hatalarına sebep olur. Sistemle ilgili hatalar, sağlık sistemindeki teknik veya organizasyonel eksiklerin sonucudur. Tüm tanısal hataların yaklaşık %75'ini oluşturan bilişsel hatalar, klinisyenin bilgisindeki, veri toplamadaki veya tıbbi akıl yürütmedeki eksikliklerden kaynaklanmaktadır.

Tıbbi akıl yürütme süreçleri, ikili süreç teorisinde sezgisel ve analitik yaklaşım olmak üzere iki grupta ele alınır. Sezgisel yaklaşım, hastalıkların önceden var olan bilişsel temsillerine dayalı olarak tanıları hızlı bir şekilde formüle etmek için örüntü tanımaya dayanır. Sezgisel yaklaşım çoğu durumda etkili olsa da, hastalar karmaşık veya atipik tıbbi durumlarla başvurduğunda başarısız olabilirler. Analitik yaklaşım ise, kapsamlı bir ayırıcı tanıya ulaşmak için



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

22

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

biyopsi hastaya verilerine dayalı olarak kasıtlı hipotez oluşturulmasını içerir. Önerilen tanı koyma süreçleri analitik süreçlerdir ve hata oranlarının daha az olduğu saptanmıştır.

YÖNTEM

Dr. Brett J. Bordini tarafından yazılan ve 2022 yılında Critical Care Clinics, 38. sayısında yayınlanan makaleden referans ile Türkçe'ye çevrilerek yorumlanmıştır.

BULGULAR

Bilişsel önyargılar sezgisel başarısızlık, öznellik hataları ve bağlam ilişkili hatalar olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Tanı etiketlemeleri yapmak ve bu etiketleri ileriye kopyalarak devam ettirmek, günümüz teknoloji koşullarında başta gelen sorunlardandır. Hastaların, aile üyelerinin ve tıbbi ekibin bazı değerlendirmelerine haksız bir ağırlık verilmiş olabilir. Klinisyenin hasta veya tanı hakkında duygu durumu ve biliş bütünlüğü karar vermesini etkileyebilmektedir. Tıbbi otoritenin kişisel varsayımları, "Ben bu hastalığın bu şekilde ortaya çıktığını hiç görmedim" gibi ifadeler hataya yol açan bilişsel önyargılardandır. Bazı sonuçların "hafif" veya "ortalama" olarak vurgulanması değerlerin nesnel yorumlanmasının önüne geçebilmektedir. Psikiyatrik tanıya sahip hastalarda organik patolojilere ihtimal vermemek ve etiketlemek kaçınılması gereken önyargılardandır.(Tablo 1 ve 2)

Bağlamla ilgili önyargılarda, tanısal değerlendirmenin ortamdan nasıl etkileneceğini söz konusudur. Artan hasta sayıları, personel ve ekipman yetersizliği, uykusuzluk, stres ve bilişsel yük gibi iç ve dış faktörler tanı hataları riskini arttırabilir. Bağlam, klinisyenlerin bilinçli ya da bilinçsiz olarak önyargılı davranmasına neden olabilir. Daha kolay hatırlanan yakın geçmişteki vakaların durumu etkilediği yanlılık olarak açıklanabilen kullanılabilirlik önyargısı en sık yaşanan örneklerdendir. Hastanın şikayetlerini yalnızca ilgili uzmanlık spektrumunda değerlendirmek, branşa göre semptomun düşündürdüğü ön tanılarının değişmesi bağlam ilişkili önyargılardandır. Bazı klinik durumlarda semptomlara müdahale edilmesi ile görülen iyileşme, yanlış tanı almış klinik durumların tanınmamasını kolaylaştırır. Bu durumda altta yatan hastalığın tedavisi başarısız olabilir. Klinik pratikte tanılarının görülme sıklığına verilen artmış önem nedeniyle bir takım tanılar fazlaca koyulabilmekte iken, bir takım tanılar ise atlanmaktadır. (Tablo 3)



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Tablo 1: Sezgisel Başarısızlık İlişkili Bilişsel Ön Yargılar

Önyargı	Tanım
Bağlanma Ön Yargısı	Hastanın ilk klinik prezentasyonunda düşünülen tanıya kilitlenme
Doğrulama Yanlılığı	Hastada mevcut olduğuna inanılan tanı için kanıtlar aramak , çelişkili kanıtları reddetmek veya aramamak
Tanısal Momentum	Hasta eksik veya yanlış tanı ile takip ediliyor olmasına rağmen farklı klinisyenler tarafından aynı tanı etiketini sürdürmek
Uzmanlık Ön Yargısı / Yin-Yang Çıktı	Halihazırda kapsamlı bir değerlendirme yapılmış hasta için doğru tanıya ulaştıracak ek tetkikler mümkün olsa bile, hastanın daha fazla tetkik edilmesinin yarar getirmeyeceğine inanmak
Aşırı Güven Yanlılığı	Diğerlerinden daha fazla bildiğine inanmak, eksik bilgiye rağmen önsezi ile hareket etmek, kanıtlara değil görüş/otoriteye öncelik vermek
Tanı Sürecini Erken Sonlandırma	Doğrulayıcı kanıt elde etmeden veya mevcut tüm kanıtları göz önünde bulundurmadan önce ilk makul tanıyı kabul etmek. «Tanı konduğunda düşünme durur»
Paket Açma Prensibi	Birincil kanıtlar yerine bir rapora veya sonuca bakarak karar almak , gerçekleri ortaya çıkaramamak

Tablo 2: Öznellik İlişkili Bilişsel Ön Yargılar

Önyargı	Tanım
Duygusal Ön Yargı	Duyguların bir tanıya olumlu/olumsuz müdahale etmesine izin vermek
Otoriteye İtiraz	Kanıt desteğinden bağımsız olarak, kıdemli/denetleyici/uzman klinisyenlerin tavsiyelerini ertelemek
Tespit Yanlılığı	Hasta veya hastalık klişelerine dayalı önyargılı beklentileri sürdürmek
Karşı Aktarım	Belirli bir hastaya karşı olumlu/olumsuz öznel duygulardan etkilenmek
Sonuç Yanlılığı	Bir bulgunun/sonucun önemini en aza indirmek veya aşırı vurgulamak, Anormal sonuçları «hafif» olarak tanımlamak Genellikle bir hasta hakkındaki; öznel duygular, istenen sonuç, kişinin kendi klinik becerilere dayanan kişisel güven nedeniyledir.
Psikiyatrik Ön Yargı	Mental hastalığı olduğu varsayılan insanlar hakkında önyargılı olmak



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Tablo 3: Bağlam İlişkili Bilişsel Önyargılar

Önyargı	Tanım
Kullanılabilirlik Yanlılığı	Kararları benzer semptomları olan en yeni hastaya dayandırmak, tercihen yeni ve daha yaygın hastalıkları hatırlamak
Temel Oran İhmali	Bir hastalığın prevalansını abartmak veya küçümsemek; tipik olarak yaygın hastalıkların prevalansını abartmak ve nadir hastalıkların prevalansını hafife almak
Çerçeveleme Etkisi	Bir sorunun nasıl veya kim tarafından tanımlandığından veya değerlendirmenin gerçekleştiği ortamdan etkilenmek
Frekans Yanlılığı	Yaygın görülen durumların sıkça gerçekleştiğine ve benign olduğuna inanmak
Geri Görüş Yanlılığı	Bir tanı keşfedildikten sonra, geriye döküp bakınca hatalı teknik ile tanı koyulmasına rağmen bu tanının «zaten düşünüldüğü», «zaten tahmin edildiği» düşüncesi ile hatayı sürdürmek
Olasılıkları Arka Plana Atma Hatası	Bir hastanın önceki tanıları veya kronik hastalıkları ışığında belirli bir tanı olasılığını düşünüp, olabilecek diğer tanıları akla getirmemek.
Temsili Yargılar	Kararları beklenen tipik bir sunuma dayandırmak, «klasik prezentasyon» tanımlarına aşırı vurgulama yapmak
Sutton'ın Kayması	SUTTON YASASI: Önce bariz olanı göz önünde bulundurmamak gerekir.
Cam Fanusta Düşünmek	Kesin/Alenen tanıları için alternatif açıklamaları yok saymak
Zebra Kaçışı	Tanısal düşünceleri belirli bir uzmanlık veya organ sistemi ile sınırlandırmak. Destekleyen kanıtlar olmasına rağmen nadir hastalık tanısı koymak için güvensizlik

TARTIŞMA VE YORUM

Her hastanın, kendi semptomları fark etmesiyle başlayan ve değerlendirmelerden tanıya uzanan hastalık süreci kişiye özgüdür. Teşhis yolculuğu aylar, yıllar hatta on yıllar sürebilir ve birkaç farklı aşamada meydana geldiği düşünülmektedir. İlk olarak altta yatan hastalığa bağlı olarak semptomlar geliştikçe hastalar veya aileleri ortaya çıkan bulguları fark etmeye başlar. Semptomların geçmemesi üzerine hastalar birinci basamak sağlık hizmetlerinde çözüm arar. Bu aşama uzun sürebilir, tekrarlayan “rutin” testleri içerir ve kesin kanıt elde edilemez. Zamanla semptomlar devam ederse ve birinci basamak hekimi ile yapılan değerlendirme başarısız olursa veya bir teşhis ortaya çıkarsa hastalar genellikle ilgili organ veya sistem duruma göre bir uzmana yönlendirilir. Sevk ardından tanı koyulması özel bakım değerlendirmesi ardından uzun bir yolculuk sonrası meydana gelir. Nadir ve teşhis edilemeyen hastalık alanına zorlu erişim, birçok gecikme, dolambaçlı yol nedeniyle tanıya ulaşmada



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

aksaklıklara sebep olabilir. Çalışmalar, uzun yıllara varan tanısal gecikmeler olduğunu ve çoğu hastanın en az bir kez yanlış tanı aldığını göstermektedir.

Tanısız veya nadir hastalıkları olan hastalar epizodik olarak kritik hastalık yaşayabilirler veya ilk başvuru semptomları kritik durum olabilir. Tanısal hataların olumsuz hasta sonuçlarındaki rolü daha iyi anlaşılıyor olmasına rağmen kritik hastalarda hata oranları yüksek kalmaya devam etmektedir. Tanısal hata oranlarının yoğun bakım ünitelerinde %30'a ulaştığı, yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin %7'sinin ölümcül yanlış tanılardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Yol gösterici ilkeler: takıma dayalı yaklaşım, yapılandırılmış değerlendirme ve değerlendirme titizliği sağlamak için tanılama zaman aşımaları gibi bilişsel zorlama işlevlerinin kullanılmasıdır.

Tanısal hataları önlemek bir ekip işidir. Ekip üyeleri tarafından her hasta, bilinçli olarak önyargı kaynaklarını önleyecek şekilde objektif olarak değerlendirilmelidir. Hastayı daha önce değerlendiren kurum da dahil olmak üzere tıbbi kayıtlarının tamamını elde edilerek kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmelidir. Tanısal etiketlemeleri sürdürmemek gerekir, tanılar değil semptom ve bulgular not edilmelidir. Diğer kurumlardan alınan herhangi bir görüntüleme kayıtları veya patoloji örnekleri, bu alanda uzman ekip üyeleri tarafından doğrudan değerlendirilir. Bu tetkiklerin yazılı yorumları doğrudan kabul edilmemelidir. Patolojilerin birincil sonuç olabileceği gibi sekonder olarak da gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Yeterli sensivite ve spesifitede tanısal testler uygulanmalıdır. Alternatif tanılar ve atlanmaması gereken tanılar düşünülmelidir.

Tanısız veya nadir hastalığa sahip hastalar bilişsel tanısal hatalar açısından yüksek risk altındadır ve tanısal zorluk nedeniyle gecikmeler sıklıkla yaşanmaktadır. Kritik hastalıklar teşhise erişimi olumsuz etkileyebilir. Nadir hastalığa sahip hastalar için özel ekipler oluşturulması önerilir. Bu ekipler geniş uzmanlık temsillerinden yararlanmalıdır, nadir hastalıklar için yönlendirilmiş olarak çalışmalı ve nadir hastalığı olan kritik hastalarda tanıyı hızlandırabilecek test stratejileri geliştirmelidir.

Tanısal hatalardan kaçınmak için aşağıdaki gibi bir kontrol listesi önerilebilir:

1. Analiz için yeterli bilgi toplandı mı?
2. Edinilen bilgiler nesnel ve önyargısız olarak işlendi mi?
3. Hastanın şikayetleri ile desteklenen nihai fenotip nedir?
4. Saptanan fenotip tek bir hastalık sürecini mi yoksa eşzamanlı çoklu hastalığı mı gösteriyor?
5. Hastanın şikayet ve bulgularının patofizyolojisi için makul hipotezler oluşturuldu mu?
6. Yeterli sensivite ve spesifitede tanısal testler uygulandı mı?



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

7. Ön yargıya sebep olabilecek ek kaynaklar kontrol edildi mi?
8. Alternatif ve özellikle atlanmaması gereken tanıları düşündük mü?

KAYNAKÇA

1. Bordini, B. J. (2022). Undiagnosed and Rare Diseases in Critical Care: The Role of Diagnostic Access. *Critical care clinics*, 38(2), 159-171.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

27

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

**OMALİZUMAB VE ANTİDEPRESAN TEDAVİDEN FAYDA GÖREN POIS VAKASI - ALERJİK -
PSİKİYATRİK - ENDOKRİNOLOJİK MEKANİZMA?**

**A CASE OF POIS BENEFITING FROM OMALIZUMAB AND ANTIDEPRESSANT - ALLERGIC -
PSYCHIATRIC - ENDOCRINOLOGICAL MECHANISM?**

Kasım OKAN, Dr., Ege Üniversitesi İç Hastalıkları A.D. Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir/Türkiye, kasimokan55@gmail.com

Ragıp Fatih Kural, Dr., Ege Üniversitesi İç Hastalıkları A.D. Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir/Türkiye, "fatih_k_123@hotmail.com"
<fatih_k_123@hotmail.com>

Furkan ÇOT, Dr., Ege Üniversitesi Üroloji A.D., İzmir/Türkiye, furkan.cot@gmail.com

Mustafa DİNÇKAL, Dr., Ege Üniversitesi Üroloji A.D., İzmir/Türkiye, drmustafaDinçkal@gmail.com

Sevgi Altay, Hemşire, Ege Üniversitesi İç Hastalıkları A.D. Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir/Türkiye,
sevgialtay35@hotmail.com

Nihal Mete GÖKMEN, Prof. Dr., Ege Üniversitesi İç Hastalıkları A.D. Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir/Türkiye,
enihalmete@yahoo.com.tr

Öz:

Post-orgazmik hastalık sendromu (POIS), ejakülasyondan sonra grip, rinit, konjonktivit, iştah kaybı, kas zayıflığı ve yorgunluk gibi belirtilerle karakterize edilir ve genellikle 2-7 gün sürer. Bazı hastalar ayrıca konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, ruh hali bozuklukları, hafıza sorunları gibi nöropsikiyatrik belirtiler de yaşarlar. POIS'nin etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, psikiyatrik, alerjik, otoimmün, endokrinolojik ve nörobiyokimyasal araçlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Belirgin klinik belirtilere sahip bir POIS vakasını sunuyoruz ve ilginç bir şekilde, hastanın serum pozitif otojen semen testi mevcuttur. Östrojen ve progesteron seviyelerinin yüksek olduğu, Otolog serum testi negatifken otolog semen testi pozitif olan bir POIS vakasını sunduk. Hastanın semptomlarında en çok iyileşme, omalizumab ve escitalopram kombinasyon tedavisi ile sağlandı.

Anahtar Kelimeler: *Orgasm sonrası hastalık sendromu, Semen, Alerji, Erkek Orgasm bozukluğu*

Abstract:

Post-orgasmic illness syndrome (POIS) is characterized by flu, rhinitis, conjunctivitis, loss of appetite, muscle weakness, and fatigue after ejaculation lasting 2-7 days. Some patients also experience neuropsychiatric symptoms such as concentration disorder, restlessness, mood disorders, memory problems. According to time of onset of symptoms, primary and secondary types are defined. In the primary type the symptoms begin with the first ejaculation, while in the secondary type symptoms usually begin in adulthood.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

The etiopathogenesis of POIS is not precisely known; however, it has been suggested that it may be associated with psychiatric, allergic, autoimmune, endocrinological, and neurobiochemical mediator-related factors.

We are presenting a POIS case with characteristic clinical symptoms and positive autologous semen test, interestingly his serum estrogen and progesterone levels were high. We found the autologous serum test to be negative while the autologous semen test was positive. The patient's symptoms improved most significantly with the combination therapy of omalizumab and escitalopram.

Key Words: *Post-orgasm illness syndrome, Semen, Allergy, Male Orgasmic Disorders*

GİRİŞ

Post-orgazmik hastalık sendromu (POIS), boşalmadan sonra grip, rinit, konjonktivit, iştah kaybı, kas zayıflığı ve yorgunluk gibi belirtilerle karakterize edilir ve genellikle 2-7 gün sürer (1). Bazı hastalar ayrıca konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, ruh hali bozuklukları, hafıza sorunları gibi nöropsikiyatrik belirtiler de yaşarlar. Belirtilerin başlangıç zamanına göre, birincil ve ikincil tipler tanımlanmıştır. Birincil tipte belirtiler ilk boşalmayla başlarken, ikincil tipte belirtiler genellikle yetişkinlikte başlar (2). POIS'nin etiopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, psikiyatrik, alerjik, otoimmün, endokrinolojik ve nörobiyokimyasal araçlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (3-5).

VAKA

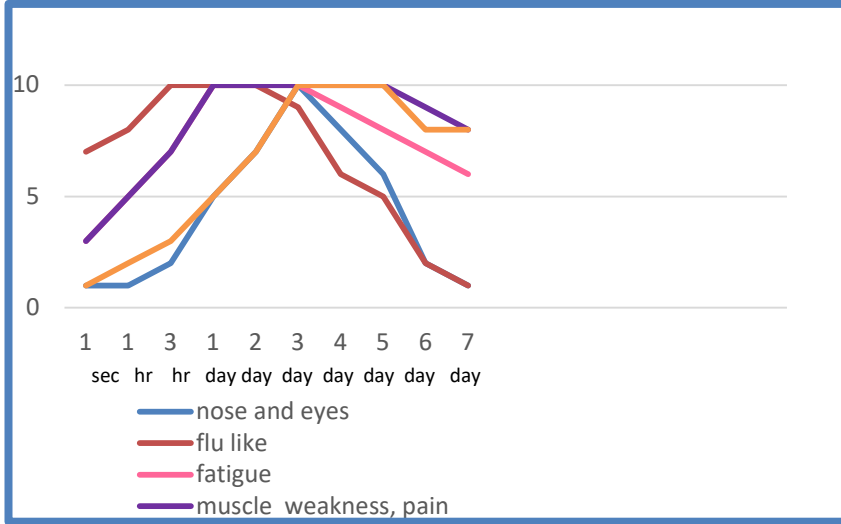
33 yaşında, bekar hastanın bilinen bir hastalığı yoktu. Sigara ya da alkol kullanımı yoktu. Hasta burun akıntısı, gözlerde kaşınma şikayetinden dolayı üroloji bölümünce bize refere edildi. Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, cerrahi operasyon öyküsü yoktu. Hastanın rinit ve konjonktiviti uzun zamandır vardı ve özellikle orgazm sonrası ortaya çıkıyordu. Her bir ejakülasyondan hemen sonra başlayan ayak altlarında cam kırıklarına basma hissi, unutkanlık, konsantrasyon kaybı, tüm vücutta sızlama hissi, bitkinlik, kas güçsüzlüğü, ateşlenme, grip benzeri durum, burun akıntısı, gözlerde kaşınma şikayetleri vardı. Bu şikayetleri her ejakülasyondan sonra oluyordu.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Şekil 1: Ejekülasyon sonrası semptom şiddeti (VAS skoru)



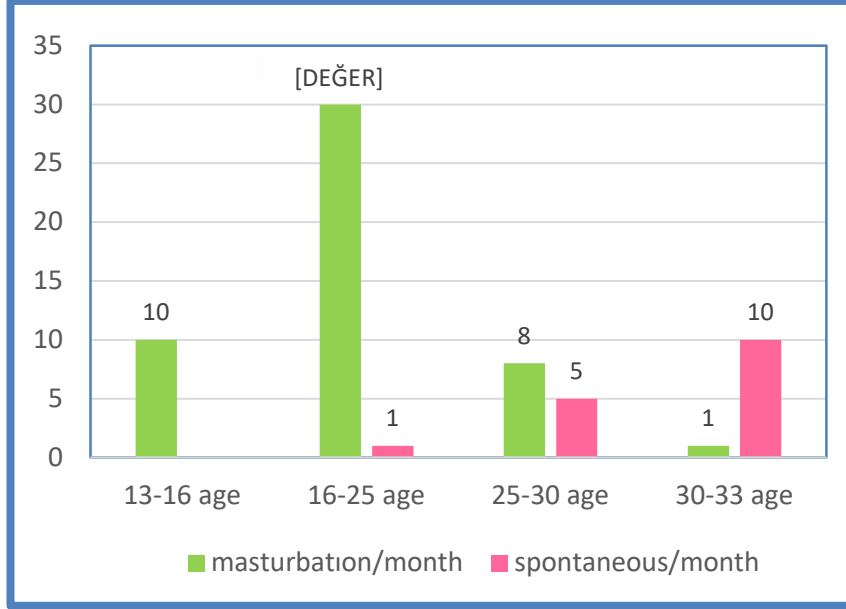
Semptomlar spontan (uykuda), mastürbasyon veya vajinal ejakülasyonda benzer şekilde olmaktadır. İlk mastürbasyon yaşı 13 olan hasta, şikayetlerinin orgazm ile ilişkisini ilk olarak 16 yaşında fark etmiş. Hasta bu şikayetleri ortaya çıkmadan önce her gün mastürbasyon yaptığını belirtiyor. 5-6 yıl öncesine kadar hastanın şikayetleri 3 günde düzeliyor, son 3 yıldır 1 hafta kadar devam ediyor. Son 3 yıldır hiç mastürbasyon yapmadığını ve bu şikayetleri sebebiyle son 1 yıl içinde 10 kez 1 er haftalık iş yerinden izin aldığını belirtti. Rinokonjonktivit şikayetleri genelde 3 günde düzeliyor; eklem ağrıları, unutkanlık, kas güçsüzlüğü 6-7 günde düzelmekteydi.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Şekil 2. Yaşa bağlı ejakulasyon sıklığı



Hastamızın semptomları POIS kriterlerini karşılaması üzerine POIS tanısını koyduk.

YÖNTEM VE BULGULAR

Vakamızın sekonder seks karakterleri ve diğer fizik muayenesi normaldi. Vücut kitle indeksi :22,9 kg / m². Ek hastalık ya da ilaç kullanımı yoktu. Hastanın ilaç, gıda, venom alerjisi yoktu.

Beck anksiyete skoru 42 puan ve depresyon ölçeği skoru 37 olan hastanın ciddi anksiyete ve depresyonuna ek olarak intihar düşüncesi de vardı. Depresif yakınmaları için essitalopram başlandı.

Hastanede alınan taze otolog semen, %0,9 salinle dilüe edilerek prick ve intradermal deri testleri yapıldı. Deri testi ve kan tetkik sonuçları tabloda belirtilmiştir.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Tablo 1: Otolog semen deri testi

Semen Dilüsyon	Prick	Intradermal
1/4000	negatif	3/6 mm
1/400	negatif	4/10 mm
1/40	negatif	6/10 mm
1/4	negatif	-
1/1	3/5 mm	-

Hastanın rutin laboratuvar tetkikleri (kan şekeri, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları) normaldi. Hastamızın semen deri testi, tam kan sayımı, otoantikör (anti-TPO., ANA., ANCA), total IgE, inhalan alerjenleri Tablo 1,2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 : Biyokimya testleri

Kan tetkiki / değeri		Referans Aralık	
Lökosit	10.45	4.5 - 11.0	10 ³ /μL
Nötrofil #	7.55 H	1.51 - 7.07	10 ³ /μL
monosit #	0.85 H	0 - 0.8	10 ³ /μL
Hemoglobin	16.2	13.2 - 17.3	g/dl
Anti TPO	<15	< 34	IU/ml
ANA	Neg	<1/80	titer
ANCA	Neg	<1/10	titer
C3	90.2	90-180	mg/dl
C4	17	10 - 40	mg/dL
Total IgE	162	< 100	kU/L
Inhalan alerjen	0.67 (+)	< 0.35	PAU/L
Triptaz	1.90	<14	μg/L

Anti TPO: Anti-Tyropoxidase Antibody; ANCA : Antineutrophil cytoplasmic antibody;



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Literatür ve laboratuvar incelemeleri sonucu hastaya Fexofenadin tedavisi başlandı. Başlangıç tedavisinden sonra, sırasıyla ibuprofen, desloratadin/montelukast ve silodosin eklendi ve hormonal bozukluğu olan hasta endokrinoloji bölümüne sevk edildi. Hastamızın hormon seviyeleri Tablolar 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hormon Seviyeleri

Hormon Seviyeleri	Referans Aralık		
SHBG	30.16	18.3 - 54.1	nmol/L
T. Testosterone	653	280 - 800	ng/dL
DHEAS	407	160 - 449	µg/dL
Progesterone	0.45	H 0.05 - 0.149	µg/L
Estradiol	59.87	H 11.3 - 43.2	ng/L
FSH	3.25	1.5 - 12.4	U/L
LH	5.74	1.7 - 8.6	U/L
Prolactin	6.56	4.04 - 15.2	µg/L
Beta-hCG	<0.1	< 2.6	U/L

DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate; FSH:Follicle-stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone; B-hCG: Beta-human chorionic gonadotropin

Endokrinoloji tarafından herhangi bir hormon replasmanı düşünülmeyen hasta silodosinden fayda görmedi aynı zamanda gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edilemedi. Literatür incelemeleri sonucunda hastamıza Omalizumab ayda 300 mg tedavisi başladık. Omalizumab tedavisinin 1. Ayında yanıt alınamayan hastanın 3.ay tedavisi sonrası yapılan değerlendirmede semptom şiddeti ve süresinde %50-60 oranında bir azalma gözlemlendi.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

TARTIŞMA VE SONUÇ

POIS nadir görülen bir hastalıktır. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte, genellikle tip 1 ve tip 4 alerjik reaksiyonlar ile otoimmüniteye bağlı olabileceği kabul edilmektedir (6,7). Boşalma sırasında semen peptitleri ile T lenfositleri arasında immünolojik bir reaksiyonun olduğu düşünülmektedir (8). Daha önceki çalışmalarda, hastaların %88'inin seyreltilmiş semen ile pozitif bir deri testi gösterdiği görülmüştür (7). Bizde tipik post-orgazmik hastalık sendromu semptomlarını tanımlayan hastamızda semen deri testi uyguladık ve sonucun pozitif olduğunu bulduk.

Yayınlarda POIS için bir tanı kriterinin semptomların kendiliğinden 2-7 gün içinde çözülmesi gerektiği belirtilmektedir (3). Ancak, Şekil 1'de görüldüğü gibi, hastamız 7 gün boyunca çözülmeyen sürekli yorgunluk ve kas zayıflığı şikayetleri yaşıyordu. Bu durumun nedeninin, masturbasyon sıklığında önemli bir azalma olmasına rağmen, spontan orgazmların aylık olarak 10'a kadar artması olduğunu düşündük.

2002'den bu yana, hastalara antidepressanlar, testosteron replasman tedavisi, intralenfatik immünoterapi, alfa blokerler, NSAID'ler, cerrahi tedavi, subkutan hCG enjeksiyonları ve antihistaminler gibi çeşitli tedaviler verilmiştir. Ancak, etiyoloji ve tedavi açısından optimal bir yaklaşım henüz belirlenmemiştir (5). Andrew ve arkadaşları tarafından sunulan vakada, semptomlarda %90 iyileşme fexofenadin ile tanımlanmıştır (6). Hastamızın göz ve burun semptomları fexofenadin 120 mg bid ile önemli ölçüde azaldı, ancak diğer POIS bulgularında iyileşme görülmedi. Tedavi ile alerjik semptomlar düzeldi, sürekli yorgunluk, kas zayıflığı, ağrı yaşayan hastaya tedavi rejimine desloratadin/montelukast ve ibuprofen ekledik. Ancak bu tedavilere rağmen şikayetler devam etti. Reisman ve arkadaşlarının çalışmasında, silodosin alan hastaların %57.1'inde yanıt gözlemlendiği bildirilmiştir (9). Bu bilgiye paralel olarak, silodosin tedavisi başlattık. Hastanın ilaçlarının faydalı olmadığını belirtmesi üzerine tedavilerin kesilmesi planlandı. Ancak, hastanın bir ilacını bırakmak istemediği belirlendi. Özellikle, escitalopramı kesildiğinde semptomlarda artış yaşandığı için hastanın escitalopram kullanmaya devam etme isteği olduğunu ifade etti. 2015 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada, üç sağlıklı bireyde otolog semen testlerinin pozitif olduğu, ancak semen özgül IgE'nin tespit edilemediği belirtilmiştir (10). Kombine tedavilere yanıt vermeyen hastamızın östrojen ve progesteron seviyelerinin yüksek olduğu belirlenince endokrinolojiye yönlendirildik. Takiplerinde hormon replasmanına gerek duyulmadı.

Çalışmamızın kısıtlılığı, kontrol grubunda otolog semen ile cilt prick testi yapılamamasıdır. Diğer bir kısıtlama ise hastanın sperm kullanılarak belirli IgE ve IgG semen proteinlerinin tanımlanmamış olmasıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada semen sIgE negatif olan POIS'li bir hastada Omalizumab tedavisine yanıt alınması nedeniyle bizde hastamıza Omalizumab tedavisi başladık ve nispeten diğer tedavilere göre semptomlarda iyileşme gözledik (11).

POIS, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen nadir bir durumdur. Tanı klinik olarak basit bir şekilde konulabilir ancak ne yazık ki hastalığın tam mekanizması ve tedavisi bilinmemektedir. Tedavide tam yanıt alınmasına rağmen



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

cilt testlerinin pozitif olması durumunda, ürolojik, endokrinolojik ve psikolojik değerlendirmeler yapmak ve çok disiplinli bir yaklaşım benimsemek, hastanın durumunun daha kapsamlı bir anlayışına ve etkili bir tedavi planının geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Referanslar

1. Depreux N, Basagaña M, Pascal M. Síndrome de enfermedad post-orgásmica: no evidencia de causalidad alérgica. *Rev Int Androl.* 2018;16(1):42–4.
2. Rosetti L, Kanani A, Witherspoon L, Flannigan R, Elliott S. Case series : expanding diagnostic markers in postorgasmic illness syndrome. 2023;1–4.
3. Waldinger MD. Post orgasmic illness syndrome (POIS). *Transl Androl Urol.* 2016;5(4):602–6.
4. Nguyen HMT, Bala A, Gabrielson AT, Hellstrom WJG. Post-Orgasmic Illness Syndrome: A Review. *Sex Med Rev [Internet].* 2018;6(1):11–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.08.006>
5. Huang TB, Yu JJ, Du YJ, Liu ZY. Novel treatment for post-orgasmic illness syndrome: a case report and literature review. *Asian J Androl.* 2022;24(3):332–4.
6. Shanholtzer A, Stephens JR, Lauter C, Peters KM. Post orgasmic illness syndrome successfully managed with antihistamine: A case report. *Urol Case Reports.* 2022;45(August):45–6.
7. Waldinger MD, Meinardi MMHM, Schweitzer DH. Hyposensitization Therapy with Autologous Semen in Two Dutch Caucasian Males: Beneficial Effects in Postorgasmic Illness Syndrome (POIS; Part 2). *J Sex Med.* 2011;8(4):1171–6.
8. Natale C, Gabrielson A, Tue Nguyen HM, Dick B, Hellstrom WJG. Analysis of the Symptomatology, Disease Course, and Treatment of Postorgasmic Illness Syndrome in a Large Sample. *J Sex Med [Internet].* 2020;17(11):2229–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.08.020>
9. Reisman Y. Clinical experience with post-orgasmic illness syndrome (POIS) patients—characteristics and possible treatment modality. *Int J Impot Res [Internet].* 2021;33(5):556–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41443-020-0314-9>
10. Jiang N, Xi G, Li H, Yin J. Postorgasmic Illness Syndrome (POIS) in a Chinese Man: No Proof for IgE-Mediated Allergy to Semen. *J Sex Med [Internet].* 2015;12(3):840–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12813>
11. McLean-Tooke, A., & Klinken, E. (2023). Post-Orgasmic Illness Syndrome Successfully Treated with Omalizumab: A Case Report. *Journal of sex & marital therapy*, 1–4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/0092623X.2023.2295256>.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

RABDOMYOLİZ: KALITIMSAL METABOLİK HASTALIKLAR İÇİN İPUCU

RHABDOMYOLYSIS: THE CLUE FOR THE INHERITED METABOLIC DISEASES

Havva YAZICI, Uzman Doktor, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE,

havyaya@gmail.com

Öz. Rabdomyoliz farklı nedenlerle iskelet kasında hasarlanma sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Erken tanınip uygun tedavi edilmez ise mortalite veya organ hasarı ile sonuçlanabilir. Rabdomyolizde altta yatan hastalıkların tanınması tekrarlayan atakların önlenmesi açısından önemlidir. Bu sunumda tekrarlayan, ilerleyici, açıklanamayan ve tedaviye yanıtın alınamadığı rabdomyoliz ataklarının ayırıcı tanısında kalımsal metabolik hastalıkların sorgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rabdomyoliz, Tekrarlayıcı, Kalımsal Metabolik Hastalık

Abstract. Rhabdomyolysis is a clinical condition that occurs as a result of damage to the skeletal muscle for different reasons. If not diagnosed early and treated appropriately, it may result in mortality or organ damage. Recognizing the underlying diseases in rhabdomyolysis is important to prevent recurrent attacks. This presentation aims to question hereditary metabolic diseases in the differential diagnosis of rhabdomyolysis attacks that are recurrent, progressive, unexplained, and unresponsive to treatment.

Keywords: Rhabdomyolysis, Recurrent, Inherited Metabolic Disease

Giriş

Rabdomyoliz farklı nedenlerle iskelet kasında hasarlanma sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Hasarlanmış kas hücresinin parçalanmasıyla intrasitoplazmik proteinler plazmaya geçer. Bu proteinlerden en iyi bildiğimiz ve kolayca ölçebildiklerimiz Kreatin kinaz (CK) ve myoglobindir. Tanı kriteri için görüş birliği olmamakla beraber CK'nın normalin üst sınırının beş katından fazla olması veya CK > 1.000 U/L ölçülmesi kabul görmekte. Kas ağrısı, güçsüzlük ve kırmızı idrar (eritrosit olmadan) şikayeti ile gelen hastalarda rabdomyoliz olasılığı akla gelerek, CK'nın ölçülmesi tablonun tanınmasını sağlar.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Tablo 1. Eritrosit olmadan kırmızı idrar ayırıcı tanısı

	'hem' pozitif		'hem' negatif
<i>Hemoglobinüri</i>	Hemolitik anemi Hemolitik üremik sendrom Sistit	<i>İlaçlar</i>	Adriamisin Klorokin Deferoksamin Hidroksikobalamin İbuprofen Demir sorbitol Levodopa Metronidazol Nitrofurantoin Fenitoin Rifampin Salisilatlar Sulfasalazin
<i>Miyoglobinüri</i>	Rabdomiyoliz	<i>Gıdalar</i>	Pancar Böğürtlen Kırmızı gıda boyası
		<i>Porfirinüri</i>	'Hem' metabolizma bozuklukları

Erken tanınıp uygun tedavi edilmez ise elektrolit imbalansı, akut tübüler nekroz, dissemine intravasküler koagülasyon gibi komplikasyonlarla mortalite veya organ hasarı ile sonuçlanabilir. Bu nedenle rabdomiyolizde altta yatan hastalıkların tanınması ve tekrarlayan atakların önlenmesi önemlidir.

Rabdomiyoliz etiyolojisinde enfeksiyonlar (myocoplazma pneumoniae, COVID 19, enterovirüs), sıvı – elektrolit dengesizlikleri, yanık, elektrik çarpması, künt travma, ezilme, ilaçlar (statinler, levetirasetam, kolşisin), malign hiperterminin neden olduğunu bilmekteyiz. Bunların yanında kalıtsal metabolik hastalıklarda rabdomiyoliz etyolojisinde yer almaktadır. Bölgeden bölgeye değişmekle birlikte akraba evliliğinin ülkemizde yüksek oranda olması otozomal resesif kalıtsal metabolik hastalık görülme sıklığını arttırmaktadır. Özgeçmiş ve soygeçmişe dair öyküde rabdomiyoliz ataklarına yatkınlık veya aile geçmişinde benzer semptomlar gösteren bireylerin varlığında altta yatan kalıtsal metabolik hastalığın varlığı düşünülmelidir. Özellikle egzersiz, açlık, soğuk hava gibi stres durumlarına maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan tekrarlayan ataklar kalıtsal bir metabolik hastalığı işaret edebilir. Ayrıca bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda rabdomiyolize tablosuna eşlik eden diğer belirtilere de yol açabilirler. Bu belirtiler arasında kas güçsüzlüğü, halsizlik, egzersiz intoleransı, kilo kaybı, hipoglisemi ve metabolik asidoz bulunabilir.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Bu sunumda tekrarlayan, ilerleyici, açıklanamayan ve tedaviye yanıtın alınmadığı rabdomiyoliz ataklarının ayırıcı tanısında kalıtsal metabolik hastalıkların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Fizyolojik süreçte enerji

İnsan vücudunda hücrelerin ana enerji taşıyıcısı adenosin trifosfat (ATP)' dir. İhtiyaç duyulan ATP' yi sağlamak için çeşitli kaynakları kullanır. Bu kaynaklar, vücudun ihtiyaçlarına ve o anda vücudun sahip olduğu kaynaklara bağlı olarak değişir. Karbonhidratlar, proteinler ve lipidler olmak üzere üç ana enerji kaynağı vardır.

Karbonhidratlar, vücut için hızlı ve kolayca erişilebilir bir enerji kaynağıdır. Sindirim sistemi tarafından glikoza parçalanarak hemen hemen tüm hücrelerin enerji üretimi için kullanılır. Kas dokusunda kısa süreli ve yoğun egzersizler sırasında hızlı enerji sağlarlar.

Proteinler, genellikle yapısal ve işlevsel önemli görevleri olması nedeniyle vücut için bir enerji kaynağı olarak daha az tercih edilirler. Ancak, aşırı enerji gereksinimi durumunda veya karbonhidrat ve yağ kaynakları sınırlı olduğunda proteinler de enerji olarak kullanılabilir.

Lipitler vücudun en yüksek enerji yoğunluğuna sahip enerji kaynağıdır. Trigliseritler olarak depolanır ve metabolize edildiğinde yağ asitleri ve gliserol serbest bırakılır. Yağ asitleri, uzun süreli ve düşük yoğunluklu aktiviteler sırasında enerji sağlamak için kullanılır. Yağ asitleri mitokondride gerçekleşen β -oksidasyon döngüsüne girerek asetil-CoA' ya yıkılır ve sonrasında keton cisimleri üretilir.

Bu üç ana enerji kaynağı, vücudun metabolik süreçlerinde birbirleriyle etkileşim halindedir. Örneğin, karbonhidrat alımı sınırlı olduğunda veya depolar tükenirse, vücut yağları parçalayarak ve proteinleri de enerji üretmek için kullanarak enerji gereksinimini karşılar. Enerji dengesi, vücuttaki bu kaynakların uygun bir şekilde kullanılmasıyla sağlanır. Fizyolojik süreçlerin normal işleyişini sürdürmek için kritiktir.

Kalıtsal metabolik hastalıklarda rabdomiyoliz

Kalıtsal metabolik hastalıklar, bir enzim veya proteinin kodlanmasından sorumlu olan genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak vücuttaki fizyolojik işleyiş bozan durumlardır. Kalıtsal metabolik hastalıkların bazıları, özellikle enerji metabolizmasını etkilediği için, kasların normal fonksiyonlarını sürdürmesini engelleyebilir. Enerjiye ihtiyaç duyulan durumda doğru enerji kaynağını kullanamayan kas hücrelerinin hasarlanması rabdomiyoliz ile sonuçlanabilir. Her bir kalıtsal metabolik hastalık, farklı metabolik yolları etkilediği için, rabdomiyoliz mekanizması hastalıktan hastalığa değişebilir. Bu nedenle, rabdomiyoliz etiolojisinde yer alan bu hastalıkların tanısının konulabilmesi için hastalığa özgü doğru örneklemelerin yapılması hayati önem taşımaktadır.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Tablo 2. Rabdomyoliz etiyojisinde yer alan kalıtsal metabolik hastalıklar

Glikojen Depo Hastalıkları	Glikojen Depo Tip V
	Glikojen Depo Tip IXd
Glikoliz Defektleri	ALDOA eksikliği
	Kas fosfofruktokinaz eksikliği
	Fosfogliserat kinaz eksikliği
Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri	Karnitin transporter eksikliği
	Karnitin palmitoil transferaz 2 eksikliği
	VLCAD eksikliği
OXPHOS defektleri	Lipin 1 eksikliği
	TANGO2 eksikliği
Diğerleri	

Glikojen depo hastalıkları

Glikojen depo hastalıkları (GDH), kalıtsal karbonhidrat metabolizma hastalıkları başlığı altında yer alan bir gruptur. Hepatik glikojenozlar ve kas glikojenozları olarak iki ana gruba ayrılır. Fizyolojik işleyişte glikojen kas dokusu için egzersiz sırasında enerji kaynağıdır. Kas dokusunda glikojenolizde görev alan enzimlerin eksikliği sonucunda egzersiz intoleransı, kas krampları ve rabdomyoliz atakları ortaya çıkar. En sık görülen kas glikojenozları GDH tip V ve GDH tip IXd' dir. Bu hasta gruplarında hastaların rabdomyoliz öncesi bazal CK düzeyleri genellikle yüksektir. Rabdomyoliz atağı sonrası CK düzeyleri düşmekle beraber, referans aralığa dönmez. Kas dokusunda glikojen depolanması veya enzim eksikliğinin gösterilmesi bir tanı aracı olabileceği gibi tanı mutlaka moleküler analizlerle doğrulanmalıdır.

Glikoliz defektleri

ALDOA eksikliği (GDH tip XII) glikoliz sürecinde rol alan ve kas dokusunda baskın isoform olan aldolaz A' nın eksikliğinden kaynaklanır. ALDOA aynı zamanda eritrositlerde de eksprese edilmekte olup, eksikliğinde ateş ile



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

39

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

tetiklenen rabdomyoliz atakları, hemoliz ve bazı olgularda mental retardasyon bildirilmiştir. Rabdomyoliz atağı öncesi bazal CK normal veya yüksektir. Spesifik tedavisi olmayıp, hastaların şiddetli egzersizden korunmaları önerilmektedir.

Laktat dehidrogenaz eksikliği (GDH tip XI) ise LDHA genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Çok nadir olgu bildirimi vardır. LDHA genindeki mutasyonlar sonucu iskelet kası dokusundaki LDH'nin M alt birimi sentezi bozulur. Bu neden ile esas olarak iskelet kaslarını etkiler. Etkilenen birkaç hastada deri döküntüleri bildirilmiştir. Miyoglobininüresi olan hastalarda, CK yüksekliğine rağmen LDH düşüklüğünde, altta yatan neden olarak LDH eksikliği olabileceği akla gelmelidir.

Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon defektleri

Karnitin transporter eksikliği sistemik karnitin eksikliği olarak da adlandırılmakta olup, sodyum bağımlı karnitin transporter proteini olan OCTN2 proteini eksikliğinden kaynaklanır. Karnitin plazma membranını geçemez. Bu nedenle Asil-CoA esterlerinin karnitine bağlanarak mitokondriyal yağ dokusuna taşınır girişinin bozulmasıyla mitokondriyal yağ asidi oksidasyon döngüsü bozulur. Olamayan karnitin hücre içine taşınamayan karnitin böbrekler yoluyla kaybolur ve plazma ve hücre içi karnitin seviyeleri azalır. Plazma karnitini için normal aralık 25-50 $\mu\text{M/L}$ iken hastaların düzeyleri $<5 \mu\text{M/L}$ ' dir. En temel klinik özellikleri ilerleyici kardiyomiyopati ve miyopati olup hipoglisemi ve ensefalopati atakları da klinik bulgular arasında yer alabilir. Ani bebek ölümüne neden olabilir. Daha büyük çocuklarda kardiyomiyopati ve miyopati olmadan da rabdomyoliz tablosu görülebilmekte. Yenidoğan taraması ile tanı alan asemptomatik veya hafif klinik fenotipe sahip hastalar bildirilmektedir. Plazma karnitin seviyesi yüksek doz karnitin desteği (100-300 mg/kg/gün) ile 10 $\mu\text{M/L}$ üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Tedaviye yanıt iyidir

Uzun zincirli yağ asitleri çift katmanlı mitokondriyal membranı geçmez. Karnitin palmitoil transferaz (CPT) I ve II uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasını sağlayan proteinlerdir. CPT II eksikliği otozomal resesif geçişli bir uzun zincirli yağ asidi oksidasyonu bozukluğudur. CPT II eksikliğinde üç klinik fenotip vardır; öldürücü neonatal form, ağır infantil hepatokardiyomüsküler form ve miyopatik form. Ölümcül neonatal form hipoketotik hipoglisemi, karaciğer yetmezliği, kardiyomiyopati, solunum sıkıntısı, ve/veya kardiyak aritmiler olarak kendini gösterir. Karaciğer ve beyin kalsifikasyonları, kistik displastik böbrekler ve nöronal migrasyon defektleri literatürde bildirildi. Şiddetli infantil hepatokardiyomüsküler formda ise hipoketotik hipoglisemi, karaciğer yetmezliği, kardiyomiyopati ve periferik miyopati bildirilmiştir. Miyopatik form genellikle hafiftir ve bebeklikten itibaren yetişkinliğekadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Dengesiz cinsiyet dağılımı bildirildi önceki çalışmalarda. Bildirilen hastaların %75'inden fazlası şu ana kadar erkektir. Klinik olarak tekrarlayan kas ağrısı, kas zayıflığı ve rabdomyoliz ataklarıyla karakterizedir. Atağı tetikleyen bilinen tetikleyiciler çoğunlukla egzersiz, uzun süreli açlık, soğuğa maruz kalma, ateş, enfeksiyon, adet görme, duygusal stres. Etkilenen bireylerde genellikle ataklar arası dönemde kas zayıflığı yoktur. Rabdomyoliz süresince akut tübüler nekrozun sonucu olarak hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Açık karnitin profilinde C12'den C18'e genel artış CPT II eksikliği tanısını destekleyicidir. Açık karnitin profilinin normal olması CPT II eksikliği tanısını dışlamaz. Kas biyopsisinde lipid birikimi tespit edilebilmekle beraber biyopsilerinin normal olabileceğini gösterildi. Tanı, CPT II gen analizi ile doğrulanmalıdır. CPT II eksikliği olan hastaların uzun vadede uzun süreli açlıktan ve aşırı egzersizden kaçması çok önemlidir. Karbonhidratlar açısından zengin parçalı öğünler ve enerji sağlamak orta zincirli trigliserit (MCT) içeren diyet tedavisi önerilmelidir. Çok uzun zincirli asil-CoA dehidrojenaz (VLCAD), uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonu. Üç fenotip rapor edilmiştir. Şiddetli veya erken başlangıçlı form tipik olarak yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkar. Hipertrofik veya dilate kardiyomiyopati, aritmi, hipotoni, hepatomegali ve aralıklı hipoglisemi karakteristiktir.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Orta form tipik olarak geç bebeklik döneminde veya çocukluk çağında erken dönemde hipoketotik hipoglisemi atakları ve hepatomegali ile ortaya çıkar. Bu klinik fenotipte kardiyomiyopati olasılığı çok daha azdır. Hafif veya geç başlangıçlı form tipik olarak ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar ve aşağıdakilerle karakterize edilir: egzersiz intoleransı ve rabdomyoliz. CPT II eksikliğine benzer şekilde epizodik rabdomyoliz atakları enfeksiyon, soğuk algınlığı, oruç, egzersiz veya duygusal stres durumlarında tetiklenebilir. Açıkarnitin analizinde VLCAD için spesifik belirteç C14:1 açıkarnitin seviyesinde artıştır. Asilkarnitin profili hafif VLCAD hastalarında tamamen normal olabilir. Bir diğer destekleyici bulgu organik asid analizinde dikarboksilik asidürüdür. Kas biyopsisinde lipit depolanması gösterilebilir ve elektromiyografide miyopatik bulgular saptanabilir. Klinik ve açıkarnitin profilleri CPT II eksikliği ile karıştırılabilir. Teşhis için VLCAD enzim analizi çalışılmalıdır. Tanının enzimi kodlayan ACADVL genindeki mutasyonla mutlaka doğrulanması gerekiyor. Akut metabolik dekompanasyonun önlenmesi için uzun süreli açlıktan kaçınılmalıdır. Sık, düzenli, yüksek karbonhidrat-düşük yağlı ve MCT' den zengin diet içeriği önerilir. Egzersizden önce bir bolus MCT miyopatik VLCAD eksikliği hastalarında rabdomyolizi önleyebilir. Triheptanoin (C7 tek zincirli yağ asidi) günümüzde kullanılacak bir MCT kaynağıdır. Rabdomyoliz atakları akut böbrek yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden olaylarla sonuçlanabilir.

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon defektleri

Adenozin trifosfatın (ATP) aerobik üretiminde oksidatif fosforilasyon sistemi (OXPHOS) son adımdır. OXPHOS, 5 protein kompleksinden (Kompleks I-V) ve iç mitokondriyal membrana gömülü 2 elektron taşıyıcıdan oluşur. OXPHOS kusurları mitokondriyal DNA veya nükleer DNA' daki mutasyonlardan kaynaklanabilir. Mitokondriyal bozukluğu olan hastaların çoğunda herhangi bir yaşta çoklu sistem bozukluğu vardır ve semptomlar genellikle ilerleyicidir. En sık etkilenen organlar santral sinir sistemi, böbrek, kalp ve iskelet kasıdır. Bunların hepsi en çok enerji ihtiyacı olan organlardır. Mitokondriyal ve nükleer genom tarafından kodlanan mitokondriyal solunum zincirinin işlev bozukluğu mitokondriyal miyopati kliniği ile sonuçlanabilir. Bu patoloji kaslarda enerji yetersizliğine neden olur. İlerleyici olmayan bir durum olabilmekle beraber hayatı tehdit eden rabdomyoliz atakları da görülebilir.

Diğerleri

Kas fosfatidik asit fosfataz eksikliği (Lipin-1 eksikliği) son yıllarda tanımlanmış tekrarlayan rabdomyoliz etiyojisinde yer alan bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Lipin-1 (LPIN1), bir fosfatidik asit fosfohidrolazdır. Fosfatidik asidin defosforilasyonunu katalize ederek diaçilgliserol ve inorganik fosfat ortaya çıkmasını sağlar. Adiposit farklılaşması, lipit metabolizması, nükleer zarf, mitokondriyal dinamikler ve vakuol füzyonu gibi kritik metabolik yollarda görev alır. *LPIN1*, Lipin-1 proteinini kodlar. *LPIN1* geninde mutasyonlar sonucu enfeksiyonun tetiklediği rabdomyolize neden olur. Tekrarlayan rabdomyoliz kliniğinde açıkarnitinlerin normal saptanması durumunda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Lipid biyosentezi ve transkripsiyonel düzenlemede Lipin-1' in bilinen rollerine rağmen, rabdomyolize neden olan patojenik mekanizmalar belirsizdir. LPIN1 eksikliğinin bilinen etkili bir tedavisi yoktur. Rabdomyoliz atağı sırasında semptomatik tedavi, karbonhidratlardan yüksek enerji alımı, hiperkalemi açısından izlenmesi ve kardiyak aritmiler açısından monitorizasyon literatürde bildirilmiştir.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

Kaynakça

1. Andreu A, Bruno C, Dunne T, et al. A nonsense mutation (G15059A) in the cytochrome b gene in a patient with exercise intolerance and myoglobinuria. *Annal Neurol.* 1999;45:127-30.
2. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med.* 1999;341:1037-44.
3. Angelini C, Nascimbeni AC, Cenacchi G, Tasca E. Lipolysis and lipophagy in lipid storage myopathies. *Biochimic Biophys Acta.* 2016;1862:1367-73.
4. Anichini A, Fanin M, Vianey-Saban C, et al. Genotype-phenotype correlations in a large series of patients with muscle type CPT II deficiency. *Neurol Res.* 2011;33:24-32.
5. Bérat CM, Montealegre S, Wiedemann A, et al. Clinical and biological characterization of 20 patients with TANGO2 deficiency indicates novel triggers of metabolic crises and no primary energetic defect. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44:415-25.
6. Boemer F, Deberg M, Schoos R, et al. Diagnostic pitfall in antenatal manifestations of CPT II deficiency. *Clin Genet.* 2016;89:193-7.
7. Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child.* 2015;100:793-7.
8. de Laat P, Rodenburg R, Smeitink J. Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici K. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, And Follow-Up Of Inherited Metabolic Diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2014;337-59.
9. Dines JN, Golden-Grant K, LaCroix A, et al. TANGO2: expanding the clinical phenotype and spectrum of pathogenic variants. *Genet Med.* 2019;21:601-7.
10. Echaniz-Laguna A, Nadjar Y, Béhin A, et al. Phosphoglycerate kinase deficiency: a nationwide multicenter retrospective study. *J Inherit Metab Dis,* 2019;42:803-8.
11. El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn errors of metabolism with myopathy: defects of fatty acid oxidation and the carnitine shuttle system. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65:317-35.
12. Farhana A, Lappin S. *Biochemistry, Lactate Dehydrogenase.* [Updated 2020 May 17]. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021.
13. Gardner HM, Askenazi DJ, Hoefert JA, Helton A, Wu CL. Acute kidney injury among children admitted with viral rhabdomyolysis. *Hosp Pediatr.* 2021;11:878-85.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

14. Gempel K, Kiechl S, Hofmann S, et al. Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25:17-27.
15. Ivin N, Della Torre V, Sanders F, Youngman M. Rhabdomyolysis caused by carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: a case report and systematic review of the literature. *J Intensive Care Soc.* 2020;21:165-73.
16. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: genotype-phenotype analysis of 50 patients. *J Neurol Sci.* 2014;338:107-11.
17. Joshi PR, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: a conceptual approach. *Molecules.* 2020;25:1784.
18. Kanno T, Maekawa M. Lactate dehydrogenase M-subunit deficiencies: clinical features, metabolic background, and genetic heterogeneities. *Muscle Nerve Suppl.* 1995;18:S54-S60.
19. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2019;21:772-89.
20. Lamari F, Saudubray J-M, Mitchell GA. Disorders of Intracellular Triglyceride and Phospholipid Metabolism In: Saudubray J-M, Garcia-Cazorla A (eds). *Inborn metabolic diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2016;477-91.
21. Lockwood GM, Storm DW. Urine Testing in Children: Little People, Big Challenges. *Urine Tests: Springer;* 2020:259-80.
22. Longo N. Primary carnitine deficiency and newborn screening for disorders of the carnitine cycle. *Ann Nutr Metab.* 2016;68:5-9.
23. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G, Quinlivan R, Reason S. Clinical practice guidelines for Glycogen Storage Disease V & VII (McArdle Disease and Tarui Disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord.* 2021;31:1296-310.
24. Løkken N, Hansen KK, Storgaard JH, Ørngreen MC, Quinlivan R, Vissing J. Titrating a modified ketogenic diet for patients with McArdle disease: A pilot study. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43:778-86.
25. Merritt JL, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21:479-93.
26. Mingirulli N, Pyle A, Hathazi D, et al. Clinical presentation and proteomic signature of patients with TANGO2 mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43:297-308.
27. Morris AA, Spiekerkoetter U. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation & riboflavin metabolism. In: Saudubray J-M, Garcia-Cazorla A (eds). *Inborn metabolic diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2016;201-13.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

28. Norris MK, Scott AI, Sullivan S, et al. Tutorial: triheptanoin and nutrition management for treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*2021;45:320-8.
29. Olimpio C, Tiet MY, Horvath R. Primary mitochondrial myopathies in childhood. *Neuromuscul Disord.* 2021;31:978-87.
30. Pan C, Avner E. Clinical evaluation of the child with hematuria. *Nelson textbook of pediatrics 20th Int ed Elsevier Saunders, Philadelphia, 2016;2494.*
31. Papadopoulou C, Svingou M, Kekou K, et al. Aldolase A deficiency: Report of new cases and literature review. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;27:100730.
32. Pizzamiglio C, Lahiri N, Nirmalanathan N, et al. First presentation of LPIN1 acute rhabdomyolysis in adolescence and adulthood. *Neuromuscul Disord.* 2020;30:566-71.
33. Rahman S, Mayr JA. Disorders of oxidative phosphorylation. In: Saudubray J-M, Garcia-Cazorla A (eds). *Inborn metabolic diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2016;223-42.
34. Santer R, Klepper J, Smit GPA. Disorders of carbohydrate metabolism and glucose transport. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici K. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, And Follow-Up Of Inherited Metabolic Diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2014;265-301.
35. Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. *Inborn metabolic diseases.* In: Saudubray J-M, Garcia-Cazorla A (eds). *Inborn Metabolic Diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2016;3-70.
36. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:1-15.
37. Scalco RS, Lucia A, Santalla A, et al. Data from the European registry for patients with McArdle disease and other muscle glycogenoses (EUROMAC). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:330.
38. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency Treatments. In: Saudubray J-M, Garcia-Cazorla A (eds). *Inborn Metabolic Diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2016;109-17.
39. Schymick J, Leahy P, Cowan T, et al. Variable clinical severity in TANGO2 deficiency: Case series and literature review. *Am J Med Genet A.* 2021 Oct 19. doi: 10.1002/ajmg.a.62543. Epub ahead of print
40. Similä ME, Auranen M, Piirilä PL. Beneficial effects of ketogenic diet on phosphofructokinase deficiency (glycogen storage disease type VII). *Front Neurol.* 2020;11:57.
41. Spiekerkoetter U, Duran M. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici K. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, And Follow-Up Of Inherited Metabolic Diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2014;247-64.



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

42. Topal S, Demir M, Hasan A, et al. A neglected cause of recurrent rhabdomyolysis, LPIN1 gene defect: a rare case from Turkey. Turk J Pediatr Dis. 2020;62:647-51.
43. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): an evidence-and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2020;131:23-37.
44. Vladutiu GD, Quackenbush EJ, Hainline BE, Albers S, Smail DS, Bennett MJ. Lethal neonatal and severe late infantile forms of carnitine palmitoyltransferase II deficiency associated with compound heterozygosity for different protein truncation mutations. J Pediatr. 2002;141:734-6.
45. Walter J, Labrune PA, Laforet P. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Saudubray J-M, Garcia-Cazorla A (eds). Inborn metabolic diseases. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016;121-37.
46. Wamelink MM, Valayannopoulos V, Garavaglia B. Disorders of glycolysis and the pentose phosphate pathway. In: Saudubray J-M, Garcia-Cazorla A (eds). Inborn Metabolic Diseases. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016;149-60.
47. Yazıcı, H., Ak, G., Çelik, M., Erdem, F., Yanbolu, A., Er, E., Bozacı, A., Güvenç, M., Aykut, A., Durmaz, A., Canda, E., Uçar, S. & Çoker, M. (2024). Experience with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: diagnostic challenges in the myopathic form. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 37(1), 33-41. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0298>



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

45

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

OLGU SUNUMLARI İLE YAĞ ASİDİ OKSİDASYON KUSURLARI

FATTY ACID OXIDATION DISORDERS WITH CASE PRESENTATIONS

Sakina KURT , Uzman Doktor, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilimcisi, İzmir/TÜRKİYE,

drsakinakurtm@gmail.com

Olgu 1 - Yirmi yaşında erkek hasta halsizlik, kas güçsüzlüğü ve yutmada zorlanma şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Hastanın öyküsünden 6 ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve enfeksiyon sonrasında yürürken çabuk yorulma, kaslarda ağrı ve güçsüzlük, yutmada ilerleyici zorlanma şikayetlerinin ortaya çıktığı, bu süreçte 12 kg kilo kaybının olduğu öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde ebeveynleri arasında 1.derece akraba evliliği öyküsü vardı. Beş yıl önce de benzer bulgularla hastane başvurusu olduğu ve araştırıldığı, ancak bilinen bir hastalık tanısı olmadığı öğrenildi. Hastanın tarafımıza konsulte edildiğinde yapılan ilk muayenesinde bilinci açık ve koopere idi. Dismorfik bulgusu yoktu. Kaşektik görünümde olan hastanın vücut ağırlığı 40 kg , boyu 178 cm idi. Arter kan basıncı 115/70 mmHg ve nabız 75 atım/dakika idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde pulmoner odakta 2/6 üfürümü mevcuttu. Organomegali yoktu. Alt ve üst extremitelerde atrofi bulguları olup proximal kaslarda güçsüzlük daha belirgin idi. Bütün ekstremitelerde derin tendon refleksleri hipoaktifdi.

Yukarıda belirtilen klinik ve fizik muayene bulguları ile hastaya kas biyopsisi yapılmış ve sonucunda ise lenfosit infiltrasyonu, dejeneratif değişiklikler görülmüştü. Elektromiyografi tetkikinde patoloji saptanmamıştı. Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin 18.2 g/dL, hematokrit % 55, trombositler 278000/mm³ , kan üre 11 mg/dl, kreatinin 0.4 mg/dl, ürik asit 6 mg/dl, Aspartat Aminotransferaz (AST) 86 U/L, Alanin Aminotransferaz (ALT) 61 U/L, Laktat Dehidrojenaz (LDH) 2296 U/L, Kreatin kinaz (CK) 2206 U/L idi. Tam idrar tetkikinde keton saptanmadı. Tandem kütle spektrometri analizinde plazma açil karnitinlerden C4 karnitin ve C18 karnitin yüksek , serbest karnitin ise düşük saptandı. İdrar organik asit değerlendirmesinde Etilmalonik asid, Metilsüksinik asid, İzovalerilglisin, Tiglilglisin ve 2-hidroksiglutarik asid atımlarında artış saptandı. Yukarıda belirtilen klinik ve laboratuvar bulguları ile yağ asidi oksidasyon defekti öntanısı ile yapılan moleküler analizde **ETFDH** geninde c.989T>C homozigot mutasyon saptandı. Hasta Multiple Acil-KoA Dehidrojenaz Eksikliği (MADD) tanısı aldı. Riboflavin ve Karnitin desteği başlandı. Tedavinin birinci ayında yapılan kontrol vizitinde hastanın vücut ağırlığında 6 kg artış , desteksiz yürüme ve fiziksel aktivitesinde belirgin iyileşme gözlemlendi. Son vizitinde 22 yaşında olan hastanın vücut ağırlığı 57 kg , kas gücü tam olup aktif şikayeti yoktu. Çocuk Metabolizma kliniğinde izlemi devam etmektedir.

Olgu 2 - Onsekiz yaşında kız hasta bütün vücutta yaygın kas ağrısı ve idrar renginde koyulaşma şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Okulun mezuniyet töreninde uzun süre ayakta kalma ve yorulma sonrasında şikayetlerinin başladığını ifade eden hastanın daha önce de ateşli hastalık ve adet dönemlerinde, uzun yürüyüş gibi aktiviteler sonrasında kas ağrısının olduğu öğrenildi. Tıbbi geçmişi incelendiğinde benzer şikayetlerle yaptığı hastane



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

başvurularında >100.000 IU/L Kreatin Kinaz (CK) değerinin olup izlemde normal değerlere gerilediği , bu süreçte hastaya kas biyopsisi yapıldığı ve Elektromiyografi tetkikinde patoloji saptanmadığı görüldü. Soygeçmişinde akrabalık öyküsü olmayan hastanın ailesinde benzer bulguları olan başka birey yoktu. Tarafımızca yapılan ilk muayenesinde halsiz görünümde olup bilinci açık ve koopere idi. Dismorfik muayene bulgusu yoktu. Vücut ağırlığı 62 kg , boyu 165 cm idi. Arter kan basıncı 110/80 mmHg ve nabız 75 atım/dakika saptandı. Bütün vücutta yaygın kas hassasiyeti olup kas gücü belirgin azalan hastanın diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı normal, akut faz reaktanları negatif, kan üre 24 mg/dl, kreatinin 0.68 mg/dl, ürik asit: 5 mg/dl, Aspartat Aminotransferaz (AST) 68 U/L, Alanin Aminotransferaz (ALT) 128 U/L, Laktat Dehidrojenaz (LDH) 2381 U/L , Kreatin Kinaz (CK) 51 228 UI/L idi. Tam idrar tetkikinde keton saptanmadı. Hastaya intravenöz sıvı tedavisi başlandı ve idrar alkalizasyonu yapıldı. Tandem kütle spektrometri analizinde plazma açıl karnitinlerden C14 karnitin ve C14:1 karnitin oranlarında yükseklik , serbest karnitin düzeyinde ise düşüş saptandı. İdrar organik asit değerlendirmesinde patolojik atılım yoktu. Tıbbi özgeçmiş, klinik ve laboratuvar bulguları ile yağ asidi oksidasyon defekti öntanısı ile Fibroblasttan bakılan VLCAD enzim aktivitesi: 0.21 nmol/min/mg (2.48±0.92) saptandı. Moleküler analizde **ACADVL** gen analizinde c.620C>T ve c.1358G>A birleşik heterozigot mutasyon saptanarak Çok Uzun Zincirli Açıl –Ko A Dehidrojenaz Eksikliği (VLCAD) tanısı doğrulandı. Lipit kısıtlı diyet, orta zincirli yağ asitleri desteği ve karnitin desteği başlandı. Ataklar sırasında renal fonksiyonları korundu. Güncel yaşı 35 olan hastanın diyete ve tedaviye uyumu tam olup Çocuk Metabolizma kliniğinde izlemi devam etmektedir.

Olgu 3 – Otuzdokuz yaşında erkek hasta kırmızı idrar yapma şikayeti ile başvurduğu acil serviste yapılan laboratuvar tetkiklerinde akut böbrek yetmezliği saptanması üzerine servise yatırılmıştı. Anamnezi derinleştirildiğinde hastanın daha önce enfeksiyon , ağır egzersiz ve açlık sonrasında benzer şikayetler ile 2 kez daha başka merkeze başvurusu olduğu, rabdomyoliz atağının eşlik ettiği akut böbrek yetmezliği tablosunun geliştiği ve bu süreçte hastaya yapılan renal biyopsi sonucunun normal saptanmıştı. Hasta bu ataklar arasındaki süreçte aktif şikayetin olmadığını ve kas gücünün tamamen normal olduğunu belirtiyordu. Anne ve babası arasında 1.derece akrabalık öyküsü olan hastanın diğer aile bireylerinde benzer öykü yoktu. Hasta servis yatışında değerlendirildiğinde fizik muayenesi ve vital bulguları normaldi.

Yapılan Elektromiyografi tetkikinde patoloji saptanmamıştı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı normal, CRP 60.52 mg/L , kan üre 42 mg/dl, kreatinin 2.2 mg/dl, ürik asit 4.5 mg/dl, Aspartat Aminotransferaz (AST) 1549 U/L, Alanin Aminotransferaz (ALT) 469 U/L , Laktat Dehidrojenaz (LDH) 1849 U/L , Kreatin Kinaz (CK) 50337 UI/L saptandı. Diürezisi normal olan hastanın tam idrar tetkikinde keton saptanmadı. Hastaya intravenöz sıvı tedavisi ve idrar alkalizasyonu başlandı. Tandem kütle spektrometri analizinde plazma açıl karnitin profili normal, serbest karnitin düzeyinde ise düşüktü. İdrar organik asit değerlendirmesinde patolojik atılım yoktu. Uzun süreli açlık, aşırı egzersiz ve enfeksiyon ile tetiklenen rabdomyoliz atakları olan , ataklar arası dönemde kas gücü normal olan hastadan yağ asidi oksidasyon defekti öntanısı ile yapılan moleküler analizinde **CPT II** geninde homozigot c.338



2. NADİR HASTALIKLAR GÜNÜ SEMPOZYUMU

29 Şubat 2024 - Anemon Ege Otel

C>T mutasyonu saptandı. Karnitin Palmitoil Transferaz II eksikliği (CPT II) tanısı alan hastaya lipit kısıtlı diyet, orta zincirli yağ asitleri desteği ve karnitin desteği başlandı. . Güncel yaşı 41 olan hastanın diyete ve tedaviye uyumu tam olup Çocuk Metabolizma kliniğinde izlemi devam etmektedir.

