

 Ali DURSUN^a

^aHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ali DURSUN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD,
Ankara, TÜRKİYE
adursun@hacettepe.edu.tr

*Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi (CMAK)
Metabolik Hastalıklarda Hareket Bozuklukları Sempozyumu*

5-7 Mart 2020, Ankara

Vaka Örnekleri

Pediatric Metabolism Academy (CMAK)

Movement Disorders in Inborn Errors of Metabolism

5-7 March 2020, Ankara, Turkey

Case Reports

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Dursun A. Vaka örnekleri. Dursun A, editör.
Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Hareket Bo-
zuklukları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinik-
leri; 2020. p.116-42.

Hipotoni, Epilepsi, Diyabetes Mellitus ve Ataksi: NDUFV1 (NADH: Ubikinon Oksidoredüktaz Çekirdek Alt Birimi V1) Mutasyonuna Bağlı Kompleks I Eksikliği

Ayşe Nur Coşkun¹, Canan Üstün¹, Özgen Hür¹, Mutluay Arslan¹, Halil İbrahim Aydın², Bülent Ünay¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi BD, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

Kompleks I eksikliği, çocuklarda en sık görülen mitokondriyal solunum zinciri eksikliğidir. NDUFV1 (NADH: ubikinon oksidoredüktaz çekirdek alt birimi V1), kompleks I'e elektron girişini sağlayan ve nükleer DNA tarafından kodlanan bir alt birimdir.¹ NDUFV1 genindeki mutasyonlar Leigh Sendromu, Leigh-like Sendrom, ilerleyici ensefalomiyopati, lökoensefalopati, makrosefali ile birlikte giden lökoensefalopati ve geç infantil mitokondriyal hastalığa yol açmaktadır.²

Onbeş yaşındaki kız hasta yürüme bozukluğu nedeniyle kliniğimize getirildi. İlk 11 ay psikomotor gelişimi normalken, enfeksiyonunu takiben ani başlangıçlı ekstremitte güçsüzlüğü gelişen hastaya atipik akut dissemine ensefalomiyelit ön tanısı ile steroid ve intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanmıştı. Sekiz yaşında nöbet geçiren hastada, 13 yaşında diyabetik ketoasidoz ve motor fonksiyonlarda bozulma gelişmişti. Hastanın fizik incelemesinde yaygın spastisite, derin tendon reflektörlerinde artış, iki taraflı ekstensör plantar yanıt mevcuttu. Bağımsız yürümesi olmayan hastada trunkal ataksi de izlendi.

Hastanın plazma alanin ve laktat, idrar laktik asit ve 3-hidroksibutirik asit düzeyleri yüksek saptandı. Beyin omurilik sıvısında laktat normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral beyaz cevherde kistik lezyonlar izlendi. Beyin MR spektroskopide (MRS), anormal olan beyaz cevher alanlarında laktat yüksekliği saptandı. Klinik bulgular ve beyin MRG bulguları ile kompleks I eksikliği düşünülen hastada, NDUFV1 geni dizi analizinde c.1022 C>T (p.A341V) homozigot mutasyonu saptandı. Almakta olduğu insulin glargin, metformin, koenzim Q10, karnitin ve E vitamini tedavilerine kreatin, biotin ve B vitamini kompleksi eklendi.

Nörolojik bozulmayla birlikte serebral beyaz cevherde kistik lezyonlar, NDUFV1 mutasyonuna bağlı kompleks I eksikliği için ipucu olabilir. Hastalığın klinik, görüntüleme ve prognozu oldukça değişken olup genotip-fenotip korelasyonu ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için yeni çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. "Phenotype of NDUFV1-related Disease." Journal of pediatric neurosciences. 2019;175-6.
2. Lee JS, Yoo T, Lee M, Lee Y, Jeon E, et al. "Genetic heterogeneity in Leigh syndrome: Highlighting treatable and novel genetic causes." Clinical genetics. 2020.

NUP62 Gen Mutasyonuna Bağlı İnfantil İki Taraflı Striatal Nekroz

Damla Aygün¹, Dilek Yalınzoğlu⁴, Göknuur Haliloğlu⁴, Halil Tuna Akar¹, Kısmet Çıkrı¹, Didem Yücel Yılmaz^{1,2},
Can Koşukcu³, R. Köksal Özgül^{1,2}, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Temel Bilimler ABD, Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoinformatik ABD, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

Otozomal resesif kalıtılan infantil iki taraflı striatal nekroz, beyinde kaudat çekirdeği, putamen ve bazen de globus pallidusun simetrik dejenerasyonu ile tanımlanan nörolojik bir hastalıktır. Hasta bireyler klinik olarak gelişim geriliği, distoni, spastisite, disfaji, nistagmus, optik atrofi ve zihinsel gerilik bulgularına sahiptir.^{1,2} Nükleer por kompleksi, çekirdek ve sitoplazma arasındaki makromoleküllerin akışını düzenleyen bir transport mekanizmasıdır. Nükleoporinler bu nükleer por kompleksinin ana bileşenleridir.

Bu çalışmada ağır global gelişim geriliği, aksiyal hipotoni, strabismus, jeneralize distoni, bulber tutulum ve otistik bulgular olan ve metabolik çalışması normal olan iki hasta kardeş hastalıktan sorumlu gen mutasyonunun saptanması amacıyla tüm ekzom dizi analizi (WES) gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında probanda ait DNA örneğinden tüm ekzom dizi analizi yapılmış ve analiz sonucunda saptanan varyantlar otozomal resesif kalıtım modeline göre filtrelenmiştir. Hasta bireyde saptanan varyantların filtrelenmesinde uluslararası veritabanlarında görülme sıklığı (MAF), literatürde tanımlanmış olan kalıtsal hastalıklar ile bağlantısının varlığı ve protein düzeyinde patojenik etkisi temel kriterler olarak kullanılmıştır. Ekzom analizi sonucunda saptanan aday varyantın doğruluğunu tespit etmek için tüm ailede DNA dizi analizi gerçekleştirilmiştir.

Ekzom analiz sonuçları hastanın klinik ve biyokimyasal bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde NUP62 geninde homozigot olarak bulunan c.1172A>C; p.Gln391Pro nükleotid değişikliği hastalıktan sorumlu patojenik varyasyon olarak değerlendirilmiştir. Hastada tespit edilen mutasyon DNA dizi analizi ile doğrulanmıştır. Diğer hasta kardeş mutasyonu homozigot, ebeveynler ise bu mutasyonu heterozigot olarak taşımakta olup ailede tam segregasyon göstermektedir.

NUP62 (nükleoporin 62) gen mutasyonları literatürde otozomal resesif “infantil striatonginigril dejenerasyon (MIM: 271930)” hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. NUP62 geninden kodlanan p62 proteini, makromoleküllerin nükleo-sitoplazmik transportuna aracılık eden nükleer kılıfa gömülü nükleer por kompleksinin önemli bir üyesidir. Bu protein aynı zamanda sentrozom segregasyonunu düzenleyerek mitotik hücre döngüsü devamlılığında, sentriol oluşumunda ve iğ ipliklerinin oryantasyonunda rol oynamaktadır.¹ NUP62 geninde tespit ettiğimiz c.1172A>C; p.Gln391Pro mutasyonu daha önce İsrail’li vakaların rapor edildiği bir çalışmada bildirilmiştir.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TSA-2017-11707).

KAYNAKLAR

1. Basel-vanagaite L, Muncher L, Straussberg R, et al. Mutated nup62 causes autosomal recessive infantile bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol.* 2006;60(2):214-22.
2. Kono M, Saganuma M, Dutta A, et al. Bilateral striatal necrosis and dyschromatosis symmetrica hereditaria: A-I editing efficiency of ADAR1 mutants and phenotype expression. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):509-11.
3. Beck M, Hurt E. The nuclear pore complex: understanding its function through structural insight. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(2):73-89.

Üç Vaka ile 3-Hidroksiizobütiril KoA Hidrolaz Eksikliği

Emine Pektaş¹, Hatice Mutlu Albayrak², Peren Perk Yücel³

¹Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü, Gaziantep, Türkiye

²Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

³Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

3-Hidroksiizobütiril KoA Hidrolaz (HIBCH) eksikliği otozomal resesif kalıtılan, ketoasidoz atakları ile seyreden, “Leigh-like” bazal ganglia hastalığı yapan çok nadir görülen valin metabolizması bozukluğudur. Hidroksiizobütiril KoA Hidrolaz enzimi mitokondriyal matrikste yer alır ve eksikliğinde özellikle astroglialardaki enerji metabolizması etkilenir.

Dört yaşında erkek hasta afebril nöbet sonrası kazanılmış fonksiyonlarını kaybetmesi üzerine hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde anlamlı bir özellik olmayıp, motor gelişim basamaklarının normal olduğu ifade edildi. Anne baba birinci derece kuzen olup 11 ve 14 aylıkken benzer tablo ile başvurup sekelli izlenen kardeş ve kuzen öyküsü vardı. Hasta yürüyemiyor, konuşmıyor fakat söylenenleri anlayabiliyordu. İki taraflı eksternal oftalmopleji vardı. Bazal metabolik tetkiklerinde nonspesifik değişiklikler vardı. Kranial MR görüntülenmesinde T2A ve FLAIR sekanslarında iki taraflı globus pallidusta hiperintens lezyonlar saptandı. Akut başlangıç, eksternal oftalmopleji, globus pallidusta tutulum olması ile tiamin-biotine cevap veren bazal ganglia hastalığı olabileceği düşünülerek yüksek doz tiamin ve biotin başlandı. Tedaviye dramatik yanıt alındı. Tedavinin yaklaşık 2. haftasında hasta hemen tüm fonksiyonlarını geri kazanmakla birlikte hafif ataksisi oluştu. Moleküler analizlerin normal gelmesi ve kardeşi ile kuzeninde benzer öykü olması üzerine tüm ekzom sekanslama yapıldı. HIBCH geninde c.452C>T homozigot mutasyon saptandı. Benzer öyküsü olan kardeş ve kuzende de aynı mutasyon tespit edildi. Daha önce tanımlanmamış ve veri tabanına göre muhtemel patojenik olduğu görülen mutasyon, aynı klinik özelliklere sahip 3 hasta olması nedeniyle anlamlı kabul edildi ve hastalar 3-Hidroksiizobütiril KoA Hidrolaz eksikliği tanısı aldılar. Valinden kısıtlı diyet yanında antioksidan özellikleri nedeniyle koenzim Q10, C vitamini, A ve E vitamini başlandı. Daha önce başlanan biotin ve tiamin tedavilerine devam edildi.

3-Hidroksiizobütiril KoA Hidrolaz eksikliğinde klinik yelpaze çok geniş olup, süt çocukluğu döneminde çok ağır klinik bulguları olan hastadan yetişkin dönemde tanı alan klinik olarak hafif formdaki hastaya kadar şu ana dek yaklaşık 20 hasta bildirilmiştir. Yayımlanan tüm indeks vakalarda biyokimyasal bulguların tanısal olmadığı ve vakaların ekzom sekanslama ile tanı aldıkları rapor edilmiştir. Bizim indeks vakamız, gürültülü bir tablo ile prezente olup, akut atak sırasında dahi tanısal laboratuvar bulguları yoktu, beyin MR Leigh sendromu ile uyumluydu. Sonuç olarak ataksi, nörolojik gerileme ile başvuran, bazal ganglion tutulumu olup kranial MR’da Leigh sendromu benzeri bulguları olan hastalarda valin metabolizması bozuklukları da akla gelmeli, ayırıcı tanıda 3HIBCH de yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wanders RJA, Duran M, Loupaty FJ. Enzymology of the branched-chain amino acid oxidation disorders: the valine pathway. *J Inher Metab Dis*. 2012;35:5-12.
2. D’Gama AM, et al. A phenotypically severe, biochemically “silent” case of HIBCH deficiency in a newborn diagnosed by rapid whole exome sequencing and enzymatic testing. *Am J Med Genet A*. 2020. doi: 10.1002/ajmg.a.61498. [Epub ahead of print].
3. Li CW, Yu K, Xu Y, Sun XY, Li RR, Wang F. Effect of a 5-mo nutritional intervention on nutritional status and quality of life for patient with 3-hydroxyisobutyryl-coenzyme A hydrolase deficiency: A case report. *Nutrition* 31. 2015;1452-5.

Sekonder Distonilere Yaklaşım: PKAN (Pantotenat Kinaz ile İlişkili Nörodejenerasyon) Tanısı ve Takibi

Esra Serdaroğlu¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD, Ankara, Türkiye

Sekonder distoniler, hareketle ilişkili merkezlerde oluşan çeşitli lezyonlara bağlı distonilerdir. Beyinde demir birikimiyle seyreden hastalıklar nadir, fakat önemli ve ilerleyici sekonder distoni nedenleridir. Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN), globus pallidusta demir birikimi sonucu, genellikle erken çocukluk döneminde yürüme bozukluğu şikayetiyle başlayan bir hastalıktır. PKAN tanılı bir hastanın tanı ve tedavi süreci vesilesiyle uluslararası doğal izlem ve ilaç çalışmaları sunulmuştur. On dört yaşında erkek hasta, 18 aylıkken yürümeye başlamasından beri olan sık düşme şikayetiyle iki yaşında araştırılmaya başlanana hastanın o dönem yapılan nörolojik muayenesinde, telaffuzda zorlanma, aşıl kısalığı, canlı refleksler, alt ekstremitelerde distoni ve spastisite saptanmış, kreatin kinaz, elektroensefalografi ve elektromiyografi tetkikleri normal bulunmuş. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde iki taraflı globus palliduslarda T2/FLAIR hiperintensitesi (kaplan gözü görünümü) görülen hastanın genetik incelemesinde PANK2 geni ekzon 6'da homozigot c.G1561A (p.G521R) mutasyonu gösterilerek, dört yaşında PKAN tanısı konulmuş. Spastisite ve distoniye yönelik çeşitli medikal tedaviler alan hasta derin beyin stimülasyonu (DBS) için uygun görülmemiş. 14 yaşında tarafımızdan takibe alınarak medikal tedavisi düzenlenen hastanın muayenesinde ekstremiteler yerçekimine karşı hafif hareketleriydi. İzlemede enfeksiyon döneminde bir kez yatış gerektiren ve status distonikus geliştiren hasta tedavi sonrası bazal muayenesine geri döndü.

Beyinde demir birikimi ile giden hastalıklardan biri olan PKAN'da, özellikle distoni şeklinde hareket bozukluğu, konuşma ve yutma bozukluğu, ilerleyici bilişsel/psikiyatrik problemler görülür. Fizyoterapi, medikal tedavi, fokal botulinum toksin enjeksiyonları uygulanır. Stres durumlarında status distonikus tablosu sıklıkla görülür, bu dönemde hızlı ve uygun müdahale edilmelidir. Hastalığın erken dönemlerinde DBS, yaşam kalitesinde kısmi fayda sağlayabilir, fakat ilerlemeyi engelleyemez. Son çalışmalarda koenzim A yolağı üzerinde etki eden ilaçların fare modellerinde tedavi etkinliği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Marshall RD, Collins A, Escolar ML, et al. Diagnostic and clinical experience of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):174.
2. Mohammad SS, Paget SP, Dale RC. Current Therapies and Therapeutic Decision Making for Childhood-Onset Movement Disorders. *Mov Disord.* 2019;34(5):637-56.

Mitokondrial Kokteylden Fayda Gören Bakır Metabolizma Bozukluğu

Habibe Koç Uçar¹, Sevinç Garip², Berrak Bilginer Gürbüz³, Kürşad Aydın⁴

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Adana, Türkiye

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, Adana, Türkiye

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Adana, Türkiye

⁴Medipol Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Akut ataksi, çocuklarda nadir görülen bir bulgudur. Akut ataksinin nedenleri kitle, santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi hayatı tehdit eden durumları içermesine rağmen, çocukların çoğunda iyi huylu, kendini sınırlayan bir süreç vardır. Burada dengesizlik, konuşamama ve yürüyememe şikayeti ile başvuran, akut ataksi ve afazi semptomlarına sahip olan hastaya verilen mitokondrial kokteyl (MK) ile sürpriz bir şekilde semptomları tamamen düzelen bir bakır metabolizma bozukluğunu sunarak, ileride geliştirebilecek farklı tedavi seçeneklerine vurgu yapmak istedik.

Daha önce bilinen hastalığı olmayan, akrabalık olan aileden doğan, 11,5 yaş, erkek hasta, başvurusundan 5 gün önce, enfeksiyon öyküsü olmaksızın konuşma bozukluğu ve giderek artan dengesiz yürüme şikayetiyle başvurdu. Nörolojik muayenesinde oftalmoparezi yok, fasyal asimetri yok, kas gücü doğal, DTR alt ekstremitede canlı +/+, ardışık hareketler beceriksiz, ataksik, desteksiz ayakta duramıyor, tandem yürüyüş yapamıyor, intensiyonel tremoru mevcut, desteksiz oturma kısa süreli, gövde ataksisi belirgin, serebellar testler beceriksiz idi. Hastanın MRG incelemesinde: pons, mezensefal, serebral pedinkül, iki taraflı basal ganglionlar, globus pallidus, caudat nucleus, substansia nigra, talamus ve periaqueductal bölgelerde T2-hiperintens, T1-hipointens lezyonlar izlendi. Wilson hastalığı, Leigh Sendromu, mitokondrial hastalık ön tanıları düşünülen hastanın, beyin MRS değerlendirmesinde NAA/kolin pikinde azalma, myoinositolde artış, kreatin oranında azalma ve lipid-laktat piki izlendi. MRS sonuçları mitokondriyal hastalığı destekler nitelikte olup, tetkikleri sonuçlanana kadar mitokondrial kokteyl tedavisi biotin 10 mg/gün, folinik asit 5 mg/gün, L-carnitin 100 mg/kg/gün (4 doz), pridoksin 100 mg/gün, riboflavin 200 mg/gün, tiamin 400 mg/gün, coenzim 10 mg/kg/gün başlandı. Tedavinin beşinci gününde nörolojik muayenesi belirgin klinik iyileşme gözlenen, desteksiz oturabilen, desteksiz ayakta durabilen, konuşması yavaş ancak anlaşılır hale gelen hastanın laboratuvar incelemesinde; seruloplazmin 5.2 mg/dL (20-60), 24 saatlik idrar bakır: 61.44 µg/24h (3-50), serum bakır 44 µg /dL (70-140), AST/ALT: 11/30 U/L, ALP: 145 pl: 129, ürik asit 1,3 mg/dL, BOS glukoz: 59 mg/dL, BOS protein: 35.7 mg/dL bulundu. Kayser fleischer halkası izlenmedi. Wilson hastalığı Ferenci uluslararası tanı skorlama sistemine göre skor 5: Wilson hastalığı ile uyumlu olan hastanın ATP7B gen incelemesinde homozigot c.1639delC (p.Gln547Argfs) mutasyon tespit edildi. Ferenci uluslararası tanı skoru 5+4 toplam 9 ile Wilson tanısı aldı.

Hastanın tedavisine trientin ve çinko tuzları eklendi. Başvuru semptomu olan ataksi, afazi ve başvurudaki serebellar testlerindeki bozukluğun mitokondriyal kokteyl tedavisi başladıktan sonraki 3 hafta içinde tamamen normale gelmesi nedeni ile mitokondriyal kokteyl tedavisi halen devam etmektedir. Wilson hastalığı, bakır birikimiyle karakterize, potansiyel olarak tedavi edilebilir, kalıtsal bir bakır metabolizması bozukluğudur. Hastalıkta, transmembran bakır taşıyan, ATPaz proteinini kodlayan ATP7B genindeki mutasyonlar sonucu karaciğer, beyin ve diğer organlarda aşırı bakır birikimi olur. Tedavisinde bakır birikimini önleyen şelatörler, çinko tuzları kullanılır. Tedaviye cevap vermeyen vakalarda karaciğer transplantasyonu, hepatosit transplantasyonu ve gen tedavisi uygulanır. Wilson hastalığında basal ganglia, talamus, serebellum, üst beyin sapı ve putamen çoğunlukla etkilenen beyin bölgeleridir. MRG tutulumunun şiddeti, nörolojik bozukluk ile ilişkilidir. Wilson hastalığının en sık görülen nörolojik semptomları, disfaji, dizartri, tremor, distoni, parkinsonizm, ataksi ve korea gibi hareket bozukluklarıdır. Bakır, sitokrom-c oksidaz, dopamin β-hidroksilaz, süperoksit-dismutaz ve tirozinaz gibi bir dizi enzim için kofaktör olarak görev alır. Fizyolojik olarak, mitokondriyal matriks, metali bakıra bağımlı enzimlerine etkili bir şekilde dağıtan dinamik bir bakır tamponu olarak işlev görebilir. Mitokondri, dengesiz bir bakır homeostazi durumunda ilk etkilenen hücrelerdendir. Bakır mitokondride büyük miktarda biriktiğinde reaktif oksijenleri provake ederek mitokondriyal toksisite, oksidatif stres, hücre zarı hasarı, DNA'nın çapraz bağlanması ve enzimlerin inhibisyonu gibi çeşitli mekanizmaları harekete geçirir ve sonuç olarak mitokondriyal membranların parçalanmasına neden olarak hepatosit ölümünü tetikler. Bu mitokondriyal değişiklikler, nöroprotektif tedaviler için araştırmaya değer potansiyel bir hedefin Wilson hastalığında mitokondriyal fonksiyonları koruyabilenler olduğunu düşündürmektedir. OXPHOS bozukluğu olan hastalarda, Coenzim-Q, vitaminler ve diyet destek tedavileri ATP üretimini artırmak, metabolik ensefalopatilerin progresyonunu yavaşlatmak veya durdurmak için uygulanabilir. Ayırıcı tanıda mitokondriyal hastalık düşünüldüğü için mitokondriyal kokteyl tedavisi başlanan ve ataksi semptomları tamamen düzelen Wilson hastalığı olgusu nedeni ile mitokondriyal disfonksiyonları bloke ettiği bilinen potansiyel ilaçların, Wilson hastalığı patogenezi için olası terapötik müdahale olarak araştırılabilecek, yenilikçi nöroprotektif tedaviler için umut verici olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Leung M, Wu Lanzafame J, Medici V. [Switching Pharmacological Treatment in Wilson Disease: Case Report and Recommendations]. J Investig Med High Impact Case Rep. 2020;8:23-7.
2. Baertling F1, Klee D2, Haack TB3,4 at al. [The many faces of paediatric mitochondrial disease on neuroimaging]. Childs Nerv Syst. 2016 ;32(11):2077-83.
3. Dusek P, Litwin T, Czlonkowska A. [Neurologic impairment in Wilson disease]. Ann Transl Med. 2019;7(2):64-80.
4. Hefter H, Tezayak O, Rosental D. [Long-term outcome of neurological Wilson's disease]. Parkinsonism and Related Disorders. 2018;49,48-53.

Kolestaz, Akut Karaciğer Yetmezliği ve Nörodejenerasyon (CALFAN) Sendromu

Hatice Mutlu Albayrak¹, Emine Pektaş², Peren Perk³

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD, Gaziantep, Türkiye

Otozomal resesif spinoserebellar ataksi-21 (CALFAN sendromu), erken çocukluk dönemi başlangıçlı serebellar atrofi ile ilişkili serebellar ataksi, infantil başlangıçlı tekrarlayan karaciğer yetmezliği atakları ve geç başlangıçlı periferik nöropati ile karakterize; SYCL1 genindeki biallelik mutasyonlar sonucu meydana gelen nörodejeneratif bir hastalıktır. SCYL1 proteini, golgi ve endoplazmik retikulum arasındaki hücre içi trafik işlemlerinde ve golginin homeostazında rol oynar. Bununla birlikte, altta yatan kesin pato-mekanizma halen tam olarak aydınlatılmamıştır.

13 yaşında kız hasta herediter ataksi araştırılması için yönlendirilen hastanın öyküsünden 2 yaşta başladığı, daha önce de dengesiz yürüdüğü farkedilen hastanın dengesizliğinin son 3 yıldır arttığı ve çabuk yorulmaya ve oturduğu yerden kalkarken zorlanmaya başladığı, 6 aylıkken başlayan ve 6 kez tekrarlayan ateş ve enfeksiyonun tetiklediği kolestaz, karaciğer yetmezliği ataklarının olduğu öğrenildi. Karaciğer biyopsisinde kriptojenik siroz tanısı konulan hastanın bize başvurusundaki muayenesinde boy:139 cm (-2,88 SDS), kilo:36 cm (-1,57), baş çevresi: 48 cm (mean+2SD), uzun ve silendirik el parmakları, iki taraflı hallux valgus ve torakal kifoskolyozu mevcuttu. Karaciğer ve dalak kot altında ele geliyordu. Okulomotor apraksi, yukarı bakış kısıtlılığı, azalmış kas gücü ve tonusu, canlı DTR'ler ve öne eğimli ataksik yürüyüşü gözlemlendi. Serebellar testleri bozuktu. Hasta kekeleyerek ve anlaşılması zor konuşuyordu. Hafif zihinsel yetersizliği olan hastanın beyin MR'da serebellar folyalarda belirginleşme izlendi. Metabolik taramaları, NPC'ye yönelik biyokimyasal ve genetik analizi normal olarak sonuçlandı. Hastaya uygulanan klinik ekzom analizinde SCYL1 geninde homozigot c.169C>T (p.Gln57Ter) hastalık yapıcı bir varyant tespit edildi.

CALFAN sendromu çok nadir bir hepato-nöro-dejeneratif hastalıktır. Günümüze kadar 13 vaka bildirilmiştir. Bu vaka ile düşük GGT ile seyreden tekrarlayan kolestaz atakları ile başvuran ve serebellar disfonksiyon gösteren hastalarda bu nadir sendromun akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: CALFAN sendromu; ataksi; kolestaz; SCYL1

KAYNAKLAR

1. Spagnoli C, Frattini D, Salerno GG, Fusco C. On CALFAN syndrome: report of a patient with a novel variant in SCYL1 gene and recurrent respiratory failure. *Genet Med.* 2019;21(7):1663-4.
2. Lenz D, Mc Clean P, Kansu A, Bonnen PE, Ranucci G, Thiel C, et al. SCYL1 variants cause a syndrome with low γ -glutamyl-transferase cholestasis, acute liver failure, and neurodegeneration (CALFAN). *Genet Med.* 2018;20(10):1255-65.
3. Schmidt WM, Rutledge SL, Schüle R, Mayerhofer B, Züchner S, Boltshauser E, et al. Disruptive SCYL1 Mutations Underlie a Syndrome Characterized by Recurrent Episodes of Liver Failure, Peripheral Neuropathy, Cerebellar Atrophy, and Ataxia. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):855-61.

Ataksi ve Konjenital Laktik Asidoz Birlikteliği: Yeni Bir GLRX5 Gen Defekti Olgusu

Melis Köse^{1,4}, Aycan Ünalp², Ünsal Yılmaz², Ogün Adebali³, Tahir Atik⁴, Ferda Özkınay⁴

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sabancı Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji Genetik ve Biyomühendislik Programı, İstanbul, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Genetik BD, İzmir, Türkiye

Anne baba arasında akrabalık olmayan ve nöromotor gelişimi normal tariflenen 3 yaşında kız hasta, son 2 ay içinde başlayan geniş tabanlı-dengesiz yürüme, sık düşme, ellerde stereotipik hareket bozukluğu ile başvurdu. Beyin görüntülemesinde kavtizan lökoensefalopati tablosu tespit edilen hastanın plazma laktat değerleri 40-50 mg/dl olarak saptandı. Plazma ve beyin omurilik sıvısı glisin düzeyleri hafif yüksek olan hastanın izleminde dirençli epilepsi, hızlı nörodejenerasyon ve ağır laktik asidoz (plazma laktat >200 mg/dl) gelişti. LIAS ve BOLA3 gen analizlerinde mutasyon saptanmadı. İlk yapılan tüm eksom sekanslama analizinde (TES) patojenik varyant saptanmayan hasta laktik asidoz tablosu sonrası kaybedildi. İki yıl sonra TES analizinin yeniden varyant analizi sonrası GLRX5 geninde c.289C>T (p.Arg97*)/ c.347G>A (p.Gly116Asp) bileşik heterozigot varyantları saptandı. Söz konusu varyantlar ACMG'ye göre önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmakla birlikte prediksyon skorlama sistemleri patojenik olarak belirtmektedir. Anne ve babada segregasyon analizi sonrasında annede c.289 C>T, babada c.347G>A varyantları heterozigot olarak saptanmıştır. Bilindiği kadarıyla olgumuz laktik asidoz, hareket bozukluğu ve nörodejenerasyon kliniği ile prezente olan ilk GLRX5 gen defekti olgusudur. Laktik asidozun ve nörodejenerasyonun açıklanabilmesi için fibroblastta piruvat dehidrogenaz ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon enzim aktivite çalışılması planlandı. Ancak kaybedilen hastanın biyolojik örneklemeleri ölçümler için yeterli olmadı. Laktik asidoz ve GLRX5 geni bağlantısına yönelik BOLA3, LIAS ve PDHA1 genlerine yönelik filogenomik çalışma yapıldı.

GLRX5 gen defektinin varyant NKH tablosuna neden olduğu bilinmektedir. Günümüze kadar çok az sayıda GLRX5 gen defekti olgusu bildirilmiştir ve hastamız; hareket bozukluğu, nörodejenerasyon ve laktik asidoz kliniğinin görüldüğü literatürdeki ilk vaka kadirdir.³

KAYNAKLAR

1. Kikuchi G, Motokawa Y, Yoshida T, Hiraga K. Glycine cleavage system: Reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2008;84:246-63.
2. Baker PR, Friederich MW, Swanson MA, Shaikh T, Bhattacharya K, Schärer GH. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GL RX5. Brain. 2014;137:366-79.
3. Zhang J, Liu M, Zhang Z, Zhou L, Kong W, Jiang Y, et al. Genotypic Spectrum and Natural History of Cavitating Leukoencephalopathies in Childhood. Pediatr Neurol. 2019;94:38-47.

Spinocerebellar Ataksi Tip 23 -Yeni Bir Mutasyon: Olgu Sunumu

Ayça Burcu Kahraman¹, Halil Tuna Akar¹, İzzet Erdal¹, Kısmet Çıkrı¹, Hatice Bektaş¹, Damla Aygün³, Didem Yücel Yılmaz³, Rıza Köksal Özgül³, Göknur Haliloğlu², Dilek Yalınzoğlu², Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Çocuk Metabolizma Ünitesi, Ankara, Türkiye

Spinocerebellar ataksiler, geç başlangıçlı progresif seyir gösteren, klinik olarak heterojen bir gruptur.¹ Şimdiye kadar otozomal resesif formlarının otuzaya yakın tipi tanımlanmıştır. Fenotip ve genotip olarak oldukça heterojen olan otozomal resesif spinocerebellar ataksiler için halen net bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Birçok nörolojik ve metabolik hastalık serebellar fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkabilir. Yeni nesil dizileme teknikleri ile tanısal gelişmeler hız kazanmıştır ve seyrek görülen bu hastalıkların raporlanmasında artış olmuştur. Spinocerebellar ataksi tip 23 (SCAR23), TDP2 genindeki mutasyonun neden olduğu yeni tarif edilen bir hastalık olup şimdiye kadar az sayıda vaka rapor edilmiştir.²

Hipoksik doğum öyküsü olan 18 yaşındaki erkek hastanın öyküsünden 4.5 aylıktan jeneralize tonik klonik tarzda nöbetlerinin başlaması üzerine ve antiepileptik tedavini başladığı, 4.5 yaşında antiepileptik tedavisinin kesildiği, hastanın 3 yaşında yürümeye başladığı, konuşmada gecikmesi olan ve cümle kuramayan hastanın otizm ön tanısı ile özel eğitimle desteklendiği, 13 yaşında jeneralize tonik klonik tarzda nöbetleri tekrar başlayan hastaya çoklu kez antiepileptik ilaç değişikliklerinin yapıldığı öğrenildi. Dirençli epilepsisi olması üzerine 17 yaşında hastanemize başvuran hastanın FM’de geniş tabanlı yürüyüş, sol hemiparezi, mikrosefali, disdiadokinezi bulguları olup beyin MRG’ sinde sol parietal kortikal displazi, serebellar atrofi ve mikrosefali bulguları tespit edildi. İdrar/ kan kromatografisi, Tandem MS, İdrar organik asit profili, CDG transferrin izoform elektroferez incelemeleri normal saptanan hastanın tüm ekzom dizi analizinde TDP2 geninde c.1001 T>A; p.Leu334Ter homozigot mutasyon tespit edildi.

SCAR tip 23 oldukça nadir bir spinocerebellar ataksi formu olup bugüne kadar beş hasta rapor edilmiştir.^{2,3} SCAR tip23 serebellar ataksi, zeka geriliği, dirençli epilepsi, gelişme geriliği, hipersomni, serebellar atrofi bulguları ile karakterizedir. Dirençli epilepsi, zeka geriliği, otizm, mikrosefali, serebellar atrofi bulguları olan hastamızdaki mutasyon daha önce tanımlanmamış novel mutasyon olup, Sanger metodu ile dağılım analizi yapılmış ve insliko analizler ile tanı teyit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Beaudin M, Matilla-Duenas A, Soong BW, Pedrosa JL, Barsottini OG, Mitoma H, et al. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *Cerebellum*. 2019;18(6):1098-125.
2. Ciaccio C, Castello R, Esposito S, Pinelli M, Nigro V, Casari G, et al. Consolidating the Role of TDP2 Mutations in Recessive Spinocerebellar Ataxia Associated with Pediatric Onset Drug Resistant Epilepsy and Intellectual Disability (SCAR23). *Cerebellum*. 2019;18(5):972-5.
3. Zagnoli-Vieira G, Bruni F, Thompson K, He L, Walker S, de Brouwer APM, et al. Confirming TDP2 mutation in spinocerebellar ataxia autosomal recessive 23 (SCAR23). *Neurol Genet*. 2018;4(4):262.

Nadir Görülen Çoklu Sistem Tutulumu Gösteren Nörometabolik hastalık: “Siddiği Sendromu”

Halil Tuna Akar¹, Kısmet Çıkkı¹, Ayça Burcu Kahraman¹, İzzet Erdal¹, Can Koşukcu¹, Damla Aygün³, Didem Yücel Yılmaz³, Rıza Köksal Özgül³, Göknur Haliloğlu⁴, Dilek Yalınzoğlu⁴, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik ABD, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Çocuk Metabolizma Ünitesi, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

Kalıtsal distoni sendromları klinik ve genetik olarak heterojen hastalık gruplarıdır. Şimdiye kadar farklı distoni formlarıyla ilişkili 200'den fazla gen rapor edilmiştir. Sağlıklı-distoni sendromları kompleks distoni grupları içinde yer alan ve oldukça heterojen bir gruptur. Bu bildiriye FITM2 mutasyonunun neden olduğu sağlıklı distoni sendromlarından çok nadir görülen bir hastalık olan “Siddiği Sendrom”lu bir olgu sunulacaktır.

16 yaşındaki erkek hasta, dengesizlik, cilt kuruluğu ve iki taraflı işitme kaybı ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden 1 yaşında desteksiz yürümeye başladığı, 4 yaşına kadar sağlıklı olduğu, 4 yaşında iken ismine cevap vermediğinin fark edildiği ve 5 yaşında iken sık düşme ataklarının gözlemlendiği öğrenildi. Bunların haricinde 6 yaşında iken cilt kuruluğu ve iktiyozis ile uyumlu döküntüleri olduğu öğrenildi. Bu şikâyetlerle 6 yaşında değerlendirilen hastanın, FM’inde iktiyozis, ataksik yürüyüş, skoloz, pes kavus deformitesi, sensörinöral işitme kaybı, romberg testi (+), patlayıcı tarzda konuşma tespit edilmiş ve karnitin-açıl-karnitin profili ve idrar organik asit analizleri normal bulunmuş. Somatosensöri uyarılmış potansiyel tetkikinde iki taraflı lemniskal blok saptanmış. Beyin MRG, EEG ve EMG tetkikleri ile EKG, EKO incelemeleri normal bulunmuş. WISC-R testinde orta düzey zihinsel yetersizlik tespit edilen hastanın kromozom ve FRDA gen analizleri normal bulunmuş. Hastanın 16 yaşında merkezimizde yapılan değerlendirilmesinde, iktiyozis mevcut, desteksiz yürüyemiyor, sık düşmeleri oluyor, koşamıyor zıplayamıyor ve merdiven çıkıp, inemiyordu. Dismetri ve disdiaodokinezi, Romberg (+), geniş tabanlı ve yavaş yürüme paterni saptandı. Renkleri bilen, 3 kelimeli cümle kuran hastanın 10 yıldır işitme kaybı nedeniyle cihaz kullandığı ve özel eğitim aldığı öğrenildi. Anne ve babası akraba olmayan hastanın benzer şikâyetleri olan 7 yaşında bir kız kardeşinin de olduğu öğrenildi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularla tanı konulamayan hastaya tüm ekzom dizi analizi yapıldı. FITM2 geninde novel, homozigot p.Met1? (c.1A>G) (start kodon kaybı) mutasyon saptanan hastada Sanger metodu ile dağılım analizinde mutasyonu teyit edildi. Siddiği sendromu distoni, sensörinöral işitme kaybı, global gelişme geriliği ve iktiyozis ile karakterize olup, 2017 yılında FITM2 gendeki mutasyonların Siddiği sendromuna neden olduğu bildirilmiştir. Literatürde şimdiye kadar toplam 7 vaka bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Riedhammer KM, Leszinski GS, Andres S, Strobl-Wildemann G, Wagner M. [First replication that biallelic variants in FITM2 cause a complex deafness-dystonia syndrome.] *Movement Disorders*. 2018;33(10):1665-6.
2. Seco CZ, Castells-Nobau A, Joo SH, Schraders M, Foo JN, van der Voet M, et al. [A homozygous FITM2 mutation causes a deafness-dystonia syndrome with motor regression and signs of ichthyosis and sensory neuropathy.] *Disease models & mechanisms*. 2017;10(2):105-18.
3. Goh VJ, Tan JS, Tan BC, Seow C, Ong WY, Lim YC, et al. [Postnatal deletion of Fat storage-inducing Transmembrane Protein 2 (FIT2/FITM2) causes lethal enteropathy.] *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(42), 25686-99.

CLP1 Gen Mutasyonunun Neden Olduğu Nadir Bir Pontoserebellar Hipoplazi Tip 10 Vakası

İzzet Erdal¹, Ayça Burcu Kahraman¹, Kısmet Çıka¹, Halil Tuna Akar¹, Can Koşukcu³, Damla Aygün², Didem Yücel Yılmaz², Rıza Köksal ÖZGÜL², Göknur Haliloğlu⁴, Dilek Yalınzoğlu⁴, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Metabolizma Ünitesi, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik ABD, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

Giriş: Pontoserebellar hipoplazi tip 10 (PCH10) (OMIM# 615803), ağız psikomotor gelişim geriliği, ilerleyici mikrosefali, ilerleyici spastisite, nöbet, hafif serebellum, pons, korpus kallozum ve kortikal atrofi ile gecikmiş miyelinizasyonla karakterize, nadir görülen genetik bir pontoserebellar hipoplazisi alt tipidir.¹ Hastalarda dismorfik yüz görünümüleri (kaş çizgisinde yükseklik, belirgin gözler, uzun palpebral fissür ve kirpikler, geniş burun kökü, ala nasi hipoplazisi) ve aksonal sensörimotor nöropati bulguları da olabilmektedir.² Bu bildiriye CLP1 mutasyonunun neden olduğu bir PCH10 olgusu sunulacaktır.

Olgu: 4 aylıkken üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile aile hekimine başvurusunda başını tutamadığı fark edilen hastanın, obje takibi olmadığı, sese dönmediği, agulamasının olmadığı saptanmış. İdrar ve kan aminoasitleri (İKAA), kan karnitin/açilkarnitin profili, idrar organik asit profili, kanda bakılan çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), pristanik asit ve fitanik asit düzeyleri ile transferrin elektroforezi incelemeleri normal bulunmuş. Beş aylıkken yapılan EEG incelemesinde epileptik aktivite saptanmamış ve beyin MRG incelemesi normal bulunmuş. 9 aylıkken irkilme benzeri titreme hareketleri fark edilen hastanın irkilmeleri özellikle uykudan uyanınca ve yüksek ses ile tetikleniyormuş. 13 aylıkken polikliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde mikrosefali, başını tutamadığı, oturamadığı, ışık ve obje takibinin olmadığı, sese dönmediği, aksiyel hipotonisitesinin ve alt ekstremitelerde spastisitesinin olduğu görüldü. 15 aylıkken tüm vücutta kasılma ve gözleri bir noktaya dikme şeklinde, yaklaşık 5 dakika süren nöbeti olması üzerine levetirasetam başlanan hastanın 23 aylıkken yapılan görsel uyandırılmış potansiyel (VEP) testinde iki taraflı uzamış VEP latansları saptandı, beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyel (BAEP) testinde ise cevap elde edilemedi. Yutma testinde yutma disfonksiyonu saptanan hastanın klinik değerlendirmeler ve tetkik sonuçları ile mevcut klinik tablonun açıklanamaması üzerine yapılan tüm ekzom dizi analizinde CLP1 geninde homozigot (c.419G>A, Arg140His) mutasyonu tespit edildi.

Tartışma: CLP1 genin kodladığı multifonksiyonel kinaz proteini tRNA, mRNA, and siRNA olgunlaşmasında rol alan “tRNA splicing endonuclease complex” ve “pre-mRNA cleavage complex II” in yapısında yer alır.³ CLP1 genindeki mutasyonlar pontoserebellar hipoplazi tip 10’ neden olduğu 2014 yılında yayımlanmıştır. Literatürde şimdiye kadar çok az sayıda PCH10 vakası tanımlanmıştır. Hipotoni ve spastisite bu hastalığın belirgin özelliklerinden olmasına karşın bu bulguların hastalığa spesifik olmaması nedeniyle PCH10 tanısının konulması zordur. Bu nedenle hipotoni ve spastisite gibi spesifik olmayan bulgular ile başvuran ve tanı konulamayan hastalarda tüm ekzom dizi analizi tanıl açından oldukça faydalıdır.

Anahtar Kelimeler: CALFAN sendromu; ataksi; kolestaz; SCYL1

KAYNAKLAR

1. Wafik M, Taylor J, Lester T, Gibbons RJ, Shears DJ. 2 new cases of pontocerebellar hypoplasia type 10 identified by whole exome sequencing in a Turkish family. *European journal of medical genetics*. 2018;61(5):273-9.
2. Schaffer AE, Eggens VR, Caglayan AO, Reuter MS, Scott E, Coufal NG, et al. CLP1 founder mutation links tRNA splicing and maturation to cerebellar development and neurodegeneration. *Cell*. 2014;157(3):651-63.
3. Karaca E, Weitzer S, Pehlivan D, Shiraishi H, Gogakos T, Hanada T, et al. Human CLP1 mutations alter tRNA biogenesis, affecting both peripheral and central nervous system function. *Cell*. 2014;157(3):636-50.

Tedavi Edilebilir Bir Mitokondriyal Hastalık: SLC25A19 Mutasyonu İlişkili İki Taraflı Striatal Nekroz

Merve Feyza Yüksel¹, Ömer Bektaş¹, Özben Akıncı Göktaş¹, Süleyman Şahin¹, Serdar Ceylaner², Serap Teber¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

²İntergen Genetik Merkezi, Tıbbi Genetik, Ankara, Türkiye

Bu bildiri ensefalopati kliniği ile başvuran, beyin MRI incelemesinde iki taraflı striatal nekroz tespit edilen, takibinde nöropati gelişen ve genetik analizde SLC25A19 geninde mutasyon saptanan vaka sunulmuştur.

4 yaşında kız hasta nöbet ve bilinç bulanıklığı şikayetiyle başvurdu. Öyküsünden iki gündür üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastada aniden uyku halinin geliştiği, ardından iki defa kollarda ve bacaklarda kasılmayla karakterize nöbeti olduğu öğrenildi. Bu şikayetlerle acil servise başvuran hastanın fizik muayenesinde bilinci kapalı, üst ekstremitelerde kas tonusu doğal, alt ekstremitelerde iki taraflı ayak ekleminde hipertensite tespit edildi. Beyin MRI’nda bazal ganglionlarda simetrik diffüzyon kısıtlaması mevcuttu. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan gazı ve BOS biyokimyası normaldi, BOS direkt bakısında hücre yoktu. Ensefalit ön tanısı ile asiklovir, IVIG ve steroid verilen hastanın nöbetleri devam etti ve alt ekstremitelerde distonik kasılmaları gelişti. Steroid, IVIG ve asiklovir tedavisine cevap vermeyen hastaya olası mitokondriyal hastalıklar açısından mitokondriyal kokteyl başlandı. İdrar-kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem MS, kan/BOS laktat ve pirüvat düzeyleri normaldi. Yatışının 12. gününde bilinci açılan hasta, mitokondriyal kokteyl tedavisi ile taburcu edildi. Takibinin 3. ayında çekilen kontrol beyin MRI’da iki taraflı kaudat nükleus ve lentiform nükleusta kistik ensefalomalazik alanlar saptandı. İlk başvurusundan 15 ay sonra tekrar ateş ve uyku haliyle başvuran hastanın aile tarafından yeni fark edilen parmak ucunda yürüme şikâyeti vardı. Muayenede bilinci konfüze, sol dirsek ekleminde dişli çark bulgusu, bilateral pes kavus tespit edildi. BOS biyokimyası normal, BOS laktat düzeyi yüksekti. Beyin MRI’nda sağ lentiform nükleusta diffüzyon kısıtlaması gösteren odak görüldü. İki taraflı striatal nekroz saptanan, nöropati bulguları olan, BOS laktat düzeyi yüksek saptanan hastada mitokondriyal hastalık düşünüldü, biotin-tiamin cevaplı bazal ganglia hastalığı ön tanısıyla almakta olduğu mitokondriyal kokteyl tedavisine biotin ve tiamin tedavileri eklendi. Biotin ve tiamin sonrası hastanın bilinci açıldı. Biotin ve tiamin tedavisine dramatik klinik yanıt veren hastadan biotin-tiamin yanıtı bazal ganglia hastalığı açısından SLC19A3 gen analizi çalışıldı, ancak SLC19A3 geninde mutasyon saptanmadı. Biotin-tiamin cevaplı mitokondriyal hastalıklar açısından yapılan tüm gen dizi analizinde SLC25A19 geninde daha önce tanımlanmamış c.576G>C (p.Gln192His) homozigot mutasyon tespit edildi.

Sonuç: Ensefalopati kliniği ile gelen ve beyin MRI’nda bazal ganglion tutulumu saptanan hastalarda mitokondriyal hastalıklarla beraber biotin-tiamin yanıtı bazal ganglia hastalığı da akılda tutulmalı, SLC19A3 mutasyonu negatif saptansa da SLC25A19 mutasyonu olabileceği akla getirilmelidir. SLC25A19 mutasyonu erken teşhis edildiğinde tedavi edilebilir bir hastalık olup erken dönemde başlanacak tiamin tedavisi nöropatiyi önlemektedir.

KAYNAKLAR

1. Spiegel R, Shaag A. SLC25A19 mutation as a cause of neuropathy and bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol.* 2009;66:419-24.
2. Zeng WQ, Al-Yamani E. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SLC19A3. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;77:16-26.
3. Schwarting J, Lakshmanan R. Teaching Neurolmages: Biotin-responsive basal ganglia disease. *Neurology.* 2016;86:184-5.

Nadir Bir Homoplazmik Mitokondriyal Dna Varyantına Bağlı Gelişen Spastik Ataksi Olgusu

Yılmaz Yıldız^{1,2}, Mutluay Arslan³, Fatih S. Ezgü⁴

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

²Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Spastik ataksiler, herediter spastik paraparezileri, Charlevoix-Saguenay ve Friedreich ataksilerini de kapsayan, piramidal bulguların ön planda olduğu bir hareket bozukluğu grubudur.¹ Burada, nadir bir mitokondriyal DNA varyantının sorumlu olduğu bir spastik ataksi olgusu sunulmuştur. Konuşma bozukluğu, motor becerilerin ön planda olduğu gelişme geriliği bulguları ile başvuran iki yaşındaki erkek hastanın soy geçmişinden; aynı anneden, farklı babadan bir kardeşinin prematürite, erken infantil epileptik ensefalopati ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle iki yaşında kaybedildiği öğrenildi. Hastanın muayenesinde bilişsel işlevlerin bulunduğu, alt ekstremitelerde belirgin spastisite ve artmış derin tendon reflekslerinin olduğu, konuşmasının zor anlaşıldığı gözlemlendi. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde periventriküler T2 hiperintensiteleri izlenmiş olup metabolik incelemelerde özgül patoloji görüldü. Kan laktat düzeyleri ve beyin MR spektroskopisi normal bulundu. Periferik kan ve cilt fibroblastlarında yapılan mitokondriyal DNA dizi analizinde, kompleks V bileşenlerinde yer alan MT-ATP6 geninde m.9035T>C varyantı homoplazmik olup, aynı varyant annenin periferik kanında %30 heteroplazmi oranında saptandı. Hastanın fibroblastlarda yapılan incelemede hücrelerde oksijen tüketiminin azaldığı ve laktat üretiminin arttığı, dolayısıyla oksidatif fosforilasyonun yetersiz olduğu in vitro deneylerde gösterilmesine karşın kompleks I, II, III, IV aktiviteleri normal bulundu. Kreatin, vitamin E, lipoik asit tedavileri başlanan hastanın genel durumu stabil seyretmekte olup, desteksiz yürümeye başladı. MT-ATP6 geninde tespit edilen m.9035T>C varyantı, çocukluk çağında başlayan ve gelişme geriliği ve ilerleyici ataksi ile seyreden dört nesil boyunca etkilenmiş bir ailede homoplazmik olarak ve erişkin başlangıçlı ailevi spinocerebellar ataksisi olan bir ailede yüksek düzey heteroplazmi (%90-96) ile tanımlanmıştır.^{2,3} Varyantı homoplazmik barındıran mitokondriler kullanılarak oluşturulan hücre hibridlerinin ATP hidrolize etme kapasitelerinin kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir.² Pedigri analizi, metabolik incelemeler ve radyolojik bulgular mitokondriyal kalıtmı hastalıklar ile uyumlu olmasa da spastisite ve ataksinin ayırıcı tanısında solunum zincirinin primer bozuklukları akıldan tutulmalı, mitokondriyal DNA dizi analizi ya da enzimatik incelemelerin yapılması düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bereznyakova O, Dupré, N. Spastic ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:191-203.
2. Sikorska M, Sandhu JK, Simon DK, Pathiraja V, Sodja C, Li Y, et al. Identification of ataxia-associated mtDNA mutations (m.4052T>C and m.9035T>C) and evaluation of their pathogenicity in transmitochondrial cybrids. *Muscle Nerve*. 2009;40(3):381-94.
3. Pfeffer G, Blakely EL, Alston CL, Hassani A, Boggild M, Horvath R, et al. Adult-onset spinocerebellar ataxia syndromes due to MTATP6 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(9):883-6.

Glutarik Asidüri Tip 1 İle İlişkili Distonik Hareket Bozukluğu

Asburçe Olgaç¹, Ayşegül Daniş²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Glutarik asidüri tip 1 (GA-1); L-lizin, L-hidroksilizin ve L-triptofan amino asitleri ile ilgili katabolik yollarda görev alan glutaril-CoA-dehidrogenaz isimli enzimin aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli nadir bir doğumsal metabolik hastalıktır. Tedavi edilmeyen hastalarda, genellikle hayatın ilk 6 yılında ateşli enfeksiyonlar gibi katabolik süreçleri tetikleyen durumlar ile eş zamanlı gelişen akut bilinç bozukluğu ve striatal hasarı takiben ortaya çıkan distonik hareket bozuklukları şeklinde kendini gösterir. Nadiren, aşikar krizler oluşmadan, yavaş ilerleyen nörolojik hastalık, izole makrosefali veya travmatik olmayan subdural hematomlar şeklinde de ortaya çıkabilir.¹ Tanısında tandem kütle spektrometrisinde glutaril karnitin (C5DC), idrarda organik asit incelemesinde ise artmış glutarik asit, 3-hidroksi glutarik asit ve glutakonik asit atılımlarının saptanması yol göstericidir. Bazı hastalarda idrarda glutarik asit metabolitleri tesbit edilemeyebilir. Bu hastalar düşük atımlı GA-1 olarak sınıflandırılır.²

7 aylık kız hasta boynunu eğri tutma ve desteksiz oturamama şikâyeti ile başvurdu. İlk olarak 6 aylıkken dış merkezde tortikolis ve serebral palsi olarak değerlendirilmiş ve fizyoterapi programına alınmıştı. İleri inceleme amaçlı hastanemize yönlendirilen hastanın yapılan fizik muayenesinde aksiyel hipotonisite, baş ve kollarda distonik postür ve artmış derin tendon refleksi tesbit edildi. Hareket bozukluğu etiolojisinin aydınlatılmasına yönelik yapılan metabolik incelemelerde, tandem kütle spektrometrisinde artmış C5DC mevcuttu. Tekrarlayan seferler yapılan idrarda organik asit analizleri normal sınırlarda tesbit edildi. Ön tanı olarak düşük atımlı glutarik asidüri tip 1 olarak değerlendirilen hastanın GCDH gen analizinde önceden tanımlanmamış, homozigot, yanlış anlamlı c.1249 C>T mutasyonu tesbit edildi.

Glutarik asidüri tip 1, serebral palsi ayırıcı tanısında yer alan bir doğumsal metabolik hastalıktır. Kranial manyetik rezonans görüntülemelerinde belirgin frontotemporal atrofi ve bazal ganglia tutulumu hastalığın tanısında yol gösterici olan radyolojik özellikleridir. Tedavisinde lizin kısıtlı diyet, sekonder karnitin eksiliği gelişebilmesi sebebiyle levokarnitin desteği ve riboflavin desteği verilir. Ateşli hastalık vb. katabolik durumlarda yüksek enerji sağlanması, uygun hidrasyon ve protein alımının 24-48saat durdurulmasını içeren acil tedavi protokolü uygulanır. Hastalığa erken tanı konması ve erken dönemde tedavi başlanması ile, eşlik eden hareket bozukluklarının %80-90 oranlarından, %10-20'ye kadar azaldığı literatürde vurgulanmaktadır.² Hareket bozukluğu olan hastalarda metabolik tetkiklerin yapılmasının önemi bu olguda vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sharawat IK, Dawman L. Glutaric Aciduria Type 1 with Microcephaly: Masquerading as Spastic Cerebral Palsy. J Pediatr Neurosci. 2018;13(3):349-51.
2. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):75-101.

Glutarik Asidüri Tip 1: Erken Bebeklik Dönemi Distoni Nedeni

Seher Sarı¹, Ömür Babayigit¹, Ceren Günbey¹, Kader Karlı Oğuz², Meral Topçu¹, Banu Anlar¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, Ankara, Türkiye

Çocukluk çağı metabolik hastalıkları hareket bozukluklarına ve nöbetlere yol açabilmekte, bu iki belirtinin klinik ayrımı zor olabilmektedir. Glutarik asidüri tip 1, glutaryl CoA enzim eksikliğinin neden olduğu, otozomal resesif, insidansı dünyada yaklaşık 1:110.000 olan bir bozukluktur.¹ Lizin, hidroksilizin ve triptofanın katabolizmalarında defekt sonucu glutaryl CoA ve dikarboksilik metabolitlerinin dokularda, özellikle beyinde bazal ganglionlarda birikimi sonucu nörolojik bulgular ortaya çıkar. Erken bebeklik döneminde çoğunlukla enfeksiyonlarla semptomatik hale gelirler: öncesinde sadece hafif hipotoni öyküsü olan bir bebekte enfeksiyonun tetiklediği akut metabolik kriz: ensefalopati, nöbet, hipotoni ve distoni ya da kore gibi hareket bozuklukları ile baş vurabilirler. Geç başlangıçlı grup ise baş ağrısı, baş dönmesi, epizodik ataksi, ince motor becerilerde azalma ve egzersiz sonrası yorgunluk gibi nonspesifik nörolojik bulgular verebilir. Hastaların %75'inde doğumda ya da kısa süre sonra makrosefali görülebilir.¹ Burada erken başlangıçlı, distoni belirtisi veren bir olgu sunulmaktadır.

Dört aylık kız hasta ateşli enfeksiyon sonrasında başlayan uykuya meyil, fokal-klonik nöbet ve tüm vücutta distonik kasılma ile başvurdu. Antenatal ultrasonlarında baş çevresi büyüklüğü öyküsü vardı, anne-baba ikinci derece kuzendi. Fizik muayenesinde baş çevresi; 42cm(90p), ensefalopatik, her iki üst ve alt ekstremitelerde distonik kasılmalar, hipotonik, baş kontrolü zayıf ve obje-işik takibi kısıtlıydı. EEG'de düşük amplitüdü, yavaş zemin ritmi, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral fronto-temporal hacim kaybı, operkülizasyonun gelişmemesine bağlı bilateral silviyan sulkuslarda genişleme, bazal ganglionlarda simetrik diffüzyon kısıtlanması ve sağ subdural koleksiyon, idrar organik asidlerinde glutarik asid atılımında artış ve tandem MSde serbest karnitinde düşüklük saptandı. Lizin ve triptofandan kısıtlı diyet, karnitin, riboflavin başlandı; antiepileptik tedavi ve distoniye yönelik klonezapam ile semptomlarında gerileme görüldü.

Klinik ve tetkik bulguları ile Glutarik asidüri tip 1 tanısı alan hastanın GCDH geninde c.1204 C>T;p.Arg402Trp homozigot mutasyonu saptanması ile tanı doğrulanmış oldu.

Sonuç olarak Hareket ve bozukluğu, nöbet olan bir hastada hipotoni ve özellikle baş büyüklüğü gibi işaretler tedavi edilebilir bir metabolik hastalığın erken tanısını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):75-101.

Ataksi, Dizartri, Distoni, Vertikal Bakış Paralizisi: Niemann Pick Tip C Hastalığı

Gülen Gül Mert¹, Duygu Güner Özcanıyüz¹, Özlem Hergüner¹, Faruk İncecik¹, Şakir Altunbaşak¹, Derya Bulut², Deniz Kor², Neslihan Önenli Mungan²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD, Adana, Türkiye

Niemann-Pick Tip C hastalığı (NP-C) otozomal resesif geçişli nöroviseral tutulum gösteren nadir bir lipid depo hastalığıdır. Yaklaşık olarak insidansı 1/100.000 olarak bildirilmiştir. Hastaların %95'inde NPC1 geninde (18q11), %5'inde ise NPC2 geninde (14q24.3) mutasyon gösterilmiştir. Kolesterolün hücre içi transportundaki bozukluk nedeniyle esterifiye olmamış kolesterol ve glikolipidlerin lizozomlarda birikmesi ile karakterizedir. Perinatal dönemden erişkin yaşa kadar değişik dönemlerde farklı klinik bulgular ortaya çıkabilir. Erişkin başlangıç nadir olmakla birlikte bilişsel ve serebellar fonksiyonlarda bozukluk, distoni, vertikal bakış paralizisi, jelastik katapleksi, myoklonus, psikiyatrik bozukluklar ve daha az sıklıkta epilepsi görüldüğü bildirilmiştir.

Biri 16 yaşında, diğeri 19 yaşında iki kız kardeş, tamamen sağlıklı iken 3 yıl önce fark edilen konuşma bozukluğu, dengesiz yürüme ve okul başarısında düşme şikayetleriyle çocuk psikiyatri polikliniğine başvurmuş ve dikkat eksikliği tanısıyla takibe alınmıştı. Ancak muayenelerinde dizartrisi, vertikal bakış paralizisi, ataksik yürüyüşü ve distonisi fark edilince bölümümüze yönlendirilmişlerdi. Serebellar testleri beceriksizdi. Dalak 2 cm palpable idi, hepatomegali yoktu. Spastik distonik yürüyüşleri olan hastalar destekle merdiven çıkabiliyordu. Son 1 yıldır idrar-gaita inkontinansları mevcuttu. Disfajileri yoktu. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. 16 yaşındaki hastanın klinik bulguları daha ağırdı. Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme'de serebellar atrofi mevcuttu. Yapılan genetik incelemede NPC1 geninde daha önce tanımlanmamış c.1883A>G (p.Tyr628Cys) ve c.2350G>C (p.Gly784Arg) birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Hastada görülen bu mutasyonlar "in silico" tahmin programlarından Mutation Taster ve SIFT'a göre patojenik olarak bildirilmiştir. Aile taraması gönderildi. Miglustat ve baklofen tedavisi başlandı.

Sonuç olarak; NP-C hastalığı nadir görülmekle birlikte klinik bulguları oldukça heterojendir. Nörodejeneratif değişiklikler hastalığın şiddeti ile doğrudan ilişkili olup sistemik semptomlardan bağımsızdır. Ataksi, distoni, vertikal bakış paralizisi, nedeni açıklanamayan splenomegali, katapleksi, bilişsel fonksiyonlarda gerileme, atipik psikiyatrik semptomları olan hastalarda NP-C hastalığı mutlaka düşünülmeli, ayırıcı tanıda Sandoff Hastalığı, Gaucher Hastalığı tip 3 ve asit sfingomiyelinaz eksikliği ile karakterize Niemann-Pick Hastalığı (NP-A ve NP-B) akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Vanier MT. Complex lipid trafficking in Niemann-Pick disease type C. J Inherit Metab Dis. 2015;38:187-99.
2. Abela L, Plecko B, Palla A, et al. Early co-occurrence of a neurologic/psychiatric disease pattern in Niemann-Pick type C disease: a retrospective Swiss cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9:176-85.
3. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:1-19.

Kolestaz ve Nörometabolik Hastalık: Niemann - Pick Tip-C

Abdurrahman Akgün¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Elazığ, Türkiye

Giriş ve Amaç: Niemann - Pick tip C (NP-C), nadir bir kalıtsal nörovisseral hastalıktır. NP-C'nin karakteristik nörolojik belirtileri arasında anormal sakkadik göz hareketleri veya vertikal supranükleer bakış felci, serebellar bulgular (ataksi, distoni, dismetri, dizartri ve disfaji) ve jelastik katapleksi bulunur. Burada, kolestatik karaciğer hastalığı ve nöromotor gelişim geriliği ile getirilen 14 aylık bir NP-C olgusu sunuldu.

Olgu: 2 aylıkken kolestaz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve pıhtılaşma bozukluğu tespit edilen ve destekleyici tedavilerle karaciğer fonksiyonları kendiliğinden düzelen ve 14 aylıkken gelişme geriliği ile başvuran hastanın fizik muayenesinde VA: 10.2 kg (25-50 P), Boy: 78 cm (25-50 P) ve BÇ:42 cm (<3 P), kot altında 1 cm ele gelen hepatomegali ve kot altında 5 cm ele gelen splenomegali saptanan hastanın, nörolojik muayenesinde destekle ayağa kalkabildiği, yürüyemediği ve konuşamadığı görüldü. Anne-babası 1.dereceden kuzen idi. Tetkiklerde AFP 149 IU/ml (↑), B12 337 pg/ml (↓), AST 68 U/l (↓) ve homosistein 29,1 µmol/l (↑) olarak bulundu. Diğer metabolik tarama tetkiklerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Kolestaz etiyolojisine yönelik yapılan moleküler genetik çalışmada NPC1 geninde c.2974G>T (p.G992W) homozigot mutasyon belirlenmesi üzerine çalışılan 7-ketokolesterol ve kolestantriol düzeyleri yüksek bulundu [sırasıyla 247 ng/ml (n: 10,1-73,7) ve 93,6 ng/ml (n: 4,4-29,8)]. NP-C tanısı konulan hastaya miglustat tedavisi başlanarak takibe alındı.

Sonuç: Erken infantil dönemde kolestatik karaciğer hastalığı belirti ve bulgularıyla getirilen olguların ayırıcı tanısında NP-C hastalığı da düşünülmelidir. Bu hastalar uzun dönemde gelişebilecek nörolojik bozukluklar yönünden yakın takibe alınmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):50.
2. Sitarska D, Ługowska A. Laboratory diagnosis of the Niemann-Pick type C disease: an inherited neurodegenerative disorder of cholesterol metabolism. Metab Brain Dis. 2019;34(5):1253-60.

Serebral Palsi ve Epilepsi Tanısı İle İzlenen Niemann Pick Tip C Olgusu

Peren Perk Yücel¹, Emine Pektaş², Hatice Mutlu Albayrak³

¹Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Niemann Pick Tip C (NPC) hastalığı otozomal resesif olarak kalıtılan, her 120000 canlı doğumda 1 görülen nöroviseral tutulum gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır. Daha sıklıkla NPC1 (%95) mutasyonuna rastlanırken, olguların %4'ünde NPC2, %1'lik bir kısmında da tanımlanamayan gen mutasyonlarına rastlanmaktadır. Hastalığa yol açan asıl mekanizma bozulan hücre içi lipid trafiği ve kolesterol esterifikasyonudur. Heterojen bir klinik göstermektedir.

Olgumuz altı yaşında uzun süre serebral palsi tanısıyla izlenmiş ve sonrasında NPC tanısı almıştır. Öncesinde herhangi sağlık sorunu olmadığı, son bir yıldır başta konuşma güçlüğü ve dil bozukluğu geliştiği sonrasında yürürken sık sık düştüğü, bir kez konvulziyon geçirdiği belirtilmektedir. Öyküsünde kendisinden bir yaş küçük kardeşinde de son altı aydır yürümede dengesizlik ve idrar kaçırma şikayetlerinin olduğu ve beyin MR incelemesinde periventriküler lökomalazi, T2A ve FLAIR sekanslarda bazal ganglionlarda belirgin asimetric sinyal değişiklikleri tespit edildiği öğrenildi. Fizik incelemesinde, vertikal supranukleer bakış kısıtlılığı, belirgin ataksik yürüyüş, hepatosplenomegali tespit edilen hastanın, serum biyokimyasal parametreleri, tam kan sayımı ve metabolik tarama testleri yapılarak ayırıcı tanıda yer alan metakromatik lökodistrofi ve Krabbe hastalığı dışlanmıştır. Hastanın genetik incelemesinde NPC1 geninde daha önce tanımlanmış c.2330C>T (p. T7771) (p.Thr777Ile) homozigot mutasyonu saptandı.

Visseral semptomlar NPC için en spesifik bulgu olup splenomegalinin en yaygın iç organ tutulumudur. Nörolojik muayenede serebellar bulgular yanı sıra, vertikal yukarı bakış kısıtlılığı, epileptik nöbetler ile karışabilen katapleksi (en erken 2 yaşta) tespit edilebilir. Sonuç olarak ilerleyici nörolojik semptomları olan ve serebral palsi benzeri klinik bulgular taşıyan vakalarda Niemann Pick Tip C hastalığı mutlaka akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Patterson MC, Hendriks CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab.* 2012;106:330-44.
2. Lloyd-Evans E, Platt FM. Lipids on trial: the search for the offending metabolite in Niemann-Pick type C disease. *Traffic.* 2010;11:419-28.
3. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriks CJ, Fahey M, Walterfang M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology.* 2012;78:1560-7.

Hareket Bozukluğu İle Başvuran Dihidropterin Redüktaz Eksikliği Olan 2 Kardeş Olgu Sunumu

Duygu Güner Özcanyüz¹, Serap Bilge¹, Deniz Kör², Faruk İncecik¹, Mihriban Özlem Hergüner¹, Neslihan Mungan²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD, Adana, Türkiye

Hiperfenilalaninlerin %1-3 arası fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzim kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizma bozukluğuna bağlı olur. Kofaktör eksikliğinde fenilalanin yükselirken, dopamin, noradrenalin ve serotonin azalır. BH4 metabolizma bozukluğu, dihidropterin redüktaz(DHPR), guanozin trifosfat siklohidrolaz enzim eksikliği, semiapterin redüktaz eksikliği, 6-piruvoyl-tetrahidrobiopterin sentaz eksikliği (PTPS), pterin-4 α -karbinolamin dehidrataz (PCD) enzim eksikliklerine bağlı ortaya çıkan bir nörotransmitter bozukluğudur. Hareket bozukluğu ön planda olan DHPR enzim eksikliği tanısı alan iki kız kardeş olgu sunuldu.

Doğum öyküsünde özellik olmayan 2 yaş, kız olgu, yenidoğan tarama testinde FKU şüphesiyle bakılan kan fenilalanin değerleri normal saptanmış. 4 aylıkken kasılmaları başlayan olgunun antiepileptiklerle kasılmaları durmamış. Anne baba arasında akrabalık olan ve 4 ölen kardeş öyküsü olan olgunun, ablasında atipik hareketleri, distonik kasılmaları nedeniyle L-dopa tedavi başlandığı, tedavi sonrası kasılmalarının geçtiği öğrenildi. Fizik muayenesinde hafif gelişme geriliği dışında özellik saptanmadı. Hiperfenilalanemi şüphesiyle bakılan fenilalanin düzeyi 4,4 mg/dl tirozin 0,65mg/dl saptandı. EEG, serebral MRG normal olarak saptandı. Hastada gelişen hareket bozukluğunun distoni olması, kan fenilalanin düzeyin yüksek olması nedeniyle olguda ön planda BH4 metabolizma bozukluğu düşünüldü. Distonisine yönelik L-dopa(2mg/kg), folinik asit (10mg/gün) tedavisi başlandı. Ablasından ve olguda yapılan genetik incelemede her iki vakada DHPR enzimi kodlayan QDPR geninde c.449A>G(p.Y150C) (p.Tyr150Cys) (homozigot) mutasyonu saptandı.

Global gelişim geriliği, mikrosefali, istemsiz hareketler, normal/anormal beyin MRG ve hafif fenilalanin yüksekliği olan olgularda nörotransmitter bozukluklarından şüphelenilmelidir. Pterin metabolizma bozuklukları içinde DHPR enzim eksikliği en ağır klinik bulgulara sahip olup DHPR aktivitesinin ölçümü ile tanı kesinleştirilir. Serebral MRG'da beyaz cevher değişiklikleri, bazal ganglion kalsifikasyonu görülebileceği gibi MRG tamamen normal saptanabilir. BH4 sentez ve yeniden sentez bozukluklarında fenilalanin yüksekliği yanında dopamin, serotonin, noradrenalin ve adrenalin sentezi de bozulur ve düzeyleri düşer. Semptomlar nörotransmitter eksiklikler sonucu oluşur. Tedavi BH4, fenilalanin kısıtlı diyet uygulanması ve nörotransmitter prekürsörleri ile monoamin oksidaz inhibitörlerini içerir. BH4 metabolizması bozukluğu, hareket bozukluklarının ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- 1.Köse M, Çoker M. Primer nörotransmitter metabolizma kusurları, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 2017;27(3):169-78.
2. Shintaku H. Disorders of Tetrahydrobiopterin Metabolism and their Treatment, Current Drug Metabolism. 2002;3:123-31.

Sepiapterin Reduktaz Eksikliği Dört Olgu Sunumu

Sevil Dorum¹, Cengiz Havalı², Arzu Ekici², Özlem Görükmez³, Orhan Görükmez³

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği, Bursa, Türkiye

²Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Bursa, Türkiye

Sepiapterin redüktaz eksikliği SPR genindeki otozomal resesif mutasyonların neden olduğu nadir bir Dopa-yanıtlı nörotransmitter bozukluğudur. Literatürde bu güne kadar sayılı hasta bildirilmiştir. Bu yazıda farklı fenotip ve genotipik özellikleri olan, sepiapterin redüktaz eksikliği tanısı alan 4 olgu sunulmuştur.

Olgu-1; 12-ay erkek hasta, 2 aylıktan itibaren gözlerini bir yere dikme, kasılma olması nedeniyle değerlendirildi. Distoni, okulojirik kriz, büyüme ve motor geriliği farkedildi.

Olgu-2; Olgu-1 in ablası, 8 yaş, serebral palsi tanısı ile izlenmekteydi, 5 aylıktan itibaren gözlerini bir yana dikme şikayetinin olduğu, baş tutma, oturma, yürümesinin hiç olmadığı öğrenilmişti. Her iki kardeşte BOS nörotransmitterlerinde homovalinik asit düzeyi, 5-hidroksiindolasetik asit, tetrahidrobiopterin düzeyleri düşük bulundu, SPR geninde p.Arg219*(c.655C>T) mutasyonu homozigot bulunarak tanıları desteklendi.

Olgu-3, 8 yaş erkek hasta, dengesiz yürüme, akrabalık ve kardeşte serebral palsi hikayesi olması sebebiyle değerlendirildi. Yürüme sonrası sürekli yorulmaları olduğu ve şikayetlerinin özellikle akşam saatlerinde arttığı öğrenildi. Metabolik testleri, EEG ve beyin MRI normaldi.

Olgu-4, olgu 3' ün ablası, 11 yaş kız hasta, serebral palsi tanısıyla takip edilmekteydi. On aylıktan itibaren gözlerini bir yana dikme şeklinde nöbetleri olduğu öğrenildi. Her ikisinin de WES analizinde SPR geninde daha önce tanımlanmamış bir delesyon (c.596-2_602delAGGTCCTCT) homozigot olarak tespit edildi. Her ikisinin de BOS nörotransmitterlerinde homovalinik asit düzeyi, 5-hidroksiindolasetik asit ve tetrahidrobiopterin düzeyleri düşük bulundu. Dört hastaya da L-Dopa ve 5- hidroksitriptofan tedavileri başlandı.

Distoni, okulojirik kriz, hipotoni varlığında sepiapterin redüktaz eksikliği akılda tutulmalı ve BOS nörotransmitter düzeyleri mutlaka değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol*. 2012;71:520-30.
2. Friedman J. Sepiapterin Reductase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2015.
3. Arrabal L, Teresa L, Sanchez-Alcudia R, et al. Genotype-phenotype correlations in sepiapterin reductase deficiency. A splicing defect accounts for a new phenotypic variant. *Neurogenetics*. 2011;12:183-91.

Nöronal Seroid Lipofuksinozis Tip 2 (CLN2): Beyin Ventrikül İçi Enzim Yerine Koyma Tedavisi (ERT)

Ömür Babayigit¹, Pınar Yavuz¹, Ceren Günbey¹, Rahşan Göçmen², Burçak Bilginer³, Göknur Haliloğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Pediatrik Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Radyoloji ABD, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, Ankara, Türkiye

Nöronal seroid lipofuksinozis tip 2 (CLN2) (OMIM 204500), lizozomal tripeptidil peptidaz 1 (TPP1) enzim eksikliği sonucu görülen nörodejeneratif bir depo hastalığıdır. CLN2 hastalığının klasik fenotipi, 2-4 yaş arasında başlangıç gösteren, en sık görülen formdur. Dil gelişiminde gecikme, yeni başlangıçlı nöbetler ve/veya ataksi sonrasında farklı hareket bozuklukları (miyoklonus, distoni, kore), ilerleyici demans ve görme kaybı klinik tabloya eklenir.

Bu sunumda, ilk olarak 2,5 yaşında iken dil gelişiminde hafif gerilik ve nöbet nedeniyle doktora başvuran, nöbet sıklığında artma ve kişisel-sosyal alan başta olmak üzere gelişim basamaklarında kayıp, dengesiz yürüme nedeniyle 5 yaşında moleküler olarak CLN2 tanısı alan ve 5 yaş 7 aylıkken Ommaya rezervuarı ve kateter aracılığı ile ERT başlanan bir hastanın klinik seyri, tanısal incelemeler, elektrofizyolojik ve görüntüleme bulguları tartışılacaktır. İzlem sırasında dengesizlik ve stereotipik kendine zarar verme davranışları izlenen hastanın tedavi öncesinde ve 8 doz tedavi sonrasında, Hamburg skalasına göre dizabilite skoru 3 olarak değerlendirilmiştir. Hastamızda tedavi altında izlem süresi kısadır.

Faz I ve II çalışmalarında tedavinin etkisi, yaşları 3-8 yaş arasında değişen 23 hastada, en az 96 haftalık izlem süresi sonunda yayınlanmış, tedavi alan grubun tarihsel kontrolle karşılaştırıldığında, motor-dil puanında düşüşün istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Yan etki profili nedeniyle tedaviye ara verilmesi gerekmemiştir. Tedavinin retinopati üzerine etkisi yoktur. CLN2 tedavisinde, presemptomatik ve/veya hastalığın erken başlangıç evrelerinde seçilmiş hastalarda, hastalığın doğal seyrini modifiye eden tedavinin onaylanmasıyla birlikte deneyim artmaktadır. Erken tanı ve farkındalık, genetik danışma ve prenatal tanı olanaklarının kullanılması açısından da önemlidir.

TABLO 1: Temel klinik ve genetik bulgular.

Hasta	Olgu-1	Olgu-2	Olgu-3	Olgu-4
Cinsiyet	E	K	E	K
Semptom başlama yaşı	2 ay	5 ay	1 yaş	1 ay
Tanı yaşı	2 yaş	10 yaş 6/12 ay	8 yaş	12 yaş 3/12 ay
Motor gerilik	+	+	+	+
Aksiyel hipotoni	+	+	-	+
Diurnal varyasyon	-	-	+	-
Distoni	+	+	-	+
Okulojirik kriz	+	-	-	-
Konuşma geriliği	+	+	-	+
SPR mutasyon	p.Arg219*(c.655C>T) homozigot	p.Arg219*(c.655C>T) homozigot	c. 596-2_602 delAGGTCCTCT homozigot	c. 596-2_602 delAGGTCCTCT homozigot
Tedavi	Carbidopa/L-dopa + Tript OH	Carbidopa/L-dopa + Tript OH	Carbidopa/L-dopa	Carbidopa/L-dopa

KAYNAKLAR

1. Fietz M, Al Sayed M, Burke D, et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016;119:160-7.
2. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1898-907.
3. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs.* 2019;33:315-25.

Ekstrapiramidal Fırtına

Habibe Koç Uçar¹, Berrak Bilginer Gürbüz², İlnur Tolunay³

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Adana, Türkiye

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Adana, Türkiye

Ekstrapiramidal sistem, hareketlerimizin kontrolünde sorumlu olan sistemlerin en karmaşık olanıdır. Subkortikal bölgede ve beyin sapında yerleşmiş bazal ganglionlar ile pedinküler nükleusların kendi aralarında ve kortikal motor alanlar ile oluşturdukları sinir ağlarından oluşur. Hareketlerin başlatılması ve planlanması, hareket hız ve büyüklüğünün ayarlanması, öğrenilmiş motor programların (yürüme, bisiklete binme gibi) otomatik olarak uygulanması, ardı sıra veya similtan hareketlerin uygulanması, kas tonusunun ayarlanması ve gövde stabilizasyonu basal ganglionların motor işlevleridir. Bu sistem içinde yer alan nörotransmitter ve nöromodülatörler; GABA-inhibitör, Glutamat-eksitator, Dopamin; D1 reseptörler-eksitator, D2 reseptörler-inhibitör olarak rol oynar. Ekstrapiramidal hareketlerin (distoni, korea, atetoid, ballismus) fırtınası, değişen sebepler ile ortaya çıkabilir. Özellikle distonik fırtına, hayatı tehdit eden hareket bozuklukları acillerindedir. Ekstrapiramidal hareketler saat, gün ve haftalar içerisinde ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanıda otoimmün, nörometabolik, enfeksiyöz, toksin-ilaçlar ve nörotransmitter defektleri sayılabilir.

Akraba olan aileden doğan 18 aylık erkek hasta, öncesinde tamamen sağlıklı, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası görmede azalma, giderek kazanılan motor yetilerin kaybı ve durdurulamayan korea, atetoz, distoni ve ballismus tarzında ekstrapiramidal hareketlerin statusu: ekstrapiramidal fırtına ile yoğun bakıma kabul edildi. Etiyolojiye yönelik bakılan BOS incelemesi ve viral panel normaldi. Başlangıç MRG incelemesinde özellik yoktu. Etiyolojiye yönelik bakılan kan limbik ensefalit paneli negatif olarak sonuçlandı, teknik sebepler ile BOS limbik panel bakılmadı. GLUT1 açısından bakılan BOS/Kan glukoz oranı normaldi. Nöroakantozis açısından bakılan periferik yayma normal saptandı. Semptomatik olarak ekstrapiramidal bulgularına yönelik almakta olduğu tedavilere ve otoimmün ensefalit açısından başlanan plazmaferez, pulse steroid ve IVIG tedavisine rağmen ekstrapiramidal fırtınanın devam etmesi nedeniyle olası nörotransmitter defektlerini dışlamak için BOS nörotransmitter düzeylerine bakıldı ve BOS'ta normal bioprotein düzeylerine karşılık artmış neopiterin konsantrasyonu saptandı. Bu sonucun birincil nörotransmitter bozukluğuna işaret etmemekle birlikte, immün sistem ilişkili bir enfeksiyon veya otoimmün hastalıklar gibi aktif bir hücresel immün reaksiyonu olan herhangi bir durumdan kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Giderek artan görmede azalma şikâyeti olan hastanın bir ay sonraki beyin MRG'sinde kortikal sulkuslar ve eksternal subaraknoidal mesafeler hastanın yaşına göre belirgin atrofik görünümde olup, ventriküler sistem genişliği artmış (santral atrofi) olarak izlendi. Klinik öykü ve MRG de hızla gelişen atrofi nedeni ile NCL (nöronal seoid lipofuksinozis) kanda bakılan CLN paneli normal sonuçlandı. Paraneoplastik sebepleri dışlamak için bakılan tümör markerları negatif idi. Prolaktin ve NSE düzeyleri hafif yüksek, FA normal saptanan hastanın takiplerinde prolaktin ve NSE düzeyleri normale geldi. BOS antikor düzeyleri bakılmamış olduğu için muhtemel OIE tanı kriterlerini taşıyan bu olgumuza erken dönemde pulse + uzun süreli steroid + tekrarlanan IVIG ve plazmaferez tedavisi uygulandı, üç ay içinde belirgin klinik iyileşme sağlanırken dört ay içinde tamamen normale geldi.

Biz burada akraba olan aileden doğan öncesinde tamamen sağlıklı, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası görmede azalma, motor yetilerin kaybı ve ekstrapiramidal fırtına ile başvuran, tedavide plazmaferez, pulse steroid-oral steroid, IVIG, diazepam, haloperidol, triheksifenidil, baklofen, pimozide, gabapentin, karbamazepin, kloralhidrat, asetazolamid, levodopa ve midazolam infüzyonu uygulanan ve pallidotomi düşünülen 18 aylık bir olgunun ayırıcı tanıları, tedavi protokolleri ve prognozu açısından tartışıyoruz. Kazanılmış hareket bozuklukları ayırıcı tanısında; enfeksiyöz nedenler, postenfeksiyöz/otoimmün nedenler [NMDA reseptör ilişkili, GABA ilişkili], inme ve diğer yer kaplayan lezyonlar, toksik/iatrojenik nedenler, metabolik nedenler [dopa yarıtlı distoni, pterin defektleri, serebral kreatin eksikliği, serebral folat eksikliği, D2 ve L2 hidroksiglutarik asidüri, Glutarik asidüri tip1 vb.], mitokondriyal [Leigh, POLG-1, PK eksikliği], genetik, monoamin nörotransmitter bozuklukları [tetrahidropterin sentetaz eksikliği, dihidropterin redüktaz eksikliği, Dopamin transporter eksikliği] ve striatal hastalıklar sayılabilir. Hayatı tehdit edebilecek bu hareket bozukluğu acili konusunda ayırıcı tanılar eşliğinde farkındalık oluşturmayı amaçlıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG. [A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis]. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404.
2. Lancaster E. [The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis]. *J Clin Neurol* 2016;12:1-13.
3. Qiu X, Zhang H, Li D. [Analysis of Clinical Characteristics and Poor Prognostic Predictors in Patients With an Initial Diagnosis of Autoimmune Encephalitis]. *Front Immunol.* 2019;10:1286.
4. Dale RC, Brilot F, Fagan E, Earl J. [Cerebrospinal fluid neopterin in paediatric neurology: a marker of active central nervous system inflammation]. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(4):317-23.

Hareket Bozukluğu ile Seyreden Metabolik Hastalıklarda Tedavinin Yararı: Vaka Sunumu

Berrak Bilginer Gürbüz¹

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye

Kalıtıl metabolik hastalıklar (KMH), amino asitlerin, karbonhidratların ve yağ asitlerinin metabolizmasında yer alan enzim defektlerinden veya mitokondriyal/lizozomal fonksiyon bozukluklarından köken alır.¹ Klinikte, gelişim basamaklarında duraklama/gerilemeye ek olarak, hipotoni, piramidal bulgular, nöbetler ve hareket bozuklukları sıklıkla görülür. Tedavi edilebilir KMH'ın erken tanısı hastalıkların progresyonunu ve geri dönüşsüz olabilen merkezi sinir sistemi hasarını önleyebilir, hatta bazı vakalarda nörolojik fonksiyon bozukluğu iyileştirebilir.² Burada polikliniğimize başvurudan sekiz ay öncesine kadar gelişim basamakları yaşlarıyla uyumlu olan, nöbet sonrasında yürümesi dengesizleşen, konuşması bozulan ve klinik olarak homosistinüri tanısı olarak diyet-betain-hidroksikobalamin-folik asit-ridoksin tedavileri ile dramatik iyileşme gösteren bir hastadan bahsedilecektir.³

Yedi yaş dört aylık kız hasta, nöbet geçirme sonrasında bağımsız yürüyememe ve konuşmanın bozulması şikâyeti ile yönlendirildi. Hastanın fizik incelemesinde açık ten, mavi göz, malar kızarıklık, kalbinde sistolik üfürüm olup, nörolojik muayenesinde ağız kenarında myoklonik atımlar ve distoni mevcuttu. Destekle ataksik yürüyebilen olgunun kranial MRG'sinde iki taraflı periventriküler bölgeleri ve subkortikal beyaz cevher alanları T2 ve FLAİR incelemelerde hiperintens izlenmiş olup, diffüzyon MRG'si normaldi. Etiyolojiye yönelik istenen tetkiklerinde amonyak 89 µg/dl (27-90), homosistein 118 mmol/l (5-15), metionin 4 umol/l (7-47), tandem MS ve idrar organik asit analizi normaldi. Metilkobalamin ya da metilentetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliğine bağlı homosistinüri olabileceği düşünülerek genetik analiz istendi. Diyet, betain, hidroksikobalamin, folinik asit ve pridoksin tedavileri ile altı ay içerisinde myoklonik atımlarında, distonisinde ve ataksik yürüyüşünde düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak, hareket bozuklukları ile seyreden metabolik hastalıkların tanısının konulması ve tedavi edilebilir olanların erken dönemde tedavilerinin başlanması, hastalığın seyri ve progresyonuna olumlu yönde katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ebrahimi-Fakhari D, Van Kamebeek C, Munchau A. Movement Disorders in Treatable Inborn Errors of Metabolism. *Mov Disord.* 2019;34(5):598-613.
2. Jinnah HA, Albanese A, Bhatia KP, Cardoso F, Da Prat G, de Koning TJ, et al. Treatable inherited rare movement disorders. *Mov Disord.* 2018;33(1):21-35.
3. Kumar T, Sharma GS, Singh LR. Homocystinuria: Therapeutic approach. *Clin Chim Acta.* 2016;458:55-62.

Uyku İle İlişkili Ritmik Hareket Bozukluğu: İki Olgu Sunumu

Ceren Günbey¹, Miraç Yıldırım^{1*}, Dilek Yalnızoğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

^{1*}(halen) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

Uyku sırasında tekrarlayıcı, stereotipik ve ritmik motor hareketler, uyku ile ilişkili ritmik hareket bozuklukları başlığı altında incelenir. Tipik olarak çocukluk çağında ve erkek cinsiyette sık görülür. En sık vücut sallama, vücut yuvarlama, baş vurma, baş yuvarlama ve bacak vurma şeklinde olur.

Olgu 1- Dört yaşında erkek hasta, son bir yıldır, gündüz ve gece uykusunda tekrarlayan, burun kanamasına da yol açan baş vurma hareketi nedeni ile hastanemize başvurdu. Fizik ve nörolojik muayenesi normaldi. Rutin elektroensefalografisi (EEG) ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri yaşı için normal sınırlardaydı. Video-EEG çekiminde, gecede 3-4 kez tekrarlayan ve 5-10 dakika süren baş vurma atakları kaydedildi, bu ataklar için klonazepam başlandı. Tedavinin ilk üç ayında fayda gördü, izleminde ataklar aynı şiddette devam etti.

Olgu 2- Altı yaşında erkek hasta, ateşli viral üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında uykudan uyanma, boş bakma atakları olması nedeni ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde neonatal nöbet öyküsü vardı, antiepileptik ilaçları 13 aylıkken kesilmişti. Fizik muayenesi ve nörolojik muayenesi normaldi. Daha önce baş ağrısına yönelik yapılan rutin EEG'sinde sol parietal keskin tranzi-entler, MRG'sinde sol temporoparietal kortikal sekel lezyon saptanan hastanın video-EEG çekiminde gece uykusunda tekrarlayan ritmik sallanma atakları yakalandı. Yaralanma öyküsü olmadığı için ilaç başlanmadı.

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu, çocukluk çağının selim seyirli uyku bozukluklarından biridir; ancak ailenin hayat kalitesini olumsuz etkiler; yaralanma ile sonuçlanabilir. Bu ritmik hareketler, ekstrapramidal sistemin etkilenmesine bağlı hareket bozukluklarından farklı bir patofizyoloji ile ortaya çıkar ve sadece uykuda görülür. Ayırıcı tanıda hareket bozuklukları ve nokturnal epileptik nöbetler akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sleep-related movement disorders. Merlino G, Gigli GL. *Neurol Sci.* 2012;33(3):491-513.
2. Atypical headbanging presentation of idiopathic sleep related rhythmic movement disorder: three cases with video-polysomnographic documentation. Yeh SB, Schenck CH. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(4):403-11.
3. Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies. Menghi V, Bisulli F, Tinuper P, Nobili L. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:317-26.

Çocukluk Çağı Başlangıçlı Otozomal Resesif Ataksiler

Hatice Mutlu-Albayrak¹, Emre Kırat², Gürkan Gürbüz³, Emine Pektaş⁴

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, Gaziantep, Türkiye

²Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD, Gaziantep, Türkiye

⁴Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Gaziantep, Türkiye

Otozomal resesif ataksiler (ORA), serebellum, spinoserebellar yol ve/veya omuriliğin duyuşal yollarını etkileyen heterojen bir kalıtsal nöro dejeneratif bozukluk grubudur. Son yıllarda, yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile geleneksel Sanger dizilemeye eşdeğer bir maliyetle çok sayıda genin dizilenmesinde görülmemiş bir artış sağlanmıştır. Bununla beraber NGS'in, ORA'ya neden olan yeni genlerin veya ORA'ya neden olan bilinen genlerin yeni fenotiplerinin tanımlanmasına büyük katkısı olmuştur.

Bu çalışma, Güneydoğu Anadolu bölgesindeki çocukluk çağı başlangıçlı ORA'ların moleküler sınıflandırması ve fenotipik korelasyonunu sağlamayı amaçlamıştır.

Yöntem: Çalışmaya 2015-2018 yılları arasında herediter ataksi paneli (ABCB7, COQ8A, APTX, ATM, C12ORF65, POLG, SACS, SETX, SLC2A10, SLC52A2, SLC52A3, TACO1, and TTC19) kullanılarak NGS method ile analiz edilen 41 farklı aileden 67 çocuk (0-18 yaş arası primer olarak ilerleyici ataksi şikayeti olan, OR kalıtım paterni gösteren, çocukluk çağında başlayan, serebellar disfonksiyonu gösterir nörolojik muayene bulgusu ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) serebellar atrofi belirtisi olan hastalar) dahil edildi. Aminoasidopatiler, organik asidemiler, lizozomal depo hastalıkları gibi bilinen metabolik hastalığı olan ve ikincil veya geç bir özellik olarak ataksinin eşlik ettiği, karmaşık fenotipli hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kırkbir ailenin 35'inde (%85.36) 18 farklı, ORA-ilişkili patojenik variant saptanırken, bunlardan 13'ü önceden bildirilmemiş variant olarak belirlendi. Bu ailelerin 24 (%68.57)'ünde ATM (ataksi-telenjipektazi (AT)), geri kalanında sırasıyla SACS (Charlevoix-Saguenay tip spastik ataksi), COQ8A (primer koenzim Q10 defekti), APTX (ataxia-oculomotor apraxia sendrom) ve TTC19 geninde (mitokondriyal complex III defekti, nükleer tip 2) hastalık yapıcı varyant tespit edildi.

c.3576G>A (p.K11192), 3 yaş sonrası başlangıçlı hafif AT fenotipi (oküler telenjipektazinin eşlik etmeyebildiği) ile ilişkili en yaygın homozigot patojenik ATM varyantıydı. SACS geninde varyant tespit edilen hastalar, 3 yaş öncesi başlangıçlı progresif ataksi, periferik nöropati ve gelişimsel gerilik gösteriyordu. COQ8A geninde homozigot c.1396delG (p.Glu466fs) patojenik varyantı olan hastaların yavaş ilerleyen ataksisi ve zihinsel yetersizlikleri vardı. Juvenil-başlangıçlı ataksi şikayeti olan hastalarda homozigot APTX c.689T>G (p.V230G) patojenik varyantı saptandı. 3 yaş sonrası başlangıçlı progresif ataksiye eşlik eden kronik aksiyon nöropati, tremor ve zihinsel yetersizlik ise TTC19 c.778_779delTA homozigot varyantı tespit edilen hastaların bulgularıydı. Elde edilen veriler, kurulan genotip-fenotip korelasyonu ve nihayetinde oluşturulan algoritma güneydoğu bölgesindeki ORA'ların hızlı tanı ve takibinde klinisyenlere ileri genetik analiz talep etmeden önce ilk adım moleküler teşhis yaklaşımı için bir rehber olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Herediter ataksi; yeni nesil dizileme; serebellum

KAYNAKLAR

1. Beaudin M, Matilla-Dueñas A, Soong BW, Pedrosa JL, Barsottini OG, Mitoma H, et al. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *Cerebellum*. 2019;18(6):1098-125.
2. Arslan EA, Öncel İ, Ceylan AC, Topçu M, Topaloğlu H. Genetic and phenotypic features of patients with childhood ataxias diagnosed by next-generation sequencing gene panel. *Brain and Development*. 2020;42(1):6-18.
3. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics*. 2010;11(1):1-12.

Kore Nedeniyle Çocuk Nöroloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi, Karbamazepin Tedavisi Etkinliği

Emine Tekin¹

¹Giresun Üniversitesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Giresun, Türkiye

Kore ekstremitelerde yer değiştiren, ritmik olmayan, istemsiz, hızlı, gelişigüzel hareketlerdir. Genetik, metabolik hastalıklar, yapısal basal ganglia lezyonları, enfeksiyöz, otoimmün durumlar, ilaçlar, toksinler koreye sebep olabilir. En sık görülen Sydenham koreidir. Tedavide dopamin antagonistleri, antiepileptik ilaçlar sıklıkla kullanılır, dirençli vakalarda derin beyin stimülasyonu ve immün modülatör tedaviler kullanılabilir.¹

Van EAH Çocuk Nöroloji polikliniğinde Ağustos 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında kore nedeniyle karbamazepin (CBZ) başlanan hastalarımızın sonuçlarını geriye dönük olarak inceledik. Yaşları 8 -17(ort. 12,7) arasında değişen 23 hasta (18 K,5 E), istemsiz hareketler, konuşmada bozulma şikayetleriyle başvurdu. Bir hasta yürüyemeyecek durumdaydı, kore 14'ünde hafif, 8'inde şiddetliydi. Sekiz hastada jeneralize , diğerlerinde (9 sağ, 6 sol) tek taraflı tutulum vardı. EEG'si çekilen 3 hastanın EEG'leri normaldi. MRG yapılan 20 hastada basal ganglia lezyonu yoktu. EKO'larında mitral yetmezlik, 13 hastada ek olarak aort yetmezliği saptandı. Sydenham koresi tanısı koyuldu. ASO 76-3540 IU, sedimentasyon 3-65mm/s değerleri arasındaydı. 1 hasta hariç ANA, antids DNA ve RF negatif bulundu. Tüm hastalarımıza CBZ başlandı (5 mg/kg ile başlanıp 10-15 mg/kg). Bir hastaya valproik asit (VPA), 3 hastaya haloperidol başlanmıştı devam edildi. Haloperidol kullanan hasta yan etkilerden (ellerde kısılma, başdönmesi gibi) şikayet ettiği için CBZ'e geçildi. CBZ kullanan hastanın birinde döküntü olduğu için haloperidole geçildi. Toplam 11 hasta net tedavi yanıtı (koreiform hareketlerin sonlanması) gününü bildirebilmiştir. Bu süre 10-45 gün arasında değişmekteydi. İlaç tedavisine 1,5-4 ay süreyle devam edildi. Hastaların takibindeki sıkıntılar nedeniyle veri kaybı olmuş olsa bile CBZ tedavisine 2-3 hafta içinde belirgin yanıt alındığı görüldü.

Sydenham koresi tedavisine yönelik prospektif çalışmalara bakacak olursak Genel ve ark 15'i kız, 9'u erkek 24 hastanın 17'sine CBZ 15 mg/kg 2-10 ay, 7'sine VPA 20-25 mg/kg 1,5-9 ay vermişler, tedavi yanıtında anlamlı bir fark görmemişler; Pena ve ark 10'u kız 8'i erkek 18 hastayı 6'şar kişilik 3 gruba bölmüşler, CBZ 15-20 mg/kg, VPA 20 mg/kg ve haloperidol 3 mg/gün doz ile 1 hafta tedavi etmişler, VPA alanların tümünde iyileşme olurken CBZ alan grupta bir kişide iyileşme olmamış, haloperidol ile sadece 3 kişide iyileşme ve yan etkiler görülmüş, bu nedenle VPA'yı daha etkin bulmuşlar.^{2,3} Bizde kendi grubumuzda haloperidol başlanan hastaların yanıtlarının CBZ kadar iyi olmadığını görüp bir hastamızda CBZ'e geçiş yaptık.

Yanıtlarımızın iyi olması, kısa sürede iyileşme görülmesi ve yan etki oluşmaması nedeniyle CBZ'nin korenin semptomatik tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz S, Mink JW Treatment of Chorea in Childhood.Pediatr Neurol. 2020;102:10-192.
2. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. Brain Dev. 2002;24(2):73-6.
3. Peña J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(2-B):374-7.

Kalıtısal Metabolik Hastalıklarda Antioksidan Yanıt ve Otofaji İlişkisi

Neşe Vardar Acar¹, Ali Dursun¹, İncilay Lay², R. Köksal Özgül¹

¹Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ABD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Ankara, Türkiye

Hücrel redoks homeostazının ana düzenleyicisi olan Nrf2 (nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2), antioksidan savunmasında yer alan proteinlerin ekspresyonunun indüklenmesinde kilit rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Redoks regülasyonunun yanı sıra; protein homeostazi, ubikuitin sistemi, otofaji, DNA onarımı, karbonhidrat ve lipid metabolizması, NADPH üretimi ve mitokondriyal fonksiyon dahil, çok sayıda hücrel süreçte yer alan 250'den fazla genin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Nrf2'nin hücre içerisindeki regülasyonu kanonik ve nonkanonik yol ile gerçekleşmektedir. Çok domainli ve çok fonksiyonlu bir protein olan p62/SQSTM1, Nrf2 regülasyonunun nonkanonik mekanizmalarındandır; otofaji yolağı ve Nrf2 aktivasyonu ile hücreleri stresten korur. Yüksek oksidatif stres seviyelerinin varlığı ise, sekonder mitokondriyal disfonksiyona ve hücrel bileşenlerdeki oksidatif hasara neden olarak hücre ölüm yollarının aktivasyonuna neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, kalıtsal metabolik hastalıklarda (KMH'larda) oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Yapılan çalışmada KMH'lar ile Nrf2/Keap1/p62 yolağı aracılığıyla oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji ilişkisi, toplam 6 sağlıklı birey ve 45 hastada (metilmalonik asidemi (MMA)-8, propiyonik asidemi (PA)-6, izovalerik asidemi (İVA)-7, mitokondriyal hastalıklar(MİT)-13, mukopolisakkaridoz IV (MPS IV)-11) incelenmiştir. TAS (Total Antioksidan Seviye)/TOS (Total Oksidan Seviye) analizleri; hücre içi ATP, ROS ve mitokondri membran potansiyelinin (MMP) ölçümü ve hücre görüntüleme; gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ve Western Blot analizleri olmak üzere periferik kan kullanılarak 6 farklı deney planının oluşturulmasıyla KMH'lar ile oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji ilişkisi araştırılmıştır.

TAS/TOS analizleri sonucunda sağlıklı gruba kıyasla KMH grupları arasında farklılık saptanmıştır. Hücre içi ATP ve ROS ölçüm analizleri sağlıklı grup ile KMH'lar arasında farklılık olduğunu göstermekle birlikte, MMP ölçüm analizi sonuçları arasında da farklılık olduğu saptanmıştır. Hücre görüntüleme deneyleri, KMH gruplarında yer alan her bir hasta bireyin ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Oksidatif stres, antioksidan enzimler ve otofaji ilişkili genlerin (Nrf2, Keap1, p62, HMOX1, NQO1, SOD1, mTOR, Beclin-1 ve LC3B) ve proteinlerin (Keap1, p62, Beclin-1 ve LC3B) analizleri, otofaji ve stres yollarında sağlıklı grup ile KMH grupları arasında önemli farklılıklar bulunduğunu göstermektedir.

MMA ve İVA gruplarında yapılan hücre ve ekspresyon analizleri oksidatif stres yönünde artış olduğunu göstermektedir. PA, kısmi olarak MPS IV ve MİT gruplarında ise kararlı ROS seviyesinden daha düşük değerler hücre ve ekspresyon analizleriyle gösterilmiştir. Nrf2/Keap1 yolağının aktivasyonu/inhibisyonu, hücrelerin artan ya da azalan stres cevabı ilişkilidir. Hücre içi ATP düzeyleri, stres durumuna uyumlu artış ve azalışlar göstermektedir. KMH gruplarında MMP seviyelerinde anlamlı olduğu düşünülen artış ve azalışlarla karşılaşılmaması sebebiyle, şiddetli mitokondriyal disfonksiyonun izlenmediği sonucuna varılmıştır. Otofaji yolağının, tüm KMH gruplarında anlamlı olarak yüksekliği gösterilmekle birlikte, MİT ve MPS gruplarındaki p62 artışı bozulan otofajik yolağın varlığını düşündürmektedir. İlaveten mTOR geni ekspresyon seviyelerinde saptanamayan anlamlı yükseklik veya düşüklük, otofaji yolağının mTOR bağımsız yolak ile aktivasyonunu düşündürmektedir. Bu çalışmada gerçekleştirdiğimiz mRNA ve protein ekspresyon analizleri, otofaji ve oksidatif stres ilişkili genlerin transkripsiyonel ve translasyonel düzenlenmesi ile mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri arasında değişiklik görülebileceğini doğrular niteliktedir. Elde edilen veriler, KMH'ların Nrf2/Keap1/p62 yolağı aracılığıyla hücrel stres ve otofaji yolağı ile ilişkili olduğunu, hücrel seviyede mitokondriyal disfonksiyonun önemli ölçüde gerçekleşmediğini göstermektedir.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.(Proje No: THD-2019-17639)

KAYNAKLAR

1. Dodson M, De La Vega MR, Cholanians AB, Schmidlin CJ, Chapman E, Zhang DD. Modulating NRF2 in disease: timing is everything, Annual review of pharmacology toxicology. 2019;59:555-75.
2. Sánchez-Martín P, Komatsu M. p62/SQSTM1-steering the cell through health and disease, Journal of Cell Science. 2018;131:jcs222836.
3. J. Lee, S. Giordano, J. Zhang, Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling, Biochemical Journal. 2012;441:523-40.