

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi

CMAK



CMAK 2025

Sözel Bildiri Kitapçığı

**“Vitamin ve Kofaktör Metabolizması
Bozuklukları Sempozyumu”**

Biyokimyasal Genetik Derneği



www.cmak.org.tr

**17- 18 Ekim 2025
The Green Park Hotel, Ankara**

SÖZEL BİLDİRİ SUNUM PROGRAMI

17 Ekim 2025 / 13.30-14.15
Prof.Dr. Bayhan Tüysüz

İSİM	SIRASI	KONU	KURUM
Elif Perihan Öncel	1	Tedaviden taniya: ALDH7A1 geni ilişkili piridoksin bağımlı epilepsi olgusu.	ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
Emine Genç	2	Pridoksin Bağımlı Epilepside Tedavi Hedefinde Nöbet Kontrolü Yeterli midir?	ZEYNEP KAMİL E.A.H.
Esra Sayar	3	Pridoksin bağımlı epilepsi olgu sunumu	ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
Zeynep Aylin Kurt	4	Klasik Homosistinüri ve Kobalamin Metabolizma Bozukluklarının Klinik ve Biyokimyasal Ayırıcı Tanısı: 17 Olgunun Değerlendirilmesi	ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
Kutlay Gür	5	Molibden kofaktör eksikliği Tip B: Olgu sunumu	CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

17 Ekim 2025 / 17.15-18.00
Doç.Dr. Asbürçe Olgaç

Aliye Gülbahçe	1	Organik Asidemi Taklitçisi: Imerslund-Gräsbeck sendromu	KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
Ayşen Koçyiğit	2	Kronik Böbrek Yetmezliği ve Hemofagositik Sendrom ile Takip Edilirken Geç Tanı Alan Bir Kobalamin C (cblC) Defekti Olgusu	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Ayşe Şenol Ersak	3	Transkobalamin 2 eksikliği	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kutlay Gür	4	Primer koenzim Q10 eksikliği tip 7: Olgu sunumu	CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
Duygu Uzun Dinçtürk	5	Steroide Dirençli Nefrotik Sendromda İki Nadir Genetik Neden: PDSS2 ve ADCK4 Mutasyonları	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Merve Bilen	6	PLA2G6 ilişkili Nörodejenerasyon (PLAN): Bir Olgu Sunumu	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

18 Ekim 2025 / 13.30-14.15
Doç.Dr. Özlem Ünal

Sabire Gökalp	1	Bir Pediatrik Hastada Akalazya, Mikrosefali ve Miyozit: Nadir Bir Nörometabolik Hastalık Sunumu	ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
Kismet Çıki	2	Diyabet, İşitme Kaybı ve Anemi Triadı	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Merve Yoldaş Çelik	3	Tiamin Taşıyıcı-1 Eksikliği Tanısı Alan Pediatrik Olgu Sunumu	ADANA ŞEHİR HASTANESİ
Ayşe Şenol Ersak	4	Tiamin Metabolizması Disfonksiyon Sendromu Tip 2: Olgu Sunumu	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Harun Yıldız	5	Erken Dönem Dirençli Nöbetlerde Düşünülmeli Gereken Bir Hastalık: Biotin-Tiyamin Yanıtlı Bazal Ganglia Hastalığı Olgusu	ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
Buşe Tıraş	6	Nadir Bir Mikrosefali Nedeni: Tiamin Pirofosfat Taşıyıcı Eksikliği	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

18 Ekim 2025 / 17.45-18.45
Prof.Dr. Mustafa Kılıç

Ayça Burcu Kahraman	1	Hipervalinemi ve Hiperizolösinemi ile Seyreden Branched-Chain Amino Acid Transaminase 2 (BCAT2) Eksikliği: Olgu Sunumu	KONYA ŞEHİR HASTANESİ
Elif Güler	2	Nadir bir olgu: Biotinidaz eksikliği ile birlikte MYO15A ve DCX gen mutasyonları saptanan, işitme kaybı ve dirençli epilepsi bulguları olan hasta	ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
Selen Has Özhan	3	Yenidoğan taramasıyla saptanan biyotinidaz eksikliğinde ikincil genetik tanı (CNOT3-IDDSADF)	GÜLHANE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
Sevgi Doğan	4	Konjenital Methemoglobinemi Tanılı Olgu Sunumu	ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
Gizem Gökçe Altaş	5	Çinko yüksekliğinin eşlik ettiği bir lizinürik protein intoleransı olgusu	ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
Suzan İcil	6	Akrodermatitis Enteropatika Tanılı Vaka Sunumu	ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

1- Tedaviden tanıya: *ALDH7A1* geni ilişkili piridoksin bağımlı epilepsi olgusu.

Elif Perihan Öncel¹, Abdülkerim Kolkıran², Halil Tuna Akar³

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

³Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Giriş:

ALDH7A1 mutasyonuna bağlı piridoksin bağımlı epilepsi (PDE-*ALDH7A1*), nadir görülen otozomal resesif geçişli gelişimsel epileptik ensefalopatidir. Antiquitin eksikliği, lizinin katabolizmasını bozarak α -aminoadipik semialdehit (α -AASA) ve Δ^1 -piperidein-6-karboksilat (P6C) birikimine yol açar. P6C, piridoksal-5'-fosfatı (PLP) inaktive ederek fonksiyonel B6 eksikliği oluşturur. Hastalar yenidoğan döneminde refrakter nöbetlerle (miyoklonik, tonik veya jeneralize tonik-klonik) başvurur; EEG'de burst-suppression paterni görülebilir. Gecikmiş başlangıçlı veya kısmen nöbet ilaçlarına yanıtı olgular da tanımlanmaktadır. Tanıda iki allelik patojenik *ALDH7A1* varyantının genetik olarak doğrulanması esastır; α -AASA, P6C ve pipetik asit biyobelirteçleri tanıyı destekler.

Bulgular:

3 yaş kız hasta nöbet geçirme nedeniyle başvurdu. 27 yaşındaki anneden 36.GH'da 2345 gr doğan, doğumdan 1 hafta sonra nöbetleri başlayan hastanın postnatal 6.gününde biotinidaz aktivitesi 5.2 olarak saptandığı, bioak başlandığı, 1. ayında yapılan beyin MRG'de frontal ve parietal loblarda akut-subakut enfarkt alanları ile uyumlu diffüzyon kısıtlaması, sağ koroid pleksus ve lateral ventriküllerde hemoraji ile sağ transvers-sigmoid sinüslerde ven trombozu saptandığı, MTHFR geninde homozigot mutasyon saptandığı öğrenildi. Status epileptikus nedeniyle fenobarbital ve levetirasetam başlanan hastanın EEG'de, sol hemisfer frontosentrot temporal bölgede, sık aralıklarla keskin, keskin yavaş, diken yavaş dalga aktiviteleri izlendiği, takiplerde tedavisine B6 eklendiği öğrenildi. Kliniğimize başvurusu öncesi B6 vitamini tedavisini bıraktığı ve nöbetlerinin sıklaştığı öğrenilen hastadan B6 bağımlı epilepsiler açısından *ALDH7A1* mutasyonu gönderildi. *ALDH7A1* geninde NM_001182 c.1427C>G p.(Ser476*) homozigot mutasyon saptandı. Hastanın tekrar nöbeti izlenmedi. Kontrol EEG'lerinde düzelme izlenen hastanın nöbet ilaçlarının kademeli kesimi planlandı. Konuşma geriliği için özel eğitime yönlendirildi. Hastamız 2 yıldır nöbetsiz izlenmektedir.

Sonuç:

Standart tedavi yaşam boyu farmakolojik dozlarda piridoksin (15–30 mg/kg/gün) olup, yüksek dozlarda nöropati açısından izlem gerekir. PDE-*ALDH7A1*'in erken tanınması ve hedefe yönelik tedavinin zamanında başlanması nöbet kontrolünü belirgin şekilde iyileştirir; ancak nörogelişimsel sonuçlar değişken olabilir. 2-OPP ile yenidoğan taramasının yaygınlaştırılması ve kapsamlı tedavi protokollerinin uygulanması uzun dönem morbiditeyi azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: *ALDH7A1*, piridoksin bağımlı epilepsi, 2-OPP, yenidoğan taraması, B6.

2- Pridoksin Bağımlı Epilepside Tedavi Hedefinde Nöbet Kontrolü Yeterli midir?

Emine Genç¹, Halime Büşra Bağlıtaş², Edanur Sancaktutan³, Damla Kocaman⁴, Fatma Zehra Tepe⁴, Emek Uyur⁵, Ali Karaman⁶, Azize Büyükoç⁷

- 1) Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Polikliniği
- 2) Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Diyet Polikliniği
- 3) Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Hemşirelik Hizmetleri Birimi
- 4) Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği
- 5) Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği
- 6) Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Polikliniği
- 7) Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Polikliniği

Giriş

Piridoksin bağımlı epilepsi (PBE), antiepileptik ilaç tedavisine dirençli fakat piridoksinE yanıt ile karakterize otozomal resesif bir epileptik ensefalopatidir¹. Hunt ve arkadaşları, PBE'yi ilk olarak 1954 yılında, B6 vitamini içeren bir multivitamin kokteylinin parenteral uygulamasıyla birlikte kontrol altına alınan, ilaca dirençli nöbetleri olan bir yenidoğanda tanımlamıştır². Alta yatan genetik kusur, 2006 yılında serebral lizin katabolizmasında rol oynayan α -aminoadipik semialdehit dehidrogenaz (antiquitin) eksikliğine yol açan ALDH7A1'deki mutasyonlar olarak tanımlanmıştır³. PBE'nin standart tedavisi, yaşam boyu farmakolojik dozlarda piridoksin takviyesini içerir. PBE'li çoğu hastada, terapötik piridoksin dozları bebeklerde 15 ila 30 mg/kg/gün arasında, yenidoğanlarda 200 mg/güne ve yetişkinlerde 500 mg/güne kadar değişmektedir¹. Piridoksine ek olarak, lizin kısıtlı diyet, arjinin takviyesi ve folik asit takviyesinin PBE'li hastalarda prognozu iyileştirdiği ve gelişimsel gecikmeyi ve zihinsel engeli önlediği öne sürülmüştür⁴. Diyet tedavisinin amacı, bozulmuş lizin yıkımı sonucu oluşan potansiyel nörotoksik ara maddelerin öncüsü olan lizini kısıtlarken, lizin eksikliğinden kaçınmak ve temel besin ve enerji substratlarının yeterli alımını sağlamaktır. Arjinin takviyesinin lizinle rekabet ederek beyne aşırı lizin akışını azaltacağı ve bunun da ATQ eksikliğinden kaynaklanan nörotoksik substratların birikmesine yol açabileceği varsayılmaktadır⁴.

Olgu

Bir haftalıkken ilk nöbeti nedeniyle 1 hafta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılan hasta keppra ile taburcu edilmiş. 1,5 ay sonra 2. nöbeti geçiren hasta 2 aylıktan itibaren nöroloji takibine alınmış, nöbetleri devam edince B6 başlanmış (3x30mg). B6 altında nöbet kontrolü sağlanca bakılan sekans analizinde ALDH7A1 homozigot mutasyon saptanan kız hasta, 3,5 yaşında metabolizma polikliniğine ilk geldiğinde (10.01.2025) bilişsel etkilenmesi olduğu düşünülerek gelişimsel pediatri değerlendirmesi istendi, bu süreçte Metilfolat B12 ve demir başlandı. 2 ay süre Metilfolat kullanımıyla gelişimsel izlenimi sonraki kontrolde değerlendirildiğinde hastanın dil ve motor kazanımları olmuştur. 2g/kg/gün toplam protein ve 85 mg/kg/gün lizin (1500 mg /gün), içeren diyet düzenlenen hastaya diyetten sağlanan 1900 mg/gün arjinine ek olarak Lizin/Arjinin oranı: ½ olacak şekilde 1000 mg oral arjinin takviyesi verildi. İzlemde hastanın kaba motor ve sosyal gelişiminde kazanımları hızlanarak devam eden hastanın özellikle dil gelişiminde kısa sürede konuşma akıcılığının artması, oyun becerilerinde gelişme ve kısa süreli bellekte ilerleme saptanmıştır. Bayley bilişsel skorunun 6'dan 9'a yükselmesi gelişimsel kazanımların objektif göstergesidir.

Tartışma

PBE'de bilişsel kısıtlılık ve gelişimsel gecikme gibi ek nörolojik bulguların sık olduğu ve yalnızca pridoksin tedavisinin yeterli olmayabileceği bildirilmektedir⁴. PBE'de sadece pridoksin tedavisi nöbetleri kontrol altına alsada da, lizin metabolitlerinin toksik etkileri devam edebilir. Bu nedenle son yıllarda lizin kısıtlı diyet ve ek

destek tedavilerinin kullanımı önerilmektedir⁴. Bizim olgumuzda ilk tanıyla birlikte pridoksin tedavisi ile nöbetler kontrol altına alınmış, ancak ek olarak lizin kısıtlı diyet ve destek tedavileri (B12, folat, arjinin) başlanmıştır. İzlemde Bayley bilişsel scaled score'un 6'dan 9'a yükselmesi, dil gelişiminde 2 kelimelik ifadelerden 3–4 kelimelik cümlelere ilerleme, sosyal oyun becerilerinde belirgin artış gibi gelişimsel kazanımlar elde edilmiştir. Hastamızın özellikle dil alanında kazanımlarına aldığı dil terapinin katkısı olabileceği düşünülmekle beraber, hastanın terapi seansları başlamadan olan 2 aylık sürede de hızlı kazanımları ve Bayley skorlarında hızlı iyileşme uygulanan tedavinin etkinliğine dikkat çekmiştir.

Sonuç

ALDH7A1 varyantlarının, PBE adı dolayısıyla sadece epilepsi yaptığı ve tedavisinin tek başına B6 olduğu düşünülmemelidir. Nöbet kontrolü sağlansa dahi gelişimsel ve bilişsel gelişim yakın izlenmeli ve lizin kısıtlı diyet, arjinin metilfolat takviyeleri akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Lizin Kısıtlı Diyet, metilfolat, pridoksin, arjinin, pridoksin bağımlı epilepsi, ALDH7A1

Kaynaklar

- 1) Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K, Aylett S, Varadkar S, Hemingway C, Marlow N, Rennie J, Baxter P, Dulac O, Nabbout R, Craigen WJ, Schmitt B, Feillet F, Christensen E, De Lonlay P, Pike MG, Hughes MI, Struys EA, Jakobs C, Zuberi SM, Clayton PT. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):2148-59. doi: 10.1093/brain/awq143. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20554659; PMCID: PMC2892945.
- 2) HUNT AD Jr, STOKES J Jr, McCrory WW, STROUD HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*. 1954 Feb;13(2):140-5. PMID: 13133562. Mills ve ark. 2010).
- 3) Mills PB, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, Willemsen MA, Omran H, Tacke U, Uhlenberg B, Weschke B, Clayton PT. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med*. 2006 Mar;12(3):307-9. doi: 10.1038/nm1366. Epub 2006 Feb 19. PMID: 16491085.
- 4) Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, Boyer M, Buhas D, Clayton PT, Das A, Dekker H, Evangeliou A, Feillet F, Footitt EJ, Gospe SM Jr, Hartmann H, Kara M, Kristensen E, Lee J, Lilje R, Longo N, Lunsing RJ, Mills P, Papadopoulou MT, Pearl PL, Piazzon F, Plecko B, Saini AG, Santra S, Sjarif DR, Stockler-Ipsiroglu S, Striano P, Van Hove JLK, Verhoeven-Duif NM, Wijburg FA, Zuberi SM, van Karnebeek CDM. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):178-192. doi: 10.1002/jimd.12332. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33200442.

3- Pridoksin bağımlı epilepsi: Vaka sunumu

Esra Sayar¹, Suzan İcil¹, Ayşe Kaçar Bayram², Mustafa Kılıç³

1T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Ünitesi

2T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Ünitesi

3T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Ünitesi

Özet

Piridoksin bağımlı epilepsi (PBE), ALDH7A1 genindeki patojenik varyant sonucu gelişen alfa aminoasit semialdehit dehidrogenaz (antiquitin) eksikliğine bağlı, yenidoğan döneminde dirençli nöbetlerle seyreden nadir, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.¹ Çalışmamızda yenidoğan döneminde dirençli nöbetlerle başvuran ve PBE tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Miada C/S ile 3125 gr doğan kız hasta postnatal 5. saatinde huzursuzluk, nöbet nedeniyle hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), status epileptikus ön tanılarıyla yatırıldı. Anne baba arasında akrabalık ve benzer aile öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde mikrognati, hipertelorizm, derin tendon reflexlerinde artma, emme ve moro refleksinde zayıflık vardı. Diğer sistem muayeneleri, göz ve işitme muayenesi normaldi. Tetkiklerinde tam kan sayımı, temel biyokimyasal ve metabolik testleri normaldi. Abdominal ultrasonografi, ekokardiografi, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), diffüzyon MRG normaldi. Elektroensefalografisinde epileptiform anormallikler mevcuttu. Dirençli nöbetler nedeniyle çoklu antiepileptik ve piridoksin eklendi. Nöbetleri kontrol altına alınan hastanın 2 aylıkken piridoksin tedavisinin aile tarafından kesildiği öğrenildi. Bu dönemde çoklu antiepileptik kullanmasına rağmen nöbetleri tekrar başladı. Kontrol diffüzyon kranial MRG'de bilateral talamus, mezensefalon ve ponsa yaygın diffüzyon kısıtlaması görüldü. Tüm gen analizinde ALDH7A1 geninde c. 1061A>G p.Tyr354Cys;c.1072 C>T p.Arg358Ter birleşik heterozigot varyant saptandı. Tekrar piridoksin tedavisi başlanarak antiepileptikleri kademeli kesildi. Lizin kısıtlı, arjininden zengin diyet içeren kombine tedavi eklendi.² Üç yaş üç aylık olan hastamızın 1,5 yıldır nöbeti yok; ancak gelişim basamaklarında belirgin gerilik mevcut.

Yenidoğan döneminde dirençli nöbetler ve ensefalopati kliniği ile başvuran hastalarda PBE mutlaka akılda tutulmalı ve tedavinin aksatılmadan sürdürülmesi gelişimsel parametrelerin yaşına uygun sürdürülmesi ve nöbet kontrolü açısından büyük öneme sahiptir.³

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, nöbet, piridoksin, ALDH7A1

Kaynaklar

- 1- Gospe SM Jr. Pyridoxine-Dependent Epilepsy – ALDH7A1. 2001 [updated 2022]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
- 2- Jafari A, Abbasi MM, Abbasi H, Rahnemayan S, Bakhshimoghaddam F, Doaei S. Combination Therapy with Pyridoxine and Arginine Supplementations along with a Lysine-Restricted Diet in Individuals with Pyridoxine-Dependent Epilepsy: A Comprehensive Systematic Review. Curr Dev Nutr. 2025;9(8):107504. doi: 10.1016/j.cdnut.2025.107504.
- 3- Footitt EJ, Millington C, Newsom-Davis I, Mills P, Khalil Y, Clayton PT, Dixon M. Use of lysine reduction therapies in patients with pyridoxine dependent epilepsy due to Antiquitin deficiency - A cohort study. Mol Genet Metab. 2025;145(4):109170. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109170.

4- Klasik Homosistinüri ve Kobalamin Metabolizma Bozukluklarının Klinik ve Biyokimyasal Ayırıcı Tanısı: 17 Olgunun Değerlendirilmesi

Zeynep Aylin Kurt¹, Çiğdem Seher Kasapkara², Aynur Küçükcongür Yavaş¹, Mehmet Gündüz¹, Berrak Bilginer Gürbüz²

1.Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara, Türkiye

2.Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara, Türkiye

Metionin metabolizmasının nadir kalıtsal bozukluklarında ortak bulgu olarak hiperhomosisteinemi görülmektedir. Klasik homosistinüri, sistatyonin beta sentaz (CBS) enzim eksikliğine bağlıdır. Plazmada homosistein ve metionin düzeyleri artmış olarak saptanır. Kobalamin (cbl) metabolizması bozuklukları ise, metiyonin sentaz ve metilmalonil-CoA mutaz aktivitesinin bozulmasına bağlı olarak homosistein yüksekliğiyle

birlikte, metionin düşüklüğü ve/veya idrarda metilmalonik asit artışı ile karakterizedir. Gelişimsel gerilik, nöbetler, psikiyatrik bozukluklar ve göz tutulumu görülebilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen 17 olgunun (6 hasta klasik homosistinüri, 6 hasta cblC defekti ve 1 hasta cblG, 4 hasta MTHFR eksikliği) , klinik ve biyokimyasal özelliklerini değerlendirerek ayırıcı tanıdaki kritik noktalara dikkat çekmeyi amaçladık.

Çalışmaya on beş farklı aileden 17 hasta dahil edilmiştir. Olguların 14'ü (%82.4) erkek, 3'si (%17,6) kız olup, medyan yaş 12.5 yıldır. 10 hastada akrabalık öyküsü mevcuttu. Başvuru sırasındaki ortalama plazma total homosistein düzeyi belirgin yüksekti (72.65 $\mu\text{mol/L}$). Genetik incelemede 6 hastada CBS geninde, 6 hastada MMACHC geninde, 4 hastada MTHFR geninde ve 1 hastada MTR geninde homozigot varyant saptandı. Vakaların klinik özellikleri ve başlangıç yaşı değişkenlik göstermekte olup en sık etkilenen sistemler sinir sistemi ve kemik iliği idi. Mental retardasyon, hareket bozuklukları, kas tonusu anormallikleri, görme kaybı, nöropati, hematolojik bozukluklar ve tromboza yatkınlık yaygındı. Nadiren atipik hemolitik üremik sendrom ve glomerulopati gözlemlendi.

Bu çalışma, hiperhomosisteinemi ile seyreden kalıtsal metabolik bozuklukların klinik ve biyokimyasal heterojenitesini vurgulamaktadır. Gelişimsel gerilik, psikiyatrik bulgular, tromboz ve iskelet sistemine ait komplikasyonlar her iki grup için ortak olsa da, özellikle atipik hemolitik üremik sendrom ve glomerulopati gibi bulgular, kobalamin metabolizma defektlerine daha özgüdür ve ayırıcı tanıda bu bozuklukların mutlaka dışlanması gerekmektedir.

5- Molibden kofaktör eksikliği Tip B: Olgu sunumu

Kutlay Gür¹, Nilay Güneş¹, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul

Molibden kofaktör eksikliği (MoCD), sülfür içeren aminoasit metabolizmasında görevli enzimlerin inaktivitesine yol açan nadir ve fatal bir hastalıktır. A, B ve C tipleri sırayla MOCS1, MOCS2/MOCS3 ve GPHN genlerindeki bilalelik varyantlarla ilişkili hastalık, genellikle neonatal başlangıçlı beslenme güçlüğü, refrakter nöbetler, ensefalopati ve ciddi nörodejenerasyonla seyretmektedir. Bu bildiride, MoCD-B tanısı konulan bir olgunun tanı ve klinik seyir sürecinin sunulması amaçlanmıştır.

3,5 aylık kız hasta, refrakter nöbet öyküsü ve hipotonisite nedeniyle yönlendirildi. Ebeveynleri akraba olan hasta, 38. gebelik haftasında 3220 g ağırlığında, 50 cm boyunda ve 34 cm baş çevresiyle doğmuştu. Hastanın postnatal 0-24. saatlerde başlayan nöbetleri çoklu antiepileptik tedaviyle kontrol altına alınabilmiş, iki aylık yoğun bakım izleminin 14. gününde hastada sinüs ven trombozu tespit edilmiş ve 3 ay süreyle düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmıştı. İlk muayenesinde kilo, boy ve baş çevresi sırayla 5,26 kg (-0,97 SDS), 59 cm (-0,65 SDS) ve 34 cm (-5,05 SDS) olan hastada skafosefali, metopik sütürde belirginlik, düşük kulaklar, aksiyel hipotoni, ekstremitelerde hipertoni izlendi. Nazogastrik sondayla beslenmekteydi. Serum ürik asidi <0,1 mg/dL olan hastanın kraniyal MR'ında kortikal atrofi, subkortikal kistik değişiklikler ve hipomyelinizasyon izlendi. İzleminde gelişimsel ilerleme kaydedilmeyen hasta 9 aylıkken kaybedildi. Tüm ekzom dizi analizinde MOCS2'de homozigot muhtemel patojenik varyant (NM_001136493.3:c.471_477delinsG) saptanan hastanın klinik bulguları MoCD-B ile uyumlu bulundu.

MoCD tanısındaki önemli ipuçları refrakter nöbetler ve düşük ürik asit düzeyleri olup, genetik analizler ile tanı kesinleştirilmektedir. MoCD-A'da fosdenopterin tedavisi kullanılmakta, diğer tipler ise semptomatik izlenmektedir. Hastalığın önlenmesi genetik danışmanlık ve prenatal tanıyla mümkün olabilmektedir.

6- Organik Asidemi Taklitçisi: Imerslund-Gräsbeck sendromu

1Aliye Gülbahçe, 2Adnan Deniz, 3Mehmet Azizoğlu, 4İsmihan Merve Tekin, 5Özlem Ünal Uzun, 6Bülent Kara

1Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma, Kocaeli

2Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, Kocaeli

3Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji, Kocaeli

4Genoks Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Ankara

5Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

6Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Imerslund-Gräsbeck sendromu CUBN ve AMN genlerinde otozomal resesif kalıtım ile aktarılan nadir bir hastalıktır. Klinik bulgular B12 vitamini eksikliği bulgularına (megaloblastik anemi, nörolojik bulgular vb) benzerdir. Ayrıca böbrek hastalığı olmadan hafif düzeyde proteinüri eşlik edebilir. Burada organik asidemi benzeri propionilkarnitin ve metilmalonik asit yüksekliği ile tanı alan bir olgu sunulmuştur.

Olgu: Ebeveynleri arasında akrabalık olan, prenatal, natal ve postnatal öyküsünde özellik olmayan 9 ay kız olgu kliniğimize gelişim basamaklarında gerilik şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede solunum, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem muayeneleri doğaldı. Nörolojik muayenesinde hipotonik, derin tendon refleksleri normoaktifti.

Tam kan sayımında Hb 11,6g/dL , MCV 77,9 fL, MPV 8,9fL, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Serum B12 414 ng/dL, Homosistein 9,7 mmol/L, serum metilmalonik asit 2737 ng/mL (Normal: >850), plazma Metionin 28,7 umol/L (Normal: 9-42) saptandı. İdrar organik asit analizinde Metilmalonik asit 2442 (normal:<15) mg/gr/kreatinin, 3-OH propionik asit 67 mg/gr/kreatinin (Normal: 0,79-28,6), 3-OH izovalerik asit 179,5 mg/gr/kreatinin (Normal: 0-69,9), tandem karnitin analizinde C3: 19,9 umol/L (Normal: 0-6,8), C3/C0: 0,56 mg/dL (Normal: 0-0,19), C3/C2 0,84 mg/dL (Normal: 0-0,39). 24 saat idrarda 5 mg/m²/24h protein atılımı bulunan hastanın periferik yaymasında makrotrombosit ve hipersegmentasyon yoktu. Beyin magnetik rezonans görüntülemesinde bilateral serebral beyaz cevherde T2A görüntülerde diffüz ve yamasal sinyal artışı vardı. Tüm ekzom analizinde CUBN geninde c.7427G>A Homozigot varyant saptanan hasta Imerslund-Gräsbeck sendromu tanısı aldı.

Sonuç: Literatürde Imerslund-Gräsbeck sendromu olgularında B12 vitamini eksikliğine bağlı metilmalonik asit atılımı sıklıkla bildirildiği halde propionilkarnitin ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Organik asidemiler, kobalamin defektleri gibi hastalıklara benzer biyokimyasal bulgulara sahip olgular ayırıcı tanıda B12 emilim bozuklukları açısından da değerlendirilmelidir.

7- Kronik Böbrek Yetmezliği ve Hemofagositik Sendrom ile Takip Edilirken Geç Tanı Alan Bir Kobalamin C (cblC) Defekti Olgusu

Ayşen Koçyiğit¹, Kısmet Çıkkı¹, Ayşe Şenol Ersak¹, Yılmaz Yıldız¹, Gizem Ürel Demir², Fatih Özaltın³, Serap Sivri¹, Ali Dursun¹

1-Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye

2- Çocuk Genetik Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye

3- Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye

Giriş Kobalamin, bir dizi reaksiyon sonucunda aktif formları adenzilkobalamin ve metilkobalamine dönüşür. Metilkobalamin, homosisteinin metiyonine; adenzilkobalamin ise metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünde gerekli kofaktörlerdir. Kobalamin C eksikliği homosistein ve metilmalonik asit birikimine; metiyonin sentezinde azalmaya yol açar. Erken ve geç başlangıçlı formları vardır. Erken form yaşamın ilk yılında belirti gösterir. Nörolojik, oküler, hematolojik, renal, gastrointestinal, kardiyak ve pulmoner bulgularla karakterizedir. Geç form, daha hafif seyirli klinik fenotipe sahip olup çoğunlukla akut veya yavaş ilerleyen nöropsikiyatrik bulgular ile ortaya çıkar. Geç formda renal bulgular (trombotik mikroanjiyopati, hemolitik üremik sendrom, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği) daha nadirdir. Olgu 15 yaşında erkek hasta, proteinüri nedeniyle yapılan böbrek biyopsisi sonucunda fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) tanısı almış ve böbrek yetmezliği nedeniyle düzenli hemodiyaliz programına alınmıştı. Hastada ayrıca, çoklu antihipertansif ilaçlara rağmen zor kontrol edilen dirençli hipertansiyon vardı. Uzamış ateş nedeniyle yapılan değerlendirmede, hastada hemofagositik sendrom (HFS) ile uyumlu bulgular saptandı. FSGS'de beklenmeyecek derecede dirençli hipertansiyonun varlığı, altta yatan trombotik mikroanjiyopati olasılığını düşündürdü. Ayrıca, eşlik eden HFS nedeniyle metabolik hastalıklar açısından değerlendirildi. Açıkarnitin analizinde propiyonil karnitin ılımlı yüksekti (4,1 µmol/L, N: <2,9). İdrar organik asit analizinde metilmalonik asit atılımı mevcuttu. Kan homosistein düzeyi belirgin şekilde yüksekti (98,4 µmol/L, N: <15 µmol/L). Kan aminoasit analizinde metiyonin düşüktü (12,27 µmol/L N: <15 µmol/L). Vitamin B12 değeri normaldi. Kobalamin C eksikliği düşünülen hastaya hidroksikobalamin, betain ve folinik asit tedavileri başlandı. MMACHC geninde c.484G>T patojenik homozigot varyant saptandı. Tartışma

Kobalamin C eksikliğinde klinik heterojendir. Geç formda hastalar genellikle nöropsikiyatrik şikayetler ile başvursa da nadir olarak renal komplikasyonlar ile gelebileceği unutulmamalıdır.

8- Yenidoğanda Metabolik Asidoz ve Pansitopeni: Olgu Sunumu

Ayşe Şenol Ersak¹ Kısmet Çıkkı¹,

1-Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye

Kobalamin dolaşımında haptokorin ve transkobalamin II ye bağlı olarak taşınırken, hücre içine sadece transkobalamine bağlı olan kobalamin alınabilir. Transkobalamin II eksikliğinde hücre için kobalamin azalır. Transkobalamin II eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Klinik belirtiler genellikle yaşamın ilk aylarında ortaya çıkar. Gelişim geriliği, hipotoni, letarji, ishal, büyüme geriliği, asidoz, pansitopeni, megaloblastik anemi ve agamaglobulinemi ile karakterizedir. Sıklıkla lösemi ve primer immün yetmezlik ile karıştırılabilir. Serum homosistein ve serum-idrar metilmalonik asit düzeyleri artmışken serum kobalamin ve folat düzeyleri normaldir. Tedavide oral veya parenteral kobalamin kullanılabilir.

30 günlük erkek hasta ishal, metabolik asidoz ve pansitopeni nedeniyle değerlendirildi. 14 günlükken beslenememe ve letarji nedeniyle yenidoğan sepsisi ön tanısı ile servise yatırılmıştı. Prenatal ve natalinde özellik yoktu. Anne-baba arasında akrabalık vardı. Kan gazında anyon açıklığı normal metabolik asidozu mevcuttu. İdrar ketonu negatifti. Amonyak düzeyi normaldi. Tam kan sayımında pansitopeni vardı. Açıkarnitin analizinde propiyonil karnitin düzeyi normaldi. İdrar organik asit analizinde metilmalonik asit atılımı vardı. Kan homosistein düzeyi yüksekti. Vitamin düzeyleri (kobalamin ve folik asit) normaldi. Transkobalamin II eksikliği ön tanısıyla hastaya kobalamin tedavisi başlandı. TCN2 gen analizinde ekzon 8 bölgesinde homozigot delesyon tespit edildi.

Transkobalamin II eksikliği, anyon açıklığı normal metabolik asidoz, ishal ve pansitopeni gibi klinik bulgular gösteren hastalarda akılda tutulmalıdır. Serum kobalamin düzeylerinin normal fakat hücre içi kobalamin

eksikliğinin göstergesi olan serum homosistein ve serum-idrar metilmalonik asit seviyelerinin yüksek olması tanısal açıdan önemlidir. Erken tanı ve uygun kobalamin tedavisi, hem gereksiz invaziv ve zorlayıcı tetkiklerin önlenmesine hem de ilerleyen dönemde gelişebilecek nörolojik sekellerin engellenmesine olanak sağlayacaktır.

9- Primer koenzim Q10 eksikliği tip 7: Olgu sunumu

Kutlay Gür¹, Nilay Güneş¹, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul

Primer koenzim Q10 eksiklikleri (COQ10D), koenzim Q10 biyosentez genlerindeki biallelik varyantlara bağlı nadir hastalıklardır. COQ4 ilişkili COQ10D tip 7, bugüne dek 40'tan az olguyla tanımlanmış olup, neonatal/infantil başlangıçlı, hızlı progresyon gösteren ve koenzim Q10 replasmanına sınırlı yanıt veren bir fenotiptir. Bu bildiride, COQ10D tip 7 tanısı alan bir olgu üzerinden bu nadir fenotipi sunmayı amaçladık.

Ebeveynleri arasında üçüncü derece akrabalık olan 13 aylık kız hasta motor gelişim geriliği nedeniyle yönlendirildi. Fetal hareketlerinin az olduğu tariflenen hasta 34. gebelik haftasında sezaryenle 43 cm (0,24 SDS) boyunda, 2150 gr (0,06 SDS) ağırlığında ve 31 cm (-0,37 SDS) baş çevresiyle doğurtulmuştu. 13 aylıkken yapılan muayenesinde boy, kilo ve baş çevresi değerleri sırayla 72 cm (-1,1 SDS), 8,1 kg (-1,17 SDS) ve 42,5 cm (-2,58 SDS) olup, hipotonisite dışında ek bulgusu bulunmamaktaydı. Kranial MR'ında ise serebellar hipoplazi tespit edildi. Kromozom analizi 46,XX olarak sonuçlandı. 2,5 yaşındayken 3 kelime söyleyebilmekte ve destekli oturabilmekte olan hastada 3 yaşındayken nöromotor regresyon, hiperlaktatemi (43,9 mg/dL) ve spastisite izlendi. Bunun üzerine başlanan 2 yıl süreyle verilen ampirik koenzim Q10 replasmanından (20 mg/kg/gün) yarar görmedi. 11 yaşındayken tüm ekzom dizi analizinde COQ10D tip 7 ile ilişkili COQ4 geninde homozigot muhtemel patojenik varyant (c.437T>G) saptandı. Yüksek doz koenzim Q10 replasmanı (20 mg/kg/gün) başlanan hastanın izlemine devam edilmektedir.

COQ4 ilişkili COQ10D'de prognoz çoğunlukla olumsuz ve replasman tedavisine yanıt kısıtlıdır; bu nedenle tedavi yanıtlarının raporlanması gelecekteki tedavi stratejilerine ışık tutacaktır.

10- Steroide Dirençli Nefrotik Sendromda İki Nadir Genetik Neden: PDSS2 ve ADCK4 Mutasyonları

Duygu Uzun Dinçtürk¹, Gizem Yıldız², Merve Bilen¹, Emine Didem Demirdöken¹, Melis Kırmızıtaş¹, Erkam Yıldırım², Sevcan Hatipoğlu², Pelin Teke Kısa¹, Meral Torun Bayram², Alper Soylu², Nur Arslan¹, Salih Kavukçu²

1: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

2: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

Primer koenzim Q10 (KoQ10/ubikinon) eksikliği, KoQ10 biyosentezinde görevli genlerdeki varyantlara bağlı olarak gelişen, otozomal resesif geçişli ve nadir görülen bir hastalıktır. Heterojen klinik bulgular, tanıyı güçleştirebilir. Burada steroide dirençli nefrotik sendrom (SDNS) ile izlenirken primer KoQ10 eksikliği tanısı alan iki hasta sunulmaktadır. Olgu 1: Dokuz yaşında kız hasta işitme kaybı, optik disk atrofisi, ensefalomiyopati, ataksi, nöbet ve global gelişme geriliği şikayetleri ile başvurdu. Metabolik incelemelerinde özellik saptanmadı. Mitokondriyal hastalık ön tanısı ile izlenirken hastada nefrotik sendrom ve hipertrofik kardiyomiyopati gelişti. Klinik bulgular ile primer KoQ10 eksikliği düşünülen hastaya yüksek doz ubikinon tedavisi başlandı ve gönderilen genetik panelde PDSS2 geninde homozigot varyant saptandı. Tedavi sonrası nörolojik bulgularda kısmi düzelme izlendi. Ancak nefrolojik bulgular ilerledi, 11 yaşında hemodiyaliz başlandı. Hasta 13 yaşında servis yatışı sırasında kardiyak aritmi sonrası kaybedildi. Olgu 2: On altı yaşındaki kız hasta. İki yaşında tesadüfi

olarak proteinüri saptanan hasta izlemde SDNS tanısı aldı. Gönderilen genetik analizde COQ8B (ADCK4) geninde bileşik heterozigot varyant saptandı ve primer KoQ10 eksikliği tanısı kondu. Ubikinon tedavisine rağmen böbrek fonksiyonları ilerleyici bozuldu ve 10 yaşında anneden böbrek nakli yapıldı. İzlemde ek sistem tutulumu gözlenmedi. Erken başlanan ubikinon tedavisi primer KoQ10 eksikliğinde hem nefrolojik hem de nörolojik bulguların ilerlemesini durdurabilir, bu nedenle erken tanı hayati öneme sahiptir. Primer KoQ10 eksikliği prevalansı net olarak bilinmeyen, nadir bir hastalıktır. Ancak tahmin edilenden daha sık olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada Primer koenzim Q10 eksikliğinde erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamak, farkındalığı arttırmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koenzim Q10 eksikliği, Steroid dirençli nefrotik sendrom, PDSS2, ADCK4 / COQ8B

11- PLA2G6 ilişkili Nörodejenerasyon (PLAN): Bir Olgu Sunumu

Merve Bilen¹, Pelin Teke Kısa¹, Duygu Uzun Dinçtürk¹, Emine Didem Demirdöken¹, Melis Kırmızıtaş¹, Uluç Yiş², Nur Arslan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş:

PLA2G6-ilişkili nörodejenerasyon (PLAN), nadir, erken başlangıçlı, beyin demir birikimi ile ilişkili nörodejenerasyon (NBIA) grubunun bir üyesi olan OR geçişli bir hastalıktır. Hastalık, fosfolipaz A2'yi (PLA2) kodlayan PLA2G6 genindeki patojenik değişimler sonucu ortaya çıkar. Hastalıkta, mitokondriyal disfonksiyon, lipid peroksidasyonu, demir homeostazisinin bozulması ve sonuçta nöroinflamasyonda artış görülür. Klinik bulgular, genellikle altıncı aydan itibaren başlayan, ilerleyici psikomotor gerileme, aksiyel hipotoni, serebellar ataksi, işitme kaybı ve optik sinir anomalileri şeklindedir. Beyin görüntülemelerinde serebellar atrofi, korpus kallosumda incelme, klaval hipertrofi gözlenebilir. Yaşamın ileriki dönemlerinde bazal gangliyonlarda demir birikimi ortaya çıkabilir.

Bulgular:

İki yaşındaki kız hasta, strabismus, gelişim geriliği ve epilepsi nedeniyle başvurdu. Hastanın, sekiz aylık iken desteksiz oturabildiği, 12. ayda sıraladığı ve tek kelimeleri söyleyebildiği öğrenildi. Ancak, bir yaşından sonra, yürüme ve konuşmasının gerilediği, denge kaybı geliştiği ve yalnızca destekle oturabilmeye başladığı belirtildi. Anne-baba akraba idi ve ailede bazı çocuklarda benzer nörolojik bulgular olduğu ifade edildi. Ayrıntılı biyokimyasal ve genetik incelemeleri normal olan hasta, yapılan WES analizinde PLA2G6 c.2251 G>A homozigot varyant saptanarak PLAN tanısı aldı. Aile taramasında anne, baba ve bir yaşındaki kız kardeşte taşıyıcılık saptandı. Üç yaşında iken nistagmus, optik atrofi ve yutma güçlüğü ortaya çıktı. Beyin görüntülemelerde serebellar atrofi ve korpus kallosumda incelme izlendi.

Sonuç:

Çalışmamızda PLAN olgusu patofizyolojisi ile birlikte sunularak gelişim basamaklarının kaybı ile seyreden olgularda ileri tetkikler ve moleküler genetik analizlerin tanısal süreçteki kritik rolü vurgulanmıştır. Ultra nadir hastalıkların tanımlanması, bu hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından da literatüre katkı sağlamaktadır.

12- Bir Pediatrik Hastada Akalazya, Mikrosefali ve Miyozit: Nadir Bir Nörometabolik Hastalık Sunumu

Sabire Gökalp, Asburçe Olgaç

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği

Akalazya ve mikrosefali birlikteliği çocukluk çağında son derece nadirdir ve sıklıkla altta yatan nörometabolik bir bozukluğun göstergesi olabilir. Burada 12 yaşında bir kız hasta, ilerleyici kilo kaybı, disfaji ve mikrosefali bulguları ile sunulmaktadır. Üst gastrointestinal endoskopide peristaltizmin belirgin şekilde azaldığı, akalazya ile uyumlu görünüm ve alkalen reflü gastriti izlendi. Laboratuvar değerlendirmelerinde AST: 144 U/L, ALT: 37 U/L ve oldukça yüksek CK: 8148 U/L saptandı. Arter kan gazı normaldi (pH 7,41; HCO₃ 21 mmol/L; laktat 1,1 mmol/L). Metabolik incelemelerde hafif glisin ve lisin yüksekliği dışında özgül bir anormallik bulunmadı. Ekokardiyografi ve batın ultrasonografisi normaldi. Genetik analiz sonucunda riboflavin taşıyıcı geninde (SLC52A2) homozigot patojenik varyant saptandı ve Brown-Vialetto-Van Laere syndrome tanısı aldı.

Çocukluk çağında akalazya nadiren görülmekte olup, mikrosefali ve belirgin CK yüksekliği ile birlikte olduğunda geniş kapsamlı metabolik ve genetik incelemeler yapılmalıdır. Riboflavin taşıyıcı defektleri, yüksek doz riboflavin tedavisine iyi yanıt alınabilmesi nedeniyle klinik açıdan önemlidir. Bu olgu, söz konusu bozukluğun fenotipik spektrumunun genişleyebileceğini göstermekte ve genotip-fenotip korelasyon çalışmalarının önemini vurgulamaktadır. Sonuç olarak, akalazya ile nörolojik bulguların birlikteliği pediatrik hastalarda erken tanı, hedefe yönelik tedavi ve uygun aile danışmanlığı için kapsamlı metabolik-genetik değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır.

13- Diyabet, İşitme Kaybı ve Anemi Triadı

Kismet Çıki¹, Şule Ünal², Alev Özon³, Ayşegül Tokatlı¹

- 1-Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye
- 2- Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye
- 3- Çocuk Endokrin Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye

Giriş: Tiamin hücre membranından tiamin taşıyıcı reseptör 1 ve 2 (THTR1-2) ile hücre içine taşınır. Tiamin taşınmasında görev alan THTR1 tiamin yanıtı megaloblastik anemiye neden olmaktadır. THTR1, SLC19A2 geni tarafından kodlanmaktadır. Megaloblastik anemi, otoimmün olmayan diyabet ve ilerleyici sensörinöral işitme kaybı triadı görülür. Bazı hastalarda triadın tamamı görülmeyebilir. Diyabet ve anemi genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkarken, işitme kaybı ilerleyen yıllarda görülmektedir. Anemi megaloblastik karakterdedir. Kemik iliğinde ring sideroblastlar görülür. Serum B12 ve folik asit düzeyleri normaldir. Transfüzyon ihtiyacı vardır. Tedavide 25-100 mg/gün tiamin önerilmektedir. Tiamin tedavisi ile anemi ve hiperglisemi düzelir. İşitme kaybı ne yazık ki geri dönüşümsüzdür.

Olgu: 21 aylık erkek hasta anemi ve trombositopeni nedeniyle değerlendirildi. Prenatal ve natalinde özellik yoktu. Anne baba arasında akrabalık vardı. 10 aylıkken anemi ve trombositopeninin fark edildiği, bu dönemde diabetes mellitus tanısı aldığı, subkutan insülin tedavisi başlandığı, 20 aylıkken işitme kaybının tespit edildiği öğrenildi. Tam kan sayımında hemoglobin 9,1 gr/dl, lökosit 5300/mm³ ve trombosit 321000 /mm³’dü. Periferik yayma ve kemik iliği incelemesinde megaloblastik değişiklikler mevcuttu. Biyokimyada kan glukozu 169 mg/dl’di. HbA1c %6.4’dü. Vitamin düzeyleri, ferritin ve homosistein düzeyleri normaldi. Hastada anemi, periferik yayma ve kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler, diyabet ve işitme kaybı olması nedeniyle tiamin

yanıtlı megaloblastik ön tanısı ile 100 mg/gün tiamin başlandı. İzlemde anemisi düzeldi, insülin ihtiyacı kalmadı. SLC19A2 geninde c.1000G>C (Gly334Arg) homozigot varyant tespit edildi.

Sonuç: Tiamin yanıtlı megaloblastik anemi, erken tanı konulduğunda basit bir vitamin tedavisi ile anemi ve diyabetin büyük ölçüde kontrol altına alındığı, ne yazıkki işitme kaybının kaçınılmaz olduğu bir hastalıktır. Megaloblastik anemi, hiperglisemi ve işitme kaybı durumunda akılda tutulmalıdır.

14- Başlık: Tiamin Taşıyıcı-1 Eksikliği Tanısı Alan Pediatrik Olgu Sunumu

İsim Listesi: Merve Yoldaş Çelik1, Burcu Köşeci1 , Ezgi Burgaç1 , Mehmet Deniz Erhan2, Nihal Boz3, Semine Dilek Özdemir4

- 1 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları
- 2 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
- 3 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi
- 4 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

Giriş:

SLC19A2 geni tarafından kodlanan Tiamin Taşıyıcı-1 (THTR1), özellikle pankreas β -hücreleri, hematopoetik dokular, kohlea ve santral sinir sisteminde yüksek ekspresyon gösterir. Fonksiyon kaybı mutasyonları, tiamin bağımlı enzimlerin etkinliğini bozarak tip 1 diyabet, megaloblastik anemi ve sensörinöral işitme kaybı triadı ile karakterize THTR1 eksikliğine yol açar. Bu çalışmada, THTR1 eksikliği tanısı alan bir olgu paylaşılmaktadır.

Olgu Sunumu:

Otuz dört aylık kız hasta tip 1 diyabet, anemi ve trombositopeni nedeniyle başvurdu. 34 haftalık, 1500 g olarak doğduğu ve sepsis nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda yatışı olduğu öğrenildi. Motor gelişim basamakları zamanındaydı, ancak konuşma kazanımı geriydi. Anne-baba arasında ikinci derece akraba evliliği ve kuzeninde diyabet tanısı öyküsü vardı.

Hasta iki yaşındayken hiperglisemi (400 mg/dL) ile diyabet tanısı almıştı, ketoasidoz öyküsü yoktu. Otoimmün diyabet açısından yapılan testlerde anti-GAD, anti-insülin ve ICA antikorları negatifti, C-peptid düzeyi düşüktü. İnsülin tedavisi kullanıyordu. Otuzuncu aydan itibaren anemi ve trombositopeni nedeniyle çok sayıda transfüzyon almıştı. Merkezimize başvurusunda Hb: 6 g/dL, PLT: 30.000/mm³, WBC: 3.120/mm³ idi. Tiamin Taşıyıcı-1 eksikliği ön tanısı ile başlanan 100 mg/gün tiamin tedavisi sonrası üçüncü günde retikülositoz, birinci ayda hematolojik değerlerde tam düzelme (Hb: 12,6 g/dL, PLT: 212.000/mm³ ve WBC: 8.160/mm³) izlendi. İşitme testinde bilateral sensörinöral kayıp saptandı. Kardiyak ve abdominal incelemeler normaldi. Genetik analizde SLC19A2 geninde homozigot c.641del (p.Ser214Thrfs*14) olası patojenik varyant gösterildi. İzlemde insülin gereksinimi belirgin azaldı ve hasta yalnızca düşük doz bazal insülin kullandı.

Tartışma ve Sonuç:

Bu olgu, THTR1 eksikliğinde tiamin replasmanının hematolojik düzelmeyi hızla sağladığını ve pankreatik fonksiyonları kısmen koruduğunu göstermektedir. Diyabet ve refrakter sitopeni birlikteliğinde, özellikle antikör negatif olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

15- Tiamin Metabolizması Disfonksiyon Sendromu Tip 2: Olgu Sunumu

Ayşe Şenol Ersak¹, Ayşen Koçyiğit¹, Yılmaz Yıldız¹, Gül Çakmaklı², Ali Dursun¹

1- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümü, Ankara

2- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

Bu olgu sunumunun amacı, 32 yaşında Tiamin Metabolizması Disfonksiyon Sendromu tip 2 (TMDS2) tanısı konulan bir hastada tekrarlayan atak benzeri dönemlerle ilişkili klinik özellikleri ve tanısal beyin görüntüleme bulgularını vurgulamaktır.

TMDS2, tekrarlayan ensefalopati epizotları ve bazal ganglion lezyonları ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir nörometabolik hastalıktır. Hastalık, Tiamin Taşıyıcısı 2'yi (THTR2) kodlayan *SLC19A3* genindeki biallelik patojenik varyantlardan kaynaklanır. THTR2 eksikliği, biyotin-tiamin yanıtı bazal ganglion hastalığı, Leigh sendromu, ergenlik veya erişkinlik döneminde Leigh benzeri ya da Wernicke benzeri ensefalopati, yaygın distoni ve nöbetlerle ilişkili olabilir.

Hasta, 18 yaşında nöbet ile başvurmuş, Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) yaygın kortikal lezyonlar, bilateral bazal ganglion, talamus ve periakvaduktal bölge tutulumları saptanmış ve metabolik/mitokondriyal etiyoloji ön planda değerlendirilmiştir. İzlemde düşük doz vitamin tedavisi başlanmış ancak düzenli kullanılmamış ve farklı dönemlerde atak benzeri tablolar ortaya çıkmıştır. On dokuz yaşında bilateral el güçsüzlüğü, dengesiz yürüme ve konuşma bozukluğu gelişmiş; vitamin tedavisi başladıktan sonra klinik tamamen düzelmiştir. Daha sonraki dönemde ayak parmaklarında kasılmalarla başlayan tekrarlayan bayılmalar, belirgin dengesizlik, konuşma bozukluğu ve bilinç bulanıklığı ile seyreden epizotlar izlenmiş, nöbetler nedeniyle yoğun bakım tedavisi gerekmiştir. Taburculuk sonrasında kısmi düzelme sağlanmış olmakla birlikte dizartri ve distoni sekel olarak devam etmiştir. Genetik incelemede *SLC19A3* geninde homozigot c.170C>G (p.Pro57Arg) olası patojenik varyant saptanmış ve kesin tanı konulmuştur.

Bu olgu erken dönemde ortaya çıkan özgül MRG bulgularının tanıya yönelik önemli ipuçları sağlayabileceğini, tanıda gecikmenin ise kalıcı nörolojik sekellere yol açabileceğini göstermektedir.

16- Erken Dönem Dirençli Nöbetlerde Düşünülmesi Gereken Bir Hastalık: Biyotin-Tiyamin Yanıtlı Bazal Ganglia Hastalığı Olgusu

Harun Yıldız¹ Selen Has Özhan² Mustafa Kılıç³

Biyotin-tiyamin yanıtlı bazal ganglia hastalığı (BTBGD), *SLC19A3* geninde tanımlanan patojenik varyantlar sonucunda ortaya çıkan, nadir fakat tedavi edilebilir otozomal resesif geçişli nörometabolik ensefalopatidir.^{1,2} Bir aylık kız bebek huzursuzluk, beslenme güçlüğü, havale geçirme nedeniyle başvurdu. Ebeveynler arasında akraba evliliği olup, erken bebeklik döneminde kaybedilmiş kardeş öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede aksiyel hipotoni ve periferik spastisite saptandı. Laboratuvar değerlendirmelerinde belirgin laktat artışı ve hafif metilmalonik asidüri gözlemlendi. Kranyal manyetik rezonans görüntülemeye bazal ganglia ve kortikal tutulumu ek olarak difüzyon kısıtlılığı saptanan

hastada ön planda mitokondrial disfonksiyon düşünüldü. Genetik analizde SLC19A3 geninde homozigot c.427T>C p.Cys143Arg varyantı tespit edildi. Hastaya L-karnitin, riboflavin ve koenzim Q10 içeren mitokondriyal destek tedavisinin yanı sıra biyotin (5 mg/kg/gün) ve tiyamin (40 mg/kg/gün) kombinasyonu başlandı. Antiepileptik tedavi ile birlikte kısmi nöbet kontrolü sağlandı. BTBGD’de prognoz, klinik başlangıç yaşı ve tedaviye başlama zamanı ile yakından ilişkilidir. Bu olgu, özellikle akraba evliliği öyküsü, erken infant dönemi başlangıcı, dirençli nöbet, laktat yüksekliği ve karakteristik nörogörüntüleme bulgularının varlığında BTBGD’nin erken dönemde akla getirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Erken tanı ve zamanında başlanan yüksek doz biyotin-tiyamin tedavisi, geri dönüşsüz nörolojik hasarın önlenmesinde kritik öneme sahiptir.^{1,2}

Anahtar Kelimeler: Biyotin tiyamin yanıtı bazal ganglia hastalığı, Epilepsi, Gelişim geriliği

Kaynakça

1-Tabarki B, Al-Hashem A, Ortigoza-Escobar JD, Alsharhan H, Alfadhel M. Biotin-Thiamine-Responsive Basal Ganglia Disease. 2013 Nov 21 [updated 2025 Jan 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 24260777.

2-Saini AG, Sharma S. Biotin-Thiamine-Responsive Basal Ganglia Disease in Children: A Treatable Neurometabolic Disorder. Ann Indian Acad Neurol. 2021 Mar-Apr;24(2):173-177. doi: 10.4103/aian.AIAN_952_20. Epub 2021 Mar 31. PMID: 34220059; PMCID: PMC8232498.

17- Nadir Bir Mikrosefali Nedeni: Tiamin Pirofosfat Taşıyıcı Eksikliği

Buğse Tıraş¹, Ayşe Şenol Ersak², Sezai Arslan³, Çiğdem Yüce Kahraman⁴, Kısmet Çıkkı²

1- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye

2-Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye

3- Çocuk Metabolizma Kliniği, Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erzurum, Türkiye

4-Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Erzurum, Türkiye

Tiaminin aktif formu tiamin pirofosfattır (TPP). Tiamin hücre membranından tiamin taşıyıcı reseptör 1 ve 2 (THTR1-2) ile hücre içine taşınır. Hücre içine alınan tiamin, tiamin fosfokinaz (TPK) enzimi ile aktif form olan TPP’ye çevrilir. TPP’de tiamin pirofosfat taşıyıcı ile mitokondriye taşınır. TPP’nin taşınmasından SLC25A19 geni sorumludur. SLC25A19 genindeki patojenik varyantlar Amish tipi lethal mikrosefaliden sorumludur. Amish tipi lethal mikrosefali, ciddi konjenital mikrosefali, gelişim geriliği, santral sinir sistemi malformasyonları, nöbet ve ensefalopati ile karakterizedir. Laktik asidoz ve idrarda alfa-ketoglutarik asit artışı görülebilir. Kesin tanı genetik analiz ile konur. Tiamin tedavisi etkisizdir.

2 aylık erkek hasta ulusal yenidoğan taramasından biyotinidaz eksikliği şüphesi ile yönlendirildi. Prenatal ve natalinde özellik yoktu. Anne-baba akraba idi. Ailenin 2 çocuğu mikrosefali ve nöbet nedeniyle erken yaşlarda kaybedilmişti. Baş çevresi 2 persentil (-2.01 SD)’di. Biyotinidaz aktivitesi %7’di. Biyotinidaz eksikliği ile takibe alındı. Ayrıca aile öyküsü nedeniyle anne kan fenilalanin düzeyi dahil tüm metabolik tetkikleri gönderildi. Anne kan fenilalanin düzeyi normal. Metabolik tetkikleri tanısal değildi. Kraniyal görüntülemesinde kolposefali ve korpus kollosum agenezisi tespit edildi. İzlemde baş çevresi 7 aylıkken 0.36 persentil (-2.69 SD); 9 aylıkken 0.21 persentil (-2.86 SD); 13 aylıkken

0.02 persentil (-3.97 SD)'di. Tüm ekzom sekans analizinde BTB geninde c.410G>A homozigot ve SLC25A19 geninde c.246C>G homozigot varyantlar tespit edildi.

Mikrosefali biyotinidaz eksikliğinde beklenen bir durum değildir. Aile hikayesi ve anne baba arasında akrabalık olan hasta tüm ekzom sekans analizi ile ayrıca Amish tipi lethal mikrosefali eksikliği tanısı aldı. Amish tipi lethal mikrosefali konjenital progresif mikrosefali metabolik sebeplerinden biridir.

18- Hipervalinemi ve Hiperizolösinemi ile Seyreden Branched-Chain Amino Acid Transaminase 2 (BCAT2) Eksikliği: Olgu Sunumu

Ayça Burcu Kahraman¹

Konya Şehir Hastanesi¹, Çocuk Metabolizma Bölümü, Konya, Türkiye

Giriş: Branched-chain amino acid transaminase 2 (BCAT2) eksikliği, dallı zincirli aminoasitlerin (BCAA) metabolizmasındaki ilk basamağın bozulmasıyla ortaya çıkan son derece nadir, otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik özellikleri ve uzun dönem sonuçları literatürde sınırlı sayıda tanımlanmıştır.

Olgu Sunumu: 19 yaşında kadın hasta, aralıklı kusma atakları, proteinli gıdalardan kaçınma ve plazma lösin, izölösün ve valin yüksekliği nedeniyle intermittan tip MSUD ön tanısıyla izlenmekteydi. Bu dönemde yapılan plazma aminoasit analizlerinde valin 1013 µmol/L, lösin 515 µmol/L, izölösün 312 µmol/L düzeylerine kadar yükselmiş. Yoğun bakım ve diyaliz gereksinimi olmamış. Beyin MRG'de bilateral periventriküler ve subkortikal beyaz cevher hiperintensiteleri saptanmış. Hastaya düşük proteinli diyet ve MSUD maması başlanmış, fakat bulantıları daha çok arttığı için uyum sağlayamamış. BCKDHA, BCKDHB ve DBT genlerinde mutasyon saptanmamış.

Kliniği ve laboratuvar bulguları MSUD ile uyumlu düşünülmeyişi ve ayırıcı tanıda valin metabolizma bozukluğu düşünüldüğü için, 21 yaşında yapılan tüm ekzom analizinde BCAT2 (NM_001190.4) c.1021G>A; p.Ala341Thr (rs779570956) homozigot mutasyon tespit edildi, ebeveynlerde heterozigot taşıyıcılık gösterildi ve BCAT2 eksikliği tanısı doğrulandı. Hastanın MSUD maması kesildi ve B6 vitamini başlandı. yüksek doz B6 vitamini (piridoksin, 200–250 mg/gün) ile plazma valin düzeyi 1004 µmol/L'den 590 µmol/L'ye, izölösün 161 µmol/L'den 122 µmol/L'ye düştü, parsiyel yanıt gözlemlendi. Hasta halen 1x250 mg B6 tedavisi ile semptomsuz şekilde izlenmekte ve üniversite öğrenimine devam etmektedir.

Sonuç: Bu olgu, valin düzeyinin lösinde daha yüksek olduğu ve idrar organik asit analizinde izoketokaproik asit saptanmadığı durumlarda BCAT2 eksikliğinin akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

19- Nadir bir olgu: Biyotinidaz eksikliği ile birlikte MYO15A ve DCX gen mutasyonları saptanan, işitme kaybı ve dirençli epilepsi bulguları olan hasta

Elif Güler, Mustafa Kılıç

Biyotinidaz eksikliği BTB geninde biallelik patojenik varyantların olması ile görülen otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Dermatit, alopesi, stridor, apne, hipotoni, gelişme geriliği, epilepsi, işitme ve görme problemleri ve sık enfeksiyon geçirme görülebilmektedir. Ulusal yenidoğan tarama programı ile erken tanı alan ve tedavisi başlanan hastalarda son derece yüz güldürücü sonuçlar elde

edilmektedir. Altı yaşında kız hasta, Ulusal Yenidoğan Tarama Programı'nda biyotinidaz eksikliği saptanarak 41 günlük iken kliniğimize yönlendirilmiştir. Biotinidaz düzeyi 2 U/L düşük ve BTG geninde c1270G>C p.Asp424His homozigot mutasyon saptanarak hafif biyotinidaz eksikliği tanısı almıştır. Erken dönemde başlanan biotin tedavisine rağmen, izlemde işitme kaybı ve dirençli epilepsileri gelişmiştir. Kardeşte ve amcada da işitme kaybı olan hastamıza klinik ekzom inceleme (CES) analizi yapılmış ve MYO15A geninde homozigot mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonun sendromik olmayan işitme kaybı ile ilişkili olduğu görülmüş ve hastamızın işitme kaybının nedeni açıklanmıştır. Kranial MR'da bant heterotopi ve sulkuslarda sığ görüntü izlenmiştir. Çoklu antiepileptik ilaç kullanımına rağmen dirençli epileptik nöbetleri devam eden hastamızdan epilepsi gen paneli gönderilmiş ve heterozigot DCX mutasyonu saptanmıştır. Söz konusu mutasyonun cinsiyete göre farklı fenotipik özellikleri olmakla beraber, X'e bağlı kalıtmakta ve kız cinsiyette subkortikal laminal heterotopi ile gitmektedir. Hastamızın klinik bulguları bir arada değerlendirildiğinde üç farklı genetik mutasyon sonucu bu fenotipik özelliklerin ortaya çıktığı tespit edilmiştir.

Biotinidaz eksikliği olan hastalarda, erken başlanan tedaviye rağmen dirençli semptomlar veya tedaviye yetersiz yanıt söz konusu ise eşlik eden başka hastalıkları araştırmak önemlidir.

20- Erken Tedavi Edilen Biotinidaz Eksikliğinde Devam Eden Nörogelişimsel Bulgular: Altta Yatan CNOT3-İlişkili Entelektüel Gelişimsel Bozukluk Olgusu

Selen Has Özhan¹, Harun Yıldız², Mustafa Kılıç³

- 1) T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara
- 2) T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara
- 3) T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Biotinidaz eksikliği (BTG), yenidoğan taraması ve biotin tedavisiyle çoğunlukla normal gelişim gösteren otozomal resesif bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Ancak erken ve düzenli tedaviye karşın ortaya çıkan nörogelişimsel sorunlar fenotip-genotip uyumsuzluğunu ve "ikili tanı" olasılığını düşündürmelidir. Ulusal yenidoğan taramasında hafif BTG saptanan erkek olguda enzim aktivitesi 1,8 U/L (ref. 3,5–13,8) olup postnatal 3. ayda 5 mg/gün biotin başlanmış; BTG geninde homozigot c.1270G>A p.(D424H) patojenik varyantla tanı doğrulanmıştır. Tedaviyi aksatmayan hasta, 9 yaşında; 2 yaşında başlayan nöbet, 3 yaşında geçirilmiş sinüs ven trombozu, okul başarısında belirgin düşüklük, stereotipik hareketler, dismorfik yüz, nistagmus ve pektus ekskavatum nedeniyle bölümümüze danışıldı. Tandem MS, plazma/idrarda aminoasit, idrar organik asit, çok uzun ve dallı zincirli yağ asitleri analizleri nonspesifikti. Beyin MRG'de periventriküler beyaz cevher hacim kaybı ve ince korpus kallozum izlendi. Tüm ekzom dizilemede (WES) CNOT3 geninde klinik önemi bilinmeyen heterozigot c.1607C>A p.(Ala536Asp) varyant saptandı. Klinik tablo otozomal dominant kalıtılan CNOT3-ilişkili "konuşma gecikmesi, otizm ve dismorfik yüz özellikleri ile seyreden entelektüel gelişimsel bozukluk (IDDSADF)" ile uyumluydu; ebeveyn segregasyon doğrulaması planlandı. Bulgularımız, doğumdan itibaren düzenli biotin alan BTG'li çocuklarda beklenmeyen nörogelişimsel belirtiler görüldüğünde, doz/uyumsuzluk dışlandıktan sonra eşlik eden ikinci tanının aktif biçimde araştırılması gerektiğini göstermektedir. Sistematik genomik değerlendirme (WES ve aile segregasyonu) klinik yönetim ve aile danışmanlığı açısından önem taşımaktadır.

21- Konjenital Methemoglobinemi Tanılı Olgu Sunumu

Sevgi Dođan¹, Gizem Gökçe Altaş¹, Mustafa Kılıç²

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara
2. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Methemoglobin, hemoglobindeki demirin fizyolojik olarak indirgenmiş ferröz (Fe²⁺) formdan okside ferrik (Fe³⁺) forma dönüşmesi sonucu ortaya çıkar. Ferrik demir oksijen bağlama kapasitesine sahip değildir ve bu durum dokulara oksijen sunumunu bozar ve hipoksiye neden olur.¹ Methemoglobinemi edinsel veya konjenital olabilir. Edinsel formlar sıklıkla oksidatif ilaçlar (dapson, lokal anestezikler, nitratlar) ya da kimyasal ajanlara maruziyet sonrası gelişirken; konjenital formlar, hemoglobinin indirgenmesinden sorumlu enzimlerdeki veya hemoglobinin yapısal proteinlerindeki genetik defektlerden kaynaklanır.^{2,3} En sık görülen kalıtsal neden, Sitokrom B5 Redüktaz (CYB5R3) eksikliğidir. Bu durum, otozomal resesif geçiş gösterir ve iki klinik alt tipe ayrılır. Tip 1 yalnızca eritrositlerde enzim eksikliği ile karakterize olup kronik, yaşam boyu devam eden siyanoz ile seyrederken; Tip 2 de tüm dokularda enzim eksikliğine bağlı ağır nörolojik bulgular ve kötü prognoz ile tanımlanmaktadır. Tanıda venöz kan gazında methemoglobin düzeyi normalde <%1 iken, hasta bireylerde genellikle >%10–20 saptanır. Bu yazıda konjenital methemoglobinemi tanısı alan bir olgu sunulmuştur (4).

8 yaşındaki kız hasta, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı ile 5 yıldır çocuk romatoloji bölümünde takiplidir. Son muayenesinde dudakların hafif siyanoze olması üzerine bakılan oksijen satürasyonu %95 iken venöz kan gazında, methemoglobin düzeyi %13.5 saptanması ile tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenesinde dudaklarda hafif siyanoz gözlemlendi, diğer sistem muayeneleri normaldi. Rutin laboratuvar tetkikleri ve Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi normaldi. Methemoglobinemi ön tanısı ile istenen genetik analizinde CYB5R3 geninde birleşik heterozigot c.478C>T p.Arg160*;c.745G>Cp.Gly249Arg patojenik varyant tespit edildi. Hastaya tedavide günde 2 kez 500 mg C vitamini başlandı.

Konjenital methemoglobinemi, nadir görülmekle birlikte siyanoz ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir.

Kaynaklar

- 1-Gupta V, Kulkarni A, Warang P, Devendra R, Chiddarwar A, Kedar P. Mutation update: Variants of the CYB5R3 gene in recessive congenital methemoglobinemia. Hum Mutat. 2020;41(4):737-48. doi: 10.1002/humu.23973.
- 2-Virşilas E, Timukienė L, Liubşys A. Congenital methemoglobinemia: Rare presentation of cyanosis in newborns. Clin Pract. 2019;9(4):1188. doi: 10.4081/cp.2019.1188.
- 3-Aldeeb M, Khalil IA, Yassin MA. Congenital Methemoglobinemia in a 33-Year-Old Patient: A Case Report on a Rare Presentation and a Review of the Literature. Cureus. 2023;15(3):e35974. doi: 10.7759/cureus.35974.
- 4-Al-Abdulmalek A, Al-Sulaiman R, Abu-Tineh M, Yassin MA. Congenital Methemoglobinemia: First Confirmed Case in the Arab Population with a Novel Variant in the CYB5R Gene in the State of Qatar: A Case Report. J Blood Med. 2023;14:247-51. doi: 10.2147/JBM.S395865.

22- Çinko yüksekliğinin eşlik ettiği bir lizinürik protein intoleransı olgusu

Gizem Gökçe Altaş¹, Sevgi Doğan¹, Mustafa Kılıç²

1T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara,Türkiye

2T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

Lizinürik protein intoleransı (LPI), dibazik aminoasitlerin taşınmasını etkileyen nadir bir otozomal resesif geçişli hastalıktır. Bu aminoasitlerin emiliminin bozulması hiperamonyemi, büyüme geriliği, hepatosplenomegali gibi bulgulara yol açar (1). Protein kısıtlı diyet nedeniyle LPI hastaları nutrisyonel eksiklik için risk altındadır (2). Et ve deniz ürünleri çinkonun başlıca kaynakları olması sebebiyle hastalarda çinko düşüklüğü beklenirken, bazı LPI hastalarında hafif çinko yüksekliği izlenmektedir. Bu yüksekliğin LPI hastalarında çinko bağlayıcı protein olan kalprotektin artışına bağlı olabileceği bildirilmiştir (3). Bu çalışmada çinko yüksekliği olan bir LPI olgusu sunulmuştur.

On dört yaşında erkek hasta, iki yıldır olan ellerde tremor şikayetiyle başvurdu. Doğum öyküsünde özellik yoktu. İnfantil dönemde hepatosplenomegali nedeniyle tetkik edilmişti. Gelişim basamakları normaldi; ancak belirgin büyüme geriliği mevcuttu. Proteinden kaçınma öyküsü vardı. Anne ve baba aynı köydendi. Ailede bilinen hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde ellerde postural tremor, serebellar testlerde hafif beceriksizlik ve splenomegali mevcuttu. Abdomen ultrasonografisinde splenomegali izlendi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme ve elektromiyografisi normaldi. Göz muayenesi normaldi. Hastanın temel biyokimyasal tetkikleri normaldi. Metabolik tetkiklerinde amonyak yüksekliği, kan aminoasitlerinde lizin ve ornitin düşüklüğü, idrar aminoasitlerinde lizin, ornitin, strülin atılımları görüldü. Hastanın takipleri süresince belirgin ferritin yüksekliği mevcuttu. Takibinde çinko düzeyleri yüksek izlendi (1278 µg/L, RR: 630-1180 µg/L). Hastanın LPI ön tanısıyla gönderilen genetik inceleme sonucunda SLC7A7 geninde c.736A>C p.Asn246His homozigot olası patojenik varyant tespit edildi ve hastaya LPI tanısı konuldu. Hastaya protein kısıtlı diyet, sitrülün, arjinin, lizin suplementasyonları, sodyum benzoat ve karnitin tedavileri başlandı.

LPI’da izlenen çinko yüksekliğinin mekanizması henüz net olmamakla birlikte, belirgin büyüme geriliği olan hastalarda çinko yüksekliğinin olması LPI açısından uyarıcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Lizinürik protein intoleransı, büyüme geriliği, çinko, SLC7A7

KAYNAKLAR

- 1) Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance. J Hum Genet. 2019;64(9):849-58. doi: 10.1038/s10038-019-0620-6.
- 2) Tanner LM, Näntö-Salonen K, Venetoklis J, Kotilainen S, Niinikoski H, Huoponen K, Simell O. Nutrient intake in lysinuric protein intolerance. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):716-21. doi: 10.1007/s10545-007-0558-2.
- 3) Kärki M, Tanner L, Lahtinen S, Soukka T, Niinikoski H. Plasma calprotectin is extremely high in patients with lysinuric protein intolerance. JIMD Rep. 2023;64(4):293-99. doi: 10.1002/jmd2.12377.

23- Akrodermatitis Enteropatika Tanılı Vaka Sunumu

Suzan İcil¹, Esra Sayar¹, Caner Aytekin², Mustafa Kılıç³

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

2. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları Ünitesi, Ankara
3. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Özet:

Akrodermatitis enteropatika (AE), periorofasial ve akral dermatit, alopesi ve ishal ile karakterize nadir bir hastalıktır.¹ Hastalık, çinko emilim bozukluğuna neden olan çinko taşıyıcı proteini Zip4'ü kodlayan SLC39A4 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.² Dünya genelinde tahmini insidansı 1:500,000 olarak belirlenmiştir (5). Çinko; bağışıklık, hücre bölünmesi ve yara iyileşmesinde kritik rol oynadığından eksikliği; büyüme geriliği, immünitede zayıflık, dermatolojik ve mukozal lezyonlar, anemi ve gelişimsel gecikme gibi ciddi klinik tablolara yol açar.³ Tedavi edilmediğinde cilt lezyonları sekonder bakteriyel veya fungal enfeksiyonlarla komplike olabilir.^{4,5} Tanı, düşük plazma çinko düzeyleri ve klinik bulgulara dayanır ancak kesin tanı SLC39A4 gen analizi ile konulur.⁶ Tedavi ömür boyu 3 mg/kg/gün elemental çinko ile yapılır, doz klinik yanıtı göre ayarlanabilir ve düzenli laboratuvar izlemi önerilir.^{5,7}

On beş aylık kız hasta, beş aydır tekrarlayan, ağız kenarı, el-ayak, kalça ve anogenital bölgede veziküler, eksudatif, kaşıntılı lezyonlar ile başvurdu. Saçlarda incelme, tırnaklarda dökülme ve mukozal kandidiyazis saptandı. Sistemik bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde immün yetmezlik bulgusu yoktu, serum çinko (280 µg/L; 630-1180 µg/L) ve alkalen fosfataz (78 U/L; 118-360) düzeyleri düşüktü. AE ön tanısı ile çinko tedavisi 3 mg/kg/gün başlandı. SLC39A4 geninde homozigot patojenik varyant saptanarak tanısı doğrulandı. Tedavi ile cilt lezyonları düzeldi; tedavi uyumsuzluğu nedeniyle bazı dönemlerde döküntüleri, saç dökülmesi tekrar etti ve çinko dozu kademeli olarak 10 mg/kg/gün'e yükseltildi. Aile düzenli takibin önemi hakkında bilgilendirildi.

AE, nadir görülmekle birlikte dikkatli öykü, uygun laboratuvar incelemeleri ve zamanında başlanacak çinko tedavisi, hastalığın yönetiminde kritik öneme sahiptir. Bu vaka, çinko eksikliğinin olumsuz etkilerini önlemek için AE'nin erken teşhis ve tedavisinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akrodermatitis Enteropatika, Dermatit, Çinko, Alkalen Fosfataz, SLC39A4 geni Kaynaklar

1. Danbolt N, Closs K. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol.* (1942) 23:127–69.
2. Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet.* (2002) 71:66–73. doi: 10.1086/341125
3. Takubo K, Htun P. W, Ueda T, Sera Y, Iwasaki M, Koizumi M, et al. MBTD1 preserves adult hematopoietic stem cell pool size and function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120:e2206860120. doi:10.1073/pnas.2206860120
4. Abu-Duhier F, Pooranachandran V, McDonagh AJ, et al.: Whole genome sequencing in an acrodermatitis enteropathica family from the Middle East. *Dermatol Res Pract.* 2018, 2018: 10.1155/2018/1284568
5. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, Fazel N: Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007, 56:116-24. 10.1016/j.jaad.2006.08.015
6. Al Naamani A, Al Lawati T: Acrodermatitis enteropathica: a case report. *Oman Med J.* 2020, 35:10.5001/omj.2020.97
7. Jagadeesan S, Kaliyadan F. Acrodermatitis Enteropathica [Updated 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. (2025).