

# **Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi**

## **Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Nörolojisi Kursu**

### **Sözel Sunum Kitapçığı**



**08 – 09 Mart 2019**

**Ankara**

08 Mart 2019 / Cuma - Saat: 17.45-18.30

**1- Gelişme geriliği ile presente olan biotinidaz eksikliği: Olgu sunumu**

Abdurrahman Akgün,

**2- NAJC12 Mutasyonu**

Kismet Çıki, Didem Yücel, Köksal Özgül, Ali Dursun

**3- Etilmalonik Ensefalopati Tanısı Alan Bir Vaka Sunumu**

Mustafa Kılıç, Özge Dedeoğlu, Rahşan Göçmen, Selman Kesici, Deniz Yüksel

**4- PYCR2 Gen Mutasyonuna Bağlı Kazanılmış Mikrocefali, Ağır Psikomotor Gelişim Geriliği, Ağır Boy Kısalığı ve Hipomyelinizasyon: Hipomiyelinizan lökodistrofi Tip 10**

Berrak Bilginer Gürbüz, Nesibe Ertuğrul, Can Koşukcu, Didem Yücel Yılmaz, Rıza Köksal Özgül,  
Dilek Yalnızoğlu, Ali Dursun

**5- Distonik Süt Çocuğu: Glutarik Asidüri Tip 1**

Ayşegül Danış, Asburçe Olgaç, Mustafa Kılıç, Ayşe Aksoy, Deniz Yüksel

**6- Hipoglisemi nedeniyle tanı alan Glikojen Depo tip IXd hastası ve PHKA1 geninde yeni bir mutasyon**

Deniz Kor, Sebile Kılavuz, Atıl Bişgin, Sevcan Tuğ Bozdoğan, Derya Bulut, Berna Şeker Yılmaz,  
Neslihan Önenli Mungan

09 Mart 2019 / Cumartesi - Saat: 10.45-12.00

**1- Genotip-Fenotip Uyumsuzluğu Olan bir Mukolipidozis Olgusu**

Hüseyin Bilgin, Şahin Erdöl, Halil Sağlam

**2- Glikoz transporter tip 1 (GLUT-1) eksikliği sendromu: Vaka serisi**

Miraç Yıldırım, Meral Topçu

**3- Dopamin Taşıyıcısı Eksikliği Sendromunda Tanı ve Tedavide Güçlükler**

Yılmaz Yıldız, Emine Pektaş, Ayşegül Tokatlı, Göknur Haliloğlu

#### 4- Öykü ve Muayeneden Tanıya: Niemann Pick Tip C Olgusu Sunumu

Nesibe Gevher Ertuğrul, Hira Altunbükler, Meryem Seda Boyraz, Aysel Yüce, Göknur Haliloğlu, Banu Anlar

#### 5- Nörogörüntüleme bulguları ile bir MSUD olgusu

Özge Kucur, Mustafa Kılıç , Çiğdem S. Kasapkara , Yılmaz Yıldız , M. Asburçe B.O. Kılıçkaya , Yasemin T. Yıldız,  
Deniz Yüksel

#### 6- Baş sallama, hafif zihinsel yetersizlik, makrosefali: Tanınız nedir?

İbrahim Öncel, Rahşan Göçmen, Turgay Coşkun, Göknur Haliloğlu

#### 7- Hipotoni-Sistinüri Sendromu Tanısı Alan Bir Vaka Sunumu

Mustafa Kılıç, Ahmet Cevdet Ceylan, Utku Arman Örün, Esra Kılıç

#### 8- Timidin Kinaz 2 gen mutasyonu olan olgu sunumu

Hatice Bektaş, Haluk Topaloğlu

09 Mart 2019 / Cumartesi - Saat: 15.45-17.00

#### 1- Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati: Yeni nesil Genetik İncelemeler ile Aydınlanan Mekanizmalar

Nesibe Gevher Ertuğrul, Yılmaz Yıldız, Can Koşukcu, Köksal Özgül, Dilek Yalınzoğlu, Turgay Coşkun,  
Ali Dursun

#### 2- Osteogenezis İmperfekta ve Depo hastalığı Benzeri Kliniği Olan Hastada Nadir Bir Durum: Yunis-Varón Sendromu

Berrak Bilginer Gürbüz, Atilla Çayır, Can Koşukcu, Didem Yücel Yılmaz, Rıza Köksal Özgül, Ali Dursun

#### 3- FBXL4 gen mutasyonu olan vaka sunumu

Kısmet Çıkkı, Didem Yücel, Köksal Özgül, Ali Dursun

#### 4- Serebral Kreatin Eksikliği ve Otizm

Yılmaz Yıldız, Göknur Haliloğlu, Rahşan Göçmen, Turgay Coşkun

#### 5- Yenidoğan döneminde dirençli nöbet gelen pridoksin bağımlı epilepsi olgusu

Özge Kucur, Ayşe Aksoy, Mustafa Kılıç, Çiğdem Seher Kasapkara, Ahmet Öktem

## **GELİŞME GERİLİĞİ ile PREZENTE OLAN BİOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU**

Uzm. Dr. Abdurrahman Akgün1,

1 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biotinidaz eksikliği nöbetler, ataksi, hipotoni, alopesi, kutanöz erüpsiyon, epizodik metabolik asidoz, işitme kaybı, görme kaybı ve gelişimsel gecikme ile karakterize , otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu bildiride gelişim basamaklarında gecikme ve serebral tutulumla prezente olan 11 aylık olguyu sunmak istedik.

**OLGU:**

36 hafta 2600 gr C/S ile doğan ve perinatal asfiksi öyküsü olmayan erkek hasta, 11 aylık iken oturamama ve ayakları üstüne basamama şikayetleriyle tarafımıza başvurdu. Altı aylıkken başını dik tutmaya başlamış. Fizik muayenede hafif hipotonik, başını zayıf tutuyor, oturamıyor ve ayakları üstüne basamıyordu. Egzema ve alopesi yoktu. Diğer FM bulguları doğal idi. Anne-baba akrabalığı olan hastamızın 2 adet sağ ve sağlıklı olan kardeşleri vardı. Anne ve baba'da kronik hastalık yoktu. Annenin 1 adet düşük öyküsü vardı. Hastada bakılan hemogram, biokimya, tiroid fonksiyon testleri, kan aminoasitleri, karnitin-açilkarnitin analizi, B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri normaldi. Beyin MR: İki taraflı peritrigonal beyaz cevherde T2A görüntülerde kronik iskemi ile uyumlu olan sinyal artışı ve iki taraflı frontotemporal subaraknoid mesafe dilatasyonu görüldü (atrofi). Plasma biotinidaz düzeyi 0,62 U/L (3,5-13,8) düşük çıkması nedeniyle biotin 1x10 mg başlanıp, takibe alındı.

**SONUÇ:**

Biyotinidaz eksikliği, ortalama üç aylıkken belirti vermeye başlayabileceği gibi on yaş kadar geç dönemde de ortaya çıkabilir. Belirtiler yenidoğan döneminde başlayabilir. İlk belirtiler çoğunlukla kutanöz bulgular veya nöbetler olabilir. 11 aylıkken görülen olgumuzda kutanöz bulgular, alopesi, nöbet ve metabolik asidoz gibi biotinidaz eksikliğinde sık görülen bulgular görülmemiştir. Bunun yerine gelişim basamaklarında ilerleyememe ve santral sinir sistemi tutulumuyla prezente olmuştur. Bu açıdan nörolojik disfonksiyonu olan büyük çocuklarda da biotinidaz eksikliğini gözönünde bulundurulmasını vurgulamak için bu olguyu sunduk.

\*\*\*

## **NAJC12 MUTASYONU**

Uzm. Dr. Kısmet Çıkkı, Yrd. Doç. Dr. Didem Yücel , Prof. Dr. R. Köksal Özgül , Prof. Dr. Ali Dursun

Hacettepe Üniversitesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

DNAJC12 proteini fenilalanin hidroksilaz, tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz enzimlerinin doğru katlanmasında görev almaktadır. DNAJC 12 mutasyonu ilk kez 2017 de tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Kliniği tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizma bozukluklarına benzemektedir. Asemptomatik hastalar olabileceği gibi kliniği hafif dikkat eksikliği- hiperaktiviteden , konuşmada gecikme, infantil ensefalopati, aksial hipotoni, hipertoni, distoni, hareket bozuklukları, parkinsonizm, okulojirik kriz, psikoz, depresyon, otizm ve global gelişme geriliğine kadar değişkenlik gösterir. Hastalarda hiperfenilalanemi görülür. BH4 , L-dopa ve 5-hidroksitriptofan tedavilerinden fayda gören hastalar bildirilmiştir.

Hastanemizde ulusal yenidoğan taraması kapsamında 26 günlük iken değerlendirilen fizik muayenesi normal olan erkek hastanın kan fenilalanin değeri 5,30 mg/dl saptandı. Hasta hiperfenilalanemi tanısı ile takibe alındı. İzleminde gönderilen kan pterinleri ve dihidrofolat redüktaz enzim aktivitesi normaldi. Hastanın fenilalanin hidroksilaz gen analizinde mutasyon saptanmadı. İzleminde yapılan gelişimsel tarama envanterlerinin yaşitlarıyla uyumlu olduğu görüldü. Kan fenilalanin değeri en düşük 3,73 mg/dl ; en yüksek 8,99 mg/dl di. İzlemine fenilalaninden kısıtlı diyet ile devam edildi. Hastanın DNAJC 12 geninde mutasyon saptandı.

Hiperfenilalanemi tanısı ile takipli BH4 metabolizma bozuklukları ekarte edilmiş, PAH geninde mutasyon saptanmayan hastalarda DNAJC 12 mutasyonu akılda tutulmalı.

\*\*\*

## **ETİLMALONİK ENSEFALOPATİ TANISI ALAN BİR VAKA SUNUMU**

Mustafa Kılıç<sup>1</sup>, Özge Dedeoğlu<sup>2</sup>, Rahşan Göçmen<sup>3</sup>, Selman Kesici<sup>4</sup>, Deniz Yüksel<sup>2</sup>.

1Dr. Sami Ulus, Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

2Dr. Sami Ulus, Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Ünitesi, Ankara

3Hacettepe Üniversitesi, Radyoloji Bilim Dalı, Ankara

4Dr. Sami Ulus, Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

Giriş: Etimalonik ensefalopati, (EE; OMIM #602,473), ilerleyici ensefalopati, tekrarlayan peteşi, ortostatik akrosiyanoz, kronik diyare, gelişim geriliği, spastik tetraparezi, distoni, nöbetler ve araya giren enfeksiyonlarla tetiklenen tekrarlayan koma epizotları ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir kalıtsal metabolik hastalıktır.

Vaka sunumu: 10 aylık kız hasta, ateş, döküntü, beslenememe, solunum sıkıntısı ile başvurduğu öğrenildi. Solunum arresti olan hipotansif seyreden, ekstremitelerde belirgin peteşi ve ekimozlarının olması nedeniyle meningokoksemi ön tanısıyla hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Sepsis? meningokoksemi? şok? ön tanılarını ile yoğun bakımda acil tedaviye alındı. Fizik muayenede ekstremitelerde peteşi ve akrosiyanoz olduğu, mikrosefali, aksiyel hipotoni, gelişim geriliği, bilateral derin tendon reflekslerinin canlı olduğu ve patolojik refleksleri (klonus+, babinski+) tespit edildi. Anne-baba arasında I. dereceden kuzen evliliği vardı. Kan sayımı ve koagülasyon parametreleri normaldi. Tandem mass analizinde C4-C5 atılımı, idrar organik asit analizinde süksinik, fumarik, 2-ketoglutarik, etimalonik asit atılımı saptandı. Kraniyal MRG da bilateral orta serebellar pedinküllerde simetrik T2 ve Flair serilerde hiperintens difüzyon kısıtlılığı göstermeyen lezyonlar gözlemlendi. ETHE-1 geninde c.554 T>C;P.L185R homozigot mutasyon tespit edildi. Riboflavin, koenzim Q10, metronidazol, N-Asetil sistein, vitamin C tedavileri başlandı. Aileye hastalığı ve prenatal tanı hakkında bilgi ve genetik danışmanlık verildi.

Sonuç: Gelişim geriliği olan hastalarda meningokoksemi ayırıcı tanısında etimalonik ensefalopati düşünülmelidir. Özellikle akut atak esnasında intravenöz N-asetilsistein infüzyonu faydalı olmaktadır.

\*\*\*

## **PYCR2 GEN MUTASYONUNA BAĞLI KAZANILMIŞ MİKROSEFALİ, AĞIR PSİKOMOTOR GELİŞİM GERİLİĞİ, AĞIR BOY KISALIĞI VE HİPOMYELİNİZASYON: HİPOMİYELİNİZAN LÖKODİSTROFİ TİP 10**

Berrak Bilginer Gürbüz, Nesibe Ertuğrul, Can Koşukcu, Didem Yücel Yılmaz, Rıza Köksal Özgül, Dilek Yalnızoğlu, Ali Dursun

Prolin, protein biyosentezi ve antioksidan reaksiyonlarda gerekli, ancak esansiyel olmayan bir amino asittir. Prolin sentezinin son basamağı, PYCR2 geni tarafından kodlanan Pirolin-5-karboksilat redüktaz 2 tarafından katalize edilir. PYCR2 genindeki homojen varyantlar Hipomiyelinizan lökodistrofi 10'a (HLD10) neden olur. Bu vaka sunumunda, PYCR2 genindeki homozigot mutasyona bağlı HLD10 kliniği olan iki erkek kardeş ve bir kuzeninden bahsedilecektir.

On beş yaş 8 aylık erkek hasta, 7 yaşında gelişim geriliği ve mikrosefali nedeniyle başvurdu. Ebevenyeleri 1. derece kuzen evliliği olan hastanın miad, 3400 gr doğum öyküsü mevcuttu. Yaşamın ilk dönemlerinden itibaren beslenme zorluğu olan hastanın 3. aydan itibaren şiddetli ve tekrarlayıcı kusmaları, 5 aylıktan itibaren de gelişme geriliği olduğu öğrenildi. Hasta baş kontrolünü 2 yaşında, desteksiz oturmayı 3 yaşında kazanmıştı. Hastanın 'baba' harici anlamlı kelimesi olmayıp, göz teması ve objeleri takibi yoktu. Alt ekstremitelerde hipertoni, derin tendon reflekslerinde artış ve iki taraflı ekstansör plantar cevap alınan hastanın boyu -10,3 SD bulundu. Kan ve idrar amino asit profili, amonyak ve idrar organik asit profili normal olan hastanın beyin MR görüntülemesinde adenohipofiz, sellar ve korpus kallosum hipoplazisi, minimal serebellar hipoplazi, ön temporal bölgede iki taraflı hipomiyelizasyon ve beyaz cevher hacminde azalma saptandı. Olgunun 14 yaşındaki erkek kardeşinde de benzer şekilde erken dönemde başlayan gelişme geriliği ve mikrosefali mevcuttu. Kranial MR görüntülemesinde ise ön temporal bölge hipomiyelinizasyonu ve beyaz cevher hacminde azalma harici serebellar ve adenohipofiz hipoplazisi bu kardeşte saptanmadı. Yine bu hastanın da boyu -8,4 SD olacak şekilde yaşitlarına göre oldukça geriydi. Aile incelendiğinde 18 aylık, boy kısalığı, mikrosefali ve gelişme geriliği olan kız cinsiyetinde bir kuzenlerinin daha olduğu, ayrıca 3 olgunun da doğum boyları ve baş çevrelerinin normal olduğu, sonradan boy kısalığı ve mikrosefalilerinin geliştiği öğrenildi.

Kardeşlerin tüm ekzom dizi analizinde PYCR2 geninde tanınlanmış c.595G>A (p.Arg199Trp) homozigot mutasyonu saptandı. Klinik şüphe nedeniyle kuzende yapılan Sanger metodu ile dizi analizinde aynı mutasyon homozigot olarak bulundu. PYCR2 gen defekti ilk olarak 2015 yılında dört çocukta bildirilmiş olup, çok nadir hastalıklar gurubundandır. Sonuç olarak ikincil mikrosefali, ciddi psikomotor gelişme geriliği, ağır boy kısalığı ile beyin MR incelemelerinde ciddi hipomiyelinizasyon ve beyaz cevher hacminde belirgin azalma mevcudiyetinde hipomiyelinizan lökodistrofi hastalığı akla gelmelidir.

\*\*\*

## **DİSTONİK SÜT ÇOCUĞU: GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1**

Ayşegül Danış, Asburçe Olgaç, Mustafa Kılıç, Ayşe Aksoy, Deniz Yüksel

SBÜ Dr Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları SUAM

Giriş: Glutarik asidüri Tip 1 genellikle süt çocukluğu döneminde daha önceden sağlıklı olan çocukta ateşli bir enfeksiyonla eş zamanlı gelişen akut bilinç bozukluğu ve sonrasında kazanılmış motor becerilerin kaybı, spastik tetraparezi, distoni, koreatetoz veya mental gerileme şeklinde kendini gösterir. Burada distonik postür nedeniyle araştırılan ve Glutarik asidüri tip 1 tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: İlk olarak 6 aylıkken boynunu eğri tutma şikayetiyle getirilen ve tortikollis olabileceği düşünülen hastanın, takibinde 9 aylıkken sağ kolunu daha az hareket ettirmesi üzerine yapılan nörolojik muayenesinde tüm ekstremitelerinde tonusu artışı ile birlikte her iki kolda distonik postür olduğu fark edildi. Baş çevresi 46 cm olup normosefalikti. Sekonder distoni etyolojisine yönelik yapılan metabolik tetkiklerinde idrar organik asitlerinde glutarik ve 3-hidroksi glutarik asit düzeyleri üst sınırın 2.5-3.5 kat yüksekliği olarak saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral kaudat nukleus, putamen ve globus palliduslarda sinyal artışı mevcuttu. GCDH geninde homozigot missense mutasyon tespit edilerek Glutarik Asidüri Tip 1 tanısı konuldu. Karnitin, riboflavin, lizin, hidroksilizin ve triptofandan kısıtlı diyet tedavisi başlandı. Dopa tedavisi ve klonazepam sonrası distonik kasılmaları belirgin rahatladı.

Tartışma: Tandem-kütle spektrometre ve idrar organik asit tetkiklerinde glutaril karnitin, glutarik ve 3-hidroksi glutarik asit atılımlarında artış, kranial manyetik rezonans görüntülemelerinde belirgin frontotemporal atrofi ve bazal ganglion tutulumu görülen glutarik asidüri tip 1 olguları serebral palsi ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği için vurgulanmak istenmiştir.

\*\*\*



## **HİPOGLİSEMİ NEDENİYLE TANI ALAN GLİKOJEN DEPO TİP IXD HASTASI VE PHKA1 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON**

1Deniz Kor, 1Sebile Kılavuz, 2Atıl Bişgin, 2Sevcan Tuğ Bozdoğan, 1Derya Bulut, 3Berna Şeker Yılmaz, 1Neslihan Önenli Mungan

1Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma BD

2Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik BD

3Adana Şehir Hastanesi

Giriş: Glikojen depo hastalığı tip IX (GDH), fosforilaz kinaz eksikliğine yol açan PHKA1, PHKA2, PHKB ve PHKG2 genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen bir glikojenozdur. PHKA1, PHKA2 genleri X'e bağlı geçiş gösterirken, PHKB ve PHKG2 genleri otozomal resesif geçişlidir. PHKA1 geninde ki patojenik varyantların neden olduğu izole kas fosforilaz kinaz eksikliği GDH tip IXd olarak bilinir. Bugüne kadar, GDH tip IXd'ye bağlı miyopati vakaları bildirilmiş, hepatik tutulum ve hipoglisemi ise hiç bildirilmemiştir. Bu nedenle hipoglisemi etiyolojisi araştırılırken tanı alan bir GDH tip IXd vakası sunmak istedik.

Olgu Sunumu: Sorunsuz bir gebeliği takiben miadında 3100 gr olarak doğan erkek bebek mekonyum aspirasyonu nedeniyle dış merkezde yatırılmıştı. Yatışında kan şekeri düşüklüğü saptanmış o dönemde yapılan incelemelerde hipotiroidi dışında özellik saptanmaması üzerine taburculuk sonrası kan şekeri takibi önerilmişti. Etiyoloji araştırılmak üzere 3ay 10 günlükken kliniğimize getirilen hastanın evde de hipoglisemilerinin saptandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde büyüme ölçütleri, sistemik ve nörolojik muayeneleri doğaldı. Organomegali saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde, HbA1c %4, laktat: 3.5mmol/L, TG: 217mg/dL, kantitatif biotinidaz: 18.3U/L olması dışında özellik yoktu. Hastanın takiplerde büyüme hızı düştü ve hepatomegali gelişti. Bir yaşından itibaren çığ mısırsı nişastası ile semptomatik hipoglisemi atakları önlendi. GDH dışında ki hipoglisemi nedenleri dışlandı. GDH panelinde PHKA1 geninde daha önce tanımlanmamış p.I408F (c.1222A>T) mutasyonu hemizigot olarak tespit edilen hastaya GDH tip IXd tanısı konuldu. Aile taramasında aynı mutasyon annede heterozigot olarak saptandı. Güncel yaşı 5 yaş olan hastanın izleminde kas tutulumuna ait hiç bir bulgu ortaya çıkmadı.

Tartışma: Hastamız hipoglisemi etiyolojisi araştırılırken erken yaşta tanı konulan bir GDH tip IXd olgusudur. Literatürde GDH tip IXd kas fosforilaz kinazı olarak bildirilse de, olgumuz hipoglisemi etiyolojisi araştırılırken tanı konulması, takip sürecinde kas tutulumuna ait hiç bir klinik veya laboratuvar bulgunun olmaması ve tanımlanmamış bir mutasyon saptanması nedenleriyle ilginç bulunarak sunuldu. Bu mutasyonun GDH tip IXd'de kas tutulumu dışında hipoglisemi ile ilişkisi konusunu da destekleyen yeni olgulara ihtiyaç vardır.

\*\*\*

## **GENOTİP-FENOTİP UYUMSUZLUĞU OLAN BİR MUKOLİPIDOZİS OLGUSU**

Hüseyin Bilgin1, Şahin Erdöl1, Halil Sağlam1

1 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Bursa Uludağ Üniversitesi, Türkiye

Mukolipidoz tip II ve III otozomal resesif kalıtılan lizozomal depo hastalıklarıdır. Hastalıklar, tanıma belirteci olan mannoz 6-fosfat sentezinde görevli olan UDP-N-asetilglukozamin-1-fosfortransferaz eksikliğine bağlı olarak gelişir. Mukolipidozis tip II hastalığı kaba yüz görünümü, iskelet sisteminde dizostozis multipleks bulguları, eklem kısıtlılığı, korneal opasite, retinopati ve aort yetmezliği ile karakterizedir. Mukolipidozis tip III'te ise daha hafif bulgular söz konusudur. Bu bildiride klinik ve biyokimyasal bulgularla mukolipidozis tip II düşünülen, ancak moleküler çalışması mukopolisakkaridoz tip VI ile uyumlu olan bir olgu sunulmuştur.

### **Olgu Sunumu**

Dört yaş erkek hasta kollarını kaldıramama ve karın şişliği şikâyeti ile dış merkeze başvurmuş ve mukopolisakkaridoz ön tanısı ile tarafımıza gönderilmiştir. Özgeçmişinde takipsiz gebelik sonrası zamanında vajinal yolla 3500 gr ağırlığında doğduğu, postnatal adaptasyon sorunu yaşamadığı öğrenildi. Soy geçmişinde aralarında ikinci derece kuzen evliliği bulunan sağlıklı anne-babanın ilk çocuğu olarak doğduğu öğrenildi.

Vücut ağırlığı 13.3 kg (3-10 p), boy 88 cm (<3 p), baş çevresi 48 cm (3-10 p) idi. Fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, dolgun dudaklar, bilateral epikantus, eklemlerde ekstansiyon kısıtlılığı vardı. Karın muayenesinde hepatosplenomegali ve umbilikal herni tespit edildi. Nöromotor geriliği mevcut idi.

Düz grafilerinde metakarplerin proksimalinde sivrileşme, vertebralarda gagalaşma, iliak kanatlarda düzensizlik, sığ asetabular fossa, kostalarda kalınlaşma ve geniş metafizlerin eşlik ettiği dizostozis multipleks bulgularına rastlanmıştır. Ekokardiyografide grade 1 aort ve mitral yetersizliği saptandı. Oftalmolojik muayenesinde korneal opasite ve retinal vasküler kıvrımlanmalar tespit edilmiştir.

Fizik muayene ve düz grafilerden elde edilen bulgularla hastada mukolipidoz tip II ön planda düşünüldü. Mukolipidoz tip II ayırıcı tanısı ile plazma düzeyine bakılan alfa-mannosidaz: 7.8 nmol/mg.dk (N:>0.5), total heksozaminidaz: 6817.3 µmol/L.saate (N:600-3500), heksozaminidaz a: 589.6 µmol/L.saate (N:50-250), alfa-N-asetilglukozaminidaz: 267.7 nmol/mL.saate (N:>15) idi. Plazma lizozomal hidrolazlarındaki artış mukolipidoz tip II tanısı ile uyumluydu. Ancak hastanın mukolipidozlarla ilişkili GNPTG, GNPTAB ve MCOL1 genlerinde iki ayrı merkezde mutasyon saptanmadı. Bu bölgelerde delesyon olmadığı ifade edildi. Aynı zamanda MPS VI ile uyumlu olarak ARSB geninde c.1213 G>A homozigot mutasyon saptandığı bildirildi. Buna karşın MPS VI'ya yönelik arilsülfataz B enzimi iki kez çalışıldı ve normal bulundu.

### **Sonuç ve Tartışma**

Mevcut bulgularla genotip-fenotip uyumsuzluğu olduğundan, olgunun mukolipidozis genlerine yönelik tekrar moleküler çalışılma yapılması, mutasyon saptanmaması durumunda ise tüm ekzom analizinin çalışılması planlandı.

\*\*\*

## **GLİKOZ TRANSPORTER TİP 1 (GLUT-1) EKSİKLİĞİ SENDROMU: VAKA SERİSİ**

Dr. Miraç Yıldırım<sup>1</sup>, Dr. Meral Topçu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, Konya

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, Ankara

**Giriş:** Glikoz transporter tip 1 (GLUT-1) eksikliği sendromu; kan beyin bariyeri kapillerleri ve astrositler arasında glukoz taşınmasında bozukluğun olduğu, yaklaşık 1:80.000 sıklıkta görülen, tedavi edilebilir epileptik ensefalopati nedenlerinden biridir. Sıklıkla hareket bozuklukları, ilaca dirençli epilepsi, bilişsel gerilik ve edinsel mikrosefali ile seyreder.

**Yöntem:** GLUT-1 eksikliği sendromu tanısı alan üç hastanın klinik bulguları, tetkik sonuçları, tedavi ve prognozları değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaşları 3 ile 15 yıl arasında değişen iki kız ve bir erkek çocuk tanımlandı. Tüm hastalarda ilk semptom 3-6 ay arasında başlayan nöbet geçirme şikayeti idi. Başlıca diğer klinik bulgular ataksi, global gelişim geriliği ve edinsel mikrosefali idi. Tüm çocuklarda ataksi, bir çocukta spastisite ve bir çocukta okülomotor apraksi ve stereotipik el hareketleri mevcuttu. Elektroensefalografide tüm çocuklarda interiktal fokal epileptiform deşarjlar, iki hastada zemin aktivitesinde aralıklı diffüz yavaşlama mevcuttu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme tüm hastalarda normaldi. İki hastaya dört saatlik açlık sonrası lomber ponksiyon yapıldı, her iki hastada beyin omurilik sıvısı/kan glukoz oranı düşük saptandı (0.35 ve 0.40). Genetik tetkiklerde iki hastada SLC2A1 geninde heterozigot mutasyon (c.389G>A ve c.734A>C), bir hastada (1p34.2) mikrolezyon saptandı. Tüm hastalara ketojenik diyet tedavisi (3:1) uygulandı, 1-3 aylık tedavi sonrası ataksi ve nöbet şikayetlerinde iyileşme tespit edildi.

**Sonuç:** Heterojenik genotip ve fenotip özelliklere sahip GLUT-1 eksikliği sendromlu üç hastayı değerlendirdik. Erken tanı ve ketojenik diyete erken süreçte başlama prognoz açısından önemlidir.

\*\*\*

## **DOPAMİN TAŞIYICISI EKSİKLİĞİ SENDROMUNDA TANI VE TEDAVİDE GÜÇLÜKLER**

Yılmaz Yıldız<sup>1</sup>, Emine Pektaş<sup>1</sup>, Ayşegül Tokatlı<sup>1</sup>, Göknur Haliloğlu<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 1Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, 2Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş: Dopamin taşıyıcısı eksikliği sendromu, dopaminin nöronun içine alınımını düzenleyen SLC6A3 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Literatürde bildirilen hasta sayısı 30'dan az olup burada iki olgu sunulmuştur. Olgular: İki hastada da yenidoğan döneminde hipotoni saptanmış olup 3-4 aylıktan itibaren orolingual diskinezi ve okulojirik krizler başlamıştır. Hasta A'nın klinik seyrinde status distonikus öne çıkarken, ekstremitelerindeki şiddetli kasılmalar nedeniyle Hasta B yaklaşık dört yıl boyunca epileptik ensefalopati yanlış tanısıyla izlenmiştir. Hastaların beyin omurilik sıvısı nörotransmitter profilleri homovanilik asit düzeyinde ve homovanilik asit: 5-hidroksiindolasetik asit oranında artış ile karakterizedir. Levodopa ve pramipeksol tedavilerine yanıtın yetersiz olduğu, tanıdan iki yıl sonra Hasta A'ya kötüleşen distonik krizler ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle trakeostomi açıldığı, Hasta B'nin bulgularının devam ettiği gözlenmiştir. Tartışma: Nörotransmitter metabolizması bozuklukları, giderek genişleyerek yeniden sınıflandırılan, birçoğunda tedaviye iyi yanıt beklenen bir hastalık grubudur. Dopamin taşıyıcısı eksikliği sendromunda hiperkinetik hareket bozukluğu, beslenme güçlüğü ve distoninin tedavisi güçtür. Status distonikusun epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısında yer aldığı unutulmamalıdır.

Bu olgular, daha önce yayınlanmıştır. (Yıldız Y, Pektaş E, Tokatlı A, Haliloğlu G. Hereditary Dopamine Transporter Deficiency Syndrome: Challenges in Diagnosis and Treatment. *Neuropediatrics* 2017;48:49-52.)

\*\*\*

## **ÖYKÜ VE MUAYENEDEN TANIYA: NIEMANN PICK TİP C OLGU SUNUMU**

Nesibe Gevher Ertuğrul<sup>1</sup>, Hira Altunbükler<sup>2</sup>, Meryem Seda Boyraz<sup>3</sup>, Aysel Yüce<sup>3</sup>, Göknur Haliloğlu<sup>1</sup> Banu Anlar<sup>1</sup>

Hacettepe Üniversitesi 1Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, 2Tıp Fakültesi Dönem V Öğrencisi, 3Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan anne babanın dördüncü çocuğu olarak term ve komplikasyonsuz olarak doğan kız hasta 10 yaşında yürüme ve konuşmasında iki yıldır giderek bozulma olması nedeniyle başvurdu. Öyküsünde üç aylıkken sarılığı, karaciğer ve dalak büyüklüğü saptandığı ancak etiyoloji bulunamadığı öğrenildi. Motor ve bilişsel gelişim basamakları yaşına göre geriden seyretmiş ve ilkokulda öğrenme güçlüğü fark edilmiş. Sekiz yaşında gülünce düşme, yürürken yalpalama, konuşmasında bozulma ortaya çıkmış, giderek yakınmaları artmış. Kardeşlerinde ve akrabalarında bilinen kronik hastalık öyküsü alınmadı. Ataksik yürüyüp disartrik konuşan hastanın fizik incelemesinde splenomegali, vertikal göz hareketlerinde latans, yukarı bakış kısıtlılığı ve serebellar testlerde beceriksiz olduğu görülmüştür. Motor ve duyu defisiti olmadığı, derin tendon reflekslerinin normoaktif olduğu, patolojik refleksi olmadığı görülmüştür. Psikometrik değerlendirmesinde orta düzeyde zihinsel yetersizlik saptanmıştır. Beyin MRG ve MRG spektroskopisinde özellik saptanmadı. Bu öykü ve klinik bulgularla Niemann Pick tip C düşünülerek gönderilen lyso-sphingomyelin biyobelirteci pozitif saptandı, ardından yapılan genetik incelemede NPC 1 geninde (c.2974G>T)(p.Gly992Trp) missense homozigot mutasyon saptanmıştır. Miglustat tedavisi ile izlemine devam edilmektedir. Bu vaka ile nörometabolik hastalıklarda tipik bulgularla başvuran bir hastada tanı ve tedavi planının tartışılması amaçlanmıştır.

\*\*\*

## **NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE BİR MSUD OLGUSU**

Özge Kucur 1, Mustafa Kılıç 2, Çiğdem S. Kasapkara 2, Yılmaz Yıldız 2, M. Asburçe B.O. Kılıçkaya 2, Yasemin T. Yıldız3, Deniz Yüksel1

- 1 SBÜ Dr Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları SUAM, Çocuk Nöroloji, Ankara
- 2 SBÜ Dr Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları SUAM, Çocuk Metabolizma, Ankara
- 3 SBÜ Dr Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları SUAM, Radyoloji, Ankara

**GİRİŞ:** Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) özellikle nöbet ve ensefalopati tablosu ile gelen hastalarda yenidoğan döneminde tanı konabilen bir metabolik hastalıktır. Hastalığın kendine özgü nörogörüntüleme bulguları tanımlanmış olup, burada tipik kraniyal MRG bulguları olan bir MSUD olgusunu sunmayı hedefledik.

**OLGU:** Postnatal üçüncü gününde emmede azalma, huzursuzluk ve uykuya meyil şikayetleri olan hastada derin metabolik asidoz saptanması üzerine çekilen transfontanel ultrasonda bazal ganglionlarda ve talamusta simetrik eko artışı saptandı. Hastaya tandem mass sonucu ile MSUD tanısı konuldu ve uygun diyet başlandı. Hastanın 10 aylıkken akut gastroenterit ve beslenme bozukluğu sırasında afebril nöbet geçirmesi üzerine çekilen Kraniyal MRG’de her iki serebellar dentat nükleusta, her iki taraf orta serebellar pedinkülde, pons posterior kesiminde, mezensefalonda, her iki globus pallidusta ve her iki tarafta periventriküler beyaz cevherde yama tarzında simetrik sinyal artışları; beyin sapı ve globus palliduslarda diffüzyon kısıtlaması izlenerek MSUD ile uyumlu bulundu. İshali gerileyen ve beslenmesi düzenlenen hastanın nöbeti tekrarlamadı ve önerilerle taburcu edildi.

**TARTIŞMA:** MSUD hastalarında serebral iskeminin patogenezinde apoptozis önemli olup, mikrovasküler dolaşımda gelişen bozukluk sonucu sitotoksik ödem oluşmasına neden olur. MSUD hastalarında kraniyal MRG bulgusu olarak akut dönemde beyin ödemi, serebellar beyaz cevher, posterior beyin sapı, serebral pedinküller, internal kapsülün posterior bacağı ve posterior sentrum semiovalede ödem ve difüzyon kısıtlılığı saptanması spesifiktir. Biz de olgumuzda tipik nörogörüntüleme bulgularının varlığını saptayarak, metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken özelliklerini vurguladık.

\*\*\*

## **BAŞ SALLAMA, HAFİF ZİHİNSEL YETERSİZLİK, MAKROSEFALİ: TANINIZ NEDİR?**

İbrahim Öncel<sup>1</sup>, Rahşan Göçmen<sup>2</sup>, Turgay Coşkun<sup>3</sup>, Gökür Haliloğlu<sup>1</sup>

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi, Pediatrik Nöroloji<sup>1</sup>, Radyoloji<sup>2</sup>, Metabolizma ve Beslenme<sup>3</sup> Bilim Dalları

9 yaşında kız hasta, ilk olarak 5 yaşında iken ailesinin fark ettiği, baş sallama yakınması ile getirildi. Öyküsünden, 9 aylıkken ateşsiz dönemde aniden bayılma ve gözlerde kayma şeklinde yarım saat süren bilinç kaybı olduğu, elektroensefalografi incelemesinde epileptiform bozukluk saptanması üzerine karbamazepin, anksiyete bozukluğu düşünülerek tioridazin hidroklorür tedavisi başlandığı, sonrasında baş sallamasının şiddetinin azaldığı öğrenildi. Prenatal, natal ve postnatal döneme ait bir özellik olmadığı, erken gelişim basamaklarının normal olduğu, okuma ve yazmayı ilkökul 1. sınıfta öğrendiği, sonrasında yaşıtlarına göre öğrenme ve dikkat problemlerinin olduğu aile tarafından belirtildi. Anne ve baba arasında 1. derece akrabalık dışında aile öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Sistemik muayenesi normal olan hastanın, baş çevresi 56 cm, başta sağa ve sola düşük amplitüdüllü sallanma hareketi ve titübasyon, dizartrik konuşma, derin tendon reflekslerinin canlı olduğu, patolojik refleks alınmadığı, dismetri, repetitif hareketlerde beceriksizlik, intensiyonel tremor, geniş kaideli ataksik yürüyüşün ve serebellar bulguların ağırlıklı olarak dikkat çektiği görüldü.

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde, T2-ağırlıklı kesitlerde periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde intensite artışı, simetrik globus pallidus ve dentat nukleus tutulumu gösterildi. Klinik ve MRG paterni L2-hidroksi glutarik asidüri ile uyumlu bulunarak, klinik ve radyolojik tanı, idrar organik asit analizi (2-hidroksi glutarik asit ve 2-hidroksi glutarat lakton atılımı) ve moleküler genetik çalışma ile (L2HGDH c.164G>A (p.G55D) missense mutasyon) doğrulandı. Hasta, halen 20 yaşında, hafif zihinsel yetersizlik, statik serebellar ve piramidal trakt bulguları ile, ribofilavin ve karnitin tedavileri altında izlenmektedir.

Doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklar, statik ensefalopatiler ile karışabilir. Hastalığa özgül klinik ve nörogörüntüleme bulgularının tanınması, tanısal laboratuvar incelemelerinin doğru ve etkin şekilde planlanmasını sağlayabilir.

\*\*\*

## **HİPOTONİ-SİSTİNÜRİ SENDROMU TANISI ALAN BİR VAKA SUNUMU**

Mustafa Kılıç<sup>1</sup>, Ahmet Cevdet Ceylan<sup>2</sup>, Utku Arman Örün<sup>3</sup>, Esra Kılıç<sup>4</sup>.

1Dr. Sami Ulus, Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

2Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Ünitesi, Ankara

3Dr. Sami Ulus, Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Ünitesi, Ankara

4Ankara, Dışkapı Çocuk Hematoloji-Onkoloji Hastanesi, Çocuk Genetik Ünitesi, Ankara

Giriş: Hipotoni-Sistinüri Sendromu, otozomal resesif geçişli, nöromuskuler ve nöroendokrinolojik bulgularla presente olabilen 2p21 bölgesindeki PREPL ve SLC3A1 genlerindeki ardışık mikrolelesyon sendromudur.

Vaka sunumu: 7 aylık kız hasta, kusma ve beslenme güçlüğü ile başvurduğu öğrenildi. Fizik muayenede büyüme geriliği, hafif fasiyal dismorfik, hipotoni ve gelişim geriliği vardı. Anne-baba arasında I. dereceden kuzen evliliği vardı. Prenatal ultrasonografi de hiperekoben bağırsak olduğu öğrenildi. Metabolik tetkiklerinde idrar amino asit analizinde sistin, arginin, lizin, hidroksilizin ve ornitin atılımları saptandı. Lizinürik protein intoleransı için yapılan moleküler genetik analiz normal bulundu. Hipotoni-sistinüri sendromu düşünülen hasta da PREPL ve SLC3A1 de yaklaşık 59 kb.'lık mikrolelesyon saptanarak ön tanısı doğrulandı. Gebe olan anneye prenatal tanı önerildi. Prenatal tanıyı kabul etmeyen ailenin ikinci çocuğunda da aynı hastalık postnatal olarak tespit edildi.

Sonuç: Moleküler karyotipleme, tanısı olmayan hastalıklarda, tüm ekzom taramadan önce istenmelidir.

\*\*\*



## **TİMİDİN KİNAZ 2 GEN MUTASYONU OLAN OLGU SUNUMU**

Dr. Hatice Bektaş, Prof. Dr. Haluk Topaloğlu

Giriş: Mitokondrial DNA deplesyon sendromları, etkilenen dokularda mitokondrial DNA kopya sayısının azaldığı, buna ikincil olarak solunum zinciri komplekslerini oluşturan proteinlerin eksikliğinin görüldüğü, otozomal resesif geçişli, başlangıç yaşı ve klinik olarak heterojen bir grup hastalıktır. Mitokondrial deplesyon sendromlarının miyopatik formlarının çoğu TK2 genindeki mutasyonlar sonucu oluşur.

Olgu: 22 yaşında kız hasta, 11 aylıkken yürümeye başladığında fark edilen güçsüzlüğu nedeniyle tarafımıza başvurdu. Anne babası arasında akrabalık olmayan, zamanında ve normal kiloda doğmuş olan, doğumda hipoksi öyküsü olmayan, gelişim basamakları yaşına uygun olarak ilerleyen, üniversite eğitimi görmekte olan hastanın güçsüzlük şikayetlerinin yıllar içinde kötüye gittiği, 12 yaşında kardiyak aritmisinin tespit edildiği, 14 yaşında yutma bozukluğu geliştiiği ve gastrostomi ile beslenmeye başlandığı, 16 yaşında noktürnal hipoventilasyonunun geliştiiği ve geceleri non-invaziv mekanik ventilasyon desteği tedavisinin başlandığı, 18 yaşından bu yana gündüzleri de aralıklı olarak solunum desteği ihtiyacının ortaya çıktığı, son yıllarda osteoporozunun geliştiiği, řu an yatakta dönemediği, oturur pozisyondan kalkmaya geçemediği ancak kısa mesafe desteksiz yürüyebildiği öğrenildi. Nörolojik muayenesinde miyopatik yüz görünümü, bilateral pitozu, yüksek damağı olan hastanın hafif şiddette eksternal oftalmoplejisi olduğu görüldü. Tüm ekstremitelerde proksimallerde daha belirgin olan güçsüzlüğu, hiporefleksisi ve lomber lordozu artmış, ördekvari yürüyüşü olduğu gözlemlendi. Hastanın 2 yaşında yapılmış olan kas biyopsisinde çok sayıda kas lifinde "ragged red" lif görünümü olduğu, bu liflerde NADH-TR ve SDH aktivitesinin artmış olduğu, çok sayıda kas lifinin ise COX negatif olduğu görüldü. Kreatin kinaz 561 U/L (<270), laktik asit 3,3 mmol/L (1-1,8), piruvat 0,14 mmol/L (0,03-0,16) olduğu, EMG'de miyojenik tutulum olduğu görülen hastanın 2 yaşında çekilmiş olan kranial MR görüntülemesi normaldi. Hastanın mitokondrial miyopati ön tanısı ile yapılan tüm ekzon sekanslamasında TK2 geninde c.323C>T (p.T108M) (p.Thr108Met) şeklinde, daha önce tanımlanmış ve mitokondrial DNA deplesyon sendromu ile ilişkisi bildirilmiş homozigot bir değişiklik saptandı. Hastaya timidin ve 2'-deoksi-sitidin tedavileri başlanması planlandı.

Sonuç: TK2 geni, pirimidin nükleozidlerin fosforilasyonunda ilk enzim olan ve hız kısıtlayıcı role sahip olan timidin kinaz 2 enzimini kodlar. Bu hastalığın mekanizması da diğer mitokondrial DNA deplesyon sendromlarında olduğu gibi mitokondrial DNA replikasyonu ve nükleotid havuzunun regülasyonu ile yakından ilişkilidir. Bu havuzun desteklenmesi amacıyla oral nükleozidlerin kullanımı, TK2 eksikliği gibi progresif seyirli bir hastalıkta yakın zamanda ortaya çıkmış, gelecek vaat eden bir tedavi şekli olmuştur.

\*\*\*

## **ERKEN İNFANTİL EPİLEPTİK ENSEFALOPATI: YENİ NESİL GENETİK İNCELEMELER İLE AYDINLANAN MEKANİZMALAR**

Nesibe Gevher Ertuğrul<sup>1</sup>, Yılmaz Yıldız<sup>2</sup>, Can Koşukcu<sup>3</sup>, Köksal Özgül<sup>2</sup>, Dilek Yalnızoğlu<sup>1</sup>, Turgay Coşkun<sup>2</sup>, Ali Dursun<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi 1Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, 2Metabolizma Bilim Dalı, 3Biyoinformatik Anabilim Dalı

Doğum sonrası anormal göz hareketi (yukarı bakış şeklinde) fark edilen, bir aylıkken başlayan aralıklı göz kırpma, vücutta atımlar, 4 aylıkken büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle başvuran kız hasta miyoklonik vasıfta nöbetleri tespit edilerek antiepileptik tedavi ile izleme alındı. Hastanın aralarında akrabalık olmadığını belirten ancak aynı köyden olan anne babanın ikinci çocuğu olarak term olarak doğduğu, doğumundan beri emme problemi olduğu ve kilo alamadığı, dört aylıkken idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılarak izlendiği, ailenin ilk çocuğunda (erkek) benzer şekilde gelişme geriliği ve 3 aylıkken başlayan dirençli nöbetlerinin fark edildiği ve 13 aylıkken kaybedildiği öğrenildi.

Hastanın fizik incelemesinde antropometrik ölçümleri normal aralığın altında, mikrosefalik ve dismorfik bulguları ve (mavi sklera, retromikrognati, yüksek damak), pectus ekskaavatum mevcut nörolojik değerlendirmede yüze bakmadığı, obje takibi olmadığı, gözlerinde çoğunlukla yukarı deviasyon olduğu, metalik sese tepki verdiği, aksiyal tonusun azaldığı, başını tutamadığı, ancak motor ve duyu defisiti olmadığı, derin tendon reflekslerinin normoaktif olduğu ve patolojik refleks olmadığı görüldü.

Ağır hipotonik seyreden ve antiepileptik tedaviye dirençli olan hastaya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği nedeniyle 7 aylıkken trakeotomi, yutma işlev bozukluğu nedeniyle 8 aylıkken gastrostomi açıldı. Tetkiklerinde tam kan sayımı, elektrolit ve böbrek fonksiyon testleri normal olup, karaciğer fonksiyon testlerinde 2-3 kat yükseklik mevcuttu. EEG'de epileptik ensefalopati ile uyumlu burst supresyon paterni ve aktif epileptik aktivite görülen hastanın 3 aylıkken çekilen beyin MR'ında özellik saptanmadı. Metabolik testleri (idrar ve kan aminoasitleri, açıl karnitin rofili, idrar organik asit incelemesi, peroksizomal paneli, çok uzun zincirli yağ asitleri, BOS amino asitleri ve BOS nörotransmitter incelemesi) normal bulundu. Mitokondriyal sitopatiler açısından kas biyopsisinde spesifik bir bulgu görülmeyen hastanın kas dokusundan çalışılan solunum zinciri paneli normal saptanmıştır.

Tüm ekzom dizi analizinde ARV1 geninde p.Gln62Ter (c.184C>T) homozigot yeni bir mutasyon saptanmıştır. ARV1 gen mutasyonu, bugüne kadar Suudi Arabistan ve Lübnan'dan dirençli nöbetleri ve ağır gelişimsel geriliği olan beş hastada bildirilmiş ve erken infantil epileptik ensefalopati nedeni olarak tanımlanmıştır. Bu vaka sunumu üzerinden yeni nesil genetik incelemelerin, hastalıkların tanı ve oluşum mekanizmalarının anlaşılmasına katkıları tartışılacaktır.

\*\*\*

## **OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA VE DEPO HASTALIĞI BENZERİ KLİNİĞİ OLAN HASTADA NADİR BİR DURUM: YUNİS- VARÓN SENDROMU**

Berrak Bilginer Gürbüz, Atilla Çayır, Can Koşukcu, Didem Yücel Yılmaz, Rıza Köksal Özgül, Ali Dursun

Yunis-Varón sendromu, iskelet anomalileri, dismorfik bulgular, global gelişme geriliği, beyin ve diğer dokularda intrastoplazmik vakuolizasyonla karakterize FIG4 mutasyonuna bağlı gelişen otozomal çekinik kalıtılan bir hastalıktır. Bu vaka sunumunda solunum sıkıntısı ve çoklu iskelet anomalileri nedeniyle takip edilen ve Yunis-Varón sendromu tanısı konulan bir olgudan bahsedilecektir.

Yirmibeş yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 40 haftalık sezeryan ile 2880 gr doğum ağırlığı olan erkek bebek, postnatal 1. gününde solunum sıkıntısı ve iskelet anomalileri nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanarak yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Dismorfik yüz görünümü (plagiosefali, biparietal darlık, overfolded kulaklar, yay şeklinde kaşlar, palpebral aralıkları geniş, uzun filtrum, ince üst dudak, yanaklar dolgun) olan hastanın radyografik incelemesinde çoklu kemik kırıkları ve kistleri mevcuttu. Hastada mavi sklera olmasa da, kemik kırıkları açısından osteogenezis imperfekta dışlanamadığından bifosfonat, kalsiyum laktat ve D vitamini tedavisi başlandı. Hipotiroidi nedeniyle tedavisine Na-L-trioksin eklendi. Göz muayenesinde patoloji saptanmayan hastanın ekokardiyografisi sekundum ASD harici doğal, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asit profili ve Tandem MS sonucu normaldi. Periferik yaymasında lenfositlerde ve kemik iliğinde makrofajlarda vakuolizasyon saptanan olgunun lizozomal enzim taraması normaldi. Başlangıçta hepatomegalisi olmayan olgunun 4. ayında transaminazlarda yükseklikle birlikte hepatomegalisi gelişti. Kemik grafileri 4. ayda da çoklu kemik kırıkları ve kistleri ile uyumluydu ancak bifosfonat tedavisi altında yeni kemik kırıkları yoktu. Bifosfonat tedavisinin 9. ayında yeni kemik kırıkları olmayan hastanın kemik kistlerinde de düzelme dikkat çekiciydi. On aylıkken splenomegalisi gelişen hastanın tüm ekzom gen analizinde VAC14 geninde novel p.Asn628Lys yanlış anlamlı homozigot mutasyon saptandı. Hasta 14. ayında sepsis nedeniyle kaybedildi.

Yunis-Varón sendromu şimdiye kadar FIG4 mutasyonuna bağlı olarak bildirilmiş olmakla birlikte 2017 yılında ilk defa VAC14 gen mutasyonuna bağlı da olabildiği belirtilmiştir. Hastamız bu açıdan literatürde tanımlanmış ikinci vakadır. İntrauterin kemik kırıkları ile prezente olan hastalarda ilk olarak osteogenezis imperfekta, dismorfik bulgularıyla depo hastalığı şüphesi düşünülse de spesifik dismorfik bulgularının varlığı ile birlikte kemik kistleri ve kemik iliğinde vakuolizasyon saptandığında Yunis-Varón sendromu akla gelmelidir.

\*\*\*

## **FBXL4 GEN MUTASYONU OLAN VAKA SUNUMU**

Uzm. Dr. Kısmet Çıkkı , Yrd. Doç. Dr. Didem Yücel , Prof. Dr. R. Köksal Özgül , Prof. Dr. Ali Dursun

Hacettepe Üniversitesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Giriş:

Mitokondriyal deplesyon sendromları mitokondriyal DNA ve dolayısıyla enerji üretiminde azalma ile giden sendromlardır. Klinik heterojendir. Miyopatik, ensefalomyopatik, hepatoserebral ve nörogastrointestinal olmak üzere dört grup altında toplanırlar. F-box and leucine rich protein 4 (FBXL4) mitokondride bulunan bir proteindir. FBXL4 genindeki mutasyon ensefalomyopatik mitokondriyal deplesyon sendromu ile ilişkilidir. Otozomal resesif geçiş gösterir. FBXL4 ilişkili ensefalomyopatik mitokondriyal deplesyon sendromu birden fazla sistemi tutar. Büyüme geriliği, yeme problemleri, gelişme geriliği, hipotoni, nöbet, hareket bozuklukları, ataksi, otonomik disfonksiyon, inme benzeri ataklar ve konjenital yada erken başlangıçlı laktik asidoz ile karakterizedir. Ayrıca hastalarda dismorfik yüz görünümü, hipertrofik kardiyomyopati, konjenital kalp malformasyonları, aritmi, transaminazlarda yükseklik, umbilikal herni, inmemiş testis, görme-işitme problemleri, nötropeni, lenfopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, renal tübüler asidoz görülebilir.

Vaka :

5 yaş 9 aylık erkek hasta hastanemizde gelişme geriliği, yürümede gecikme, konuşamama şikayetleri ile değerlendirildi. Gelişim basamaklarının hepsinde gerilik mevcuttu. İnguinal herni ve inmemiş testis nedeniyle opere edilmişti. Prenatal hikayesinde özellik bulunmayan hastanın anne babası arasında akrabalık vardı. 11 yaşında sağlıklı bir kız kardeşi vardı. Hastanın fizik muayenesinde cildinde ameliyat skarları, kaba yüz görünümü vardı. Filtrumu uzun, kulakları antevvert yerleşimliydi. Solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem muayeneleri normaldi. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, çevreyle ilgiliydi. Kraniyal sinir muayenesi normaldi. Kas gücü ve tonusu normaldi. Amaçlı hareketlerde ellerde tremoru vardı. Yürümesi geniş tabanlıydı. Alt ekstremitelerinde derin tendon refleksleri normaldi. Babinski her iki ayakta ekstansördü. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımında nötropeni, kan gazında asidoz ve bikarbonat düşüklüğü, kan biyokimyasında laktik asit yüksekliği vardı. Açıl karnitin analizi ve idrar-kan kağıt kromatografisi normaldi. İdrar organik asit analizinde mitokondriyal hastalık ile uyumlu atılımları mevcuttu. Ekokardiyografisinde patent foramen ovale tespit edildi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde korpus kallozumda incelik, myelinizasyonda gecikme ve atrofi saptandı. Kraniyal manyetik rezonans spektroskopisinde laktat piki vardı. Ön planda mitokondriyal hastalık düşünüldü. Hastanın tüm ekzon sekans analizinde FBXL4 geninde missense mutasyon saptandı. Mitokondriyal deplesyon sendromu tanısı alan hastaya mitokondriyal vitamin kokteyli başlandı. Ayrıca başta bölümümüz olmak üzere pediatrik nöroloji, pediatrik nefroloji, pediatrik kardiyoloji ve pediatrik hematoloji bölümlerinde takipleri devam etmektedir.

Sonuç:

Birden fazla sistemi ilgilendiren hastalıklarda mitokondriyal hastalıklar ilk sırada düşünülmelidir.

\*\*\*

## **SEREBRAL KREATİN EKSİKLİĞİ VE OTİZM**

Yılmaz Yıldız<sup>1</sup>, Gökür Haliloğlu<sup>2</sup>, Raşan Göçmen<sup>3</sup>, Turgay Coşkun<sup>1</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 1Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, 2Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, 3Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Serebral kreatin eksikliği sendromları; kreatin molekülünün biyosentezinin veya merkezi sinir sistemine taşınmasının bozulması sonucu ortaya çıkan kalıtsal metabolik hastalıklardır. X kromozomundaki SLC6A8 geni ilişkili kreatin taşıyıcısı eksikliği olan erkeklerde fenotip; konuşma gecikmesinden hareket bozukluğu, otizm benzeri davranışsal sorunlar, epilepsi ve ağır zihinsel engelliliğe kadar değişim gösterebilmektedir. Burada, üç yaşında atipik otizm tanısı alan ve altı yaşında kreatin taşıyıcısı eksikliği gösterilen bir erkek hasta sunulmuştur. Olgu: İkiz eşi olarak 32 haftalık doğduğu, sosyal ve ifade edici dilde daha belirgin olmak üzere global gelişme geriliğinin, katılma nöbetlerinin, ateşle provoke olan tek bir jeneralize nöbetinin olduğu, iki yaştan itibaren davranışsal sorunların da fark edilmesiyle üç yaşında atipik otizm tanısı alarak özel eğitime başladığı, geniş tabanlı kostuğu öğrenilen hasta, altı yaşında çekilen beyin MR spektroskopide kreatin pikinin düşük saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiştir. İdrar kreatin:kreatinin oranının yüksek bulunması ve SLC6A8 geninde önceden bildirilmemiş hemizigot c.158dupA (p.Thr54Aspfs\*135) mutasyonu varlığı ile hasta kreatin taşıyıcısı eksikliği tanısı almış; mutasyonun ailede saptanmaması üzerine de novo ortaya çıktığı düşünülmüştür. Davranışsal sorunlar; kreatin monohidrat, S-adenozilmetiyonin, L-glisin, L-arjinin tedavilerinden kısmi yarar görmüştür. Tartışma: Sendromik olmayan otizmde etiyoolojiye yönelik metabolik incelemelerin gerekliliği konusunda görüş birliği yoktur. Olgumuzdaki nöbet öyküsü, organik nedenlerin araştırılmasını gerektirmektedir. Kreatin biyosentez bozukluklarının kreatin replasmanına dramatik yanıt vermesi nedeniyle, zihinsel engelli çocuklarda guanidinoasetat düzeyi tayininin ilk basamak tetkikler içerisinde yer alması önerilmekte olup idrar kreatin:kreatinin oranı ile erkeklerde kreatin taşıyıcısı bozukluğu da taranabilmektedir. Erkeklerdeki artmış otizm prevalansının bir kısmından, tanı almamış kreatin taşıyıcısı eksikliği hastalarının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Otizmde özellikle atipik nörolojik bulguların varlığında serebral kreatin eksiklikleri akılda tutulmalıdır.

\*\*\*

# YENİDOĞAN DÖNEMİNDE DİRENÇLİ NÖBET GELEN PRİDOKSİN BAĞIMLI EPİLEPSİ OLGUSU

Özge Kucur, Ayşe Aksoy, Mustafa Kılıç, Çiğdem Seher Kasapkara, Ahmet Öktem

**GİRİŞ:** Pridoksin bağımlı epilepsi, klasik olarak yenidoğan döneminde başlayıp, farmakolojik dozda B6 vitamini ile kontrol altına alınan ensefalopati ve değişken nöbet semiyolojisi ile karakterize genetik bir hastalık olarak tanımlanmıştır

**OLGU:** 41 gestasyon haftasında NSVY ile 2950gram doğan 5 günlük kız bebek, ateş ve dehidratasyon tanıları ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilmekte iken irkilme ve kısa türeli tonik spazm-titrete şeklinde nöbetleri görüldü. 361 mikrogram/dL olan hafif hiperamonemisi olan hastanın bu dönemlerde irritabilitesinin arttığı dikkati çekmiştir. Metabolik tetkiklerinde, Kranyal MR ve MRS'te spesifik bir özellik saptanmadı. EEG'de belirgin bir epileptik aktivitesi olmayan hastanın fenobarbital, klonazepam ve sodyum benzoat tedavilerine rağmen özellikle myoklonik nitelikte nöbetlerinin devam etmesi üzerine tedavinin 10. gününde çekilen EEG'de burst supresyon paterninin saptanması üzerine topiramet ve piridoksin eklendi. Sonrasında nöbet gözlenmeyen ve EEG'si düzelen hastanın ALDH1A1 geni 18. Ekzonda c.1597delG (p.Ala533Profs\*18) homozigot değişimi saptanarak Pridoksin bağımlı epilepsi tanısı kondu. Takiplerinde nöbetsiz seyreden hastanın, 10 aylıkken Bayley3 ölçeği ile gelişimsel değerlendirmesinde dil gelişimi yaşı ile uyumlu, bilişsel gelişim sınırda, ince ve kaba motor gelişiminin gecikmeli olduğu saptandı.

**TARTIŞMA:** Pridoksin bağımlı epilepsi, özellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkan antiepileptik tedaviye dirençli olgularda erken piridoksin tedavi ile dramatik düzelmeye olması nedeni ile akla gelmelidir. Bu olguda literatürden farklı olarak ılımlı hiperamonemisinin klinik tabloya eşlik ettiği görülmüştür.

\*\*\*