

# BÖLÜM 84

## NÖROTRANSMİTTER METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Yılmaz AKBAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nöronlar sinaps adı verilen bağlantılar ile kendi aralarında bir ağ oluştururlar. Bir nöronun 1000 den fazla sinaps bağlantısı olabilir. Ortalama bir insan beyninde ise 100 trilyondan fazla sinaptik bağlantı mevcuttur.<sup>1</sup> Nöronlar bu bağlantılar sayesinde taşıdıkları elektriksel iletiyi diğer nöronlara aktarır işlev görmektedir. Bu aktarım sinaps boşluğunda nörotransmitter adı verilen kimyasal maddeler sayesinde meydana gelmektedir.

Nörotransmitterler nöronda oluşturulup vesiküllerde depolanmakta ve ihtiyaç halinde sinaptik boşluğa salınmaktadır. İşlevi biten nörotransmitterler ise çeşitli kimyasal basamaklarla parçalandıktan sonra tekrar hücre içine alınmaktadır. Oldukça karmaşık olan bu kimyasal süreç Şekil 1'de özetlenmiştir.<sup>2</sup> Nörotransmitterler kimyasal yapılarına göre aminoasit nörotransmitterler (glisin, glutamat vb.) monoamin nörotransmitterler (epinefrin, norepinefrin, dopamin, seratonin) ve nöropeptidler şeklinde sınıflandırılabilir.<sup>1</sup> Primer nörotransmitter bozuklukları bu maddelerin üretim, depolanma, transfer veya yıkım basamaklarının herhangi birinde meydana gelen

bozukluk sonucu ortaya çıkan kalıtsal hastalıklardır.

Klinik bulgular hafif psikiyatrik bulgulardan ağır piramidal ve extrapiramidal motor bozukluklara kadar değişebilir. Bu hastalık grubuna spesifik bulgular ise; dopamin cevaplı distoniler, okulojirik krizler, tremor, pitozis, hipotoni, hipersalivasyon, gelişme geriliği, diüurnal ritim gösteren motor bozukluklardır. Klinik bulguların çok çeşitli olması nedeniyle serebralpalsi, epileptik ensefalopati, erken başlangıçlı Parkinson, primer genetik distoni gibi hastalıklar ile karıştırılmakta bu da tanının gecikmesine neden olmaktadır.<sup>3</sup>

Bu derlemede monoamin nörotransmitter seviyelerinde bozukluklara yol açan primer nörotransmitter metabolizması bozuklukları ele alınacaktır. Tetrahydrobiopterin (BH4) bu nörotransmitterlerin yapımında önemli rol oynadığı için BH4 bozukluklarına da yer verilecektir.

### PTERİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Tetrahydrobiopterin(BH4) fenilalaninhidroksilaz(PAH), tirozinhidroksilaz(TH) ve trip-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., mberf@hotmail.com

## SONUÇ

Primer nörotransmitter bozuklukları son yıllarda ortaya çıkmış ve giderek büyüyen bir hastalık grubur. Bu grupta yer alan hastalıkların serebral palsy, mitokondrial ensefalopati vb. hastalıklarla karışması geç tanı konulmasına neden olmaktadır. Özellikle bu grupta yer alan bazı defektlerin erken tanı ve tedavisi prognoz yönünden oldukça önemlidir. Bu nedenle bu hastalıkların tanısı bazen hayati bir öneme sahip olabilir. Tanı için ilk gerekli olan nörotransmitter defektinden şüphelenmektir. İyi bir anamnez ve fizik muayene sonrası BOS, kan ve idrarda pterin, nörotransmitter yıkım ürünleri veya ara ürünlere bakılabilir. Klinik bulguların bazen silik olması ve laboratuvar çalışmalarının zorluğu nedeniyle tanı koyma süreci uzayabiliyor. Özellikle BOS’nda nörotransmitter analizi uzman bir laboratuvar da katı kurallar altında toplanmış numulerinin incelenmesi ile yapılabilir. Elde edilen sonuçlarla oluşacak kafa karışıklığını gidermek için uygun bir tanısal algoritma oldukça faydalıdır (Şekil 2). Genetik analizler ise tanıyı doğrulamak için çok önemlidir.

Detaylı bir öykü ve fizik muayene, BOS’ta ki nörotransmitterlerin uygun şekilde değerlendirilmesi, hedeflenen genetik tarama ve nörotransmitter bozukluklarını taklit eden bozuklukların dışlanması klinisyeni doğru teşhis ve uygun tedaviye götürür.

## KAYNAKLAR

1. Nestler EJ, Hyman SE, Holtzman DM, Malenka RC. Synaptic transmission. Molecular Neuropharmacology. Third ed. McGrawHill;2014
2. Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, Opladen T. Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment. Neuropediatrics. 2019 Feb;50(1):2-14. doi: 10.1055/s-0038-1673630. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30372766.
3. Fernandez-Alvarez E (2009) Movement disorders in children: recent advances in management. Indian J Pediatr 76:531-536
4. Crane BR, Arvai AS, Ghosh DK, et al. Structure of nitric oxide synthase oxygenase dimer with pterin and substrate. Science 1998;279(5359):2121-2126
5. Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. Hum Mutat 2006;27:870-7.
6. Opladen T, Hoffmann G, Hörster F, et al. Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. Mov Disord 2011;26(01):157-161
7. Niederwieser A, Shintaku H, Leimbacher W, et al. "Peripheral" tetrahydropterin deficiency with hyperphenylalaninemia due to incomplete 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency or heterozygosity. Eur J Pediatr 1987;146(03):228-232
8. Leuzzi V, Carducci CA, Carducci CL, et al. Phenotypic variability, neurological outcome and genetic background of 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency. Clin Genet 2010;77(03):249-257
9. Opladen T, Hoffman G, Blau N. An international survey of patients with tetrahydropterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninemia. JIMD 2012;35(6):963-73
10. Thöny B, Neuheiser F, Kierat L, et al. Mutations in the pterin-4alpha-carbinolamine dehydratase (PCBD) gene cause a benign form of hyperphenylalaninemia. Hum Genet 1998;103(02):162-167
11. Blau N, Thöny B, Cotton RGH, et al. Disorders of tetrahydropterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al., ed. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1725-1776
12. Hyland K, Shoffner J, Heales SJ. Cerebral folate deficiency. J Inher Metab Dis 2010;33(05):563-570
13. Longo N. Disorders of biopterin metabolism. J Inher Metab Dis 2009;32:333-42
14. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. Delineation of the clinical syndrome and clues to pathogenesis. Adv Neurol 1993;60:577-585
15. Allen GF, Land JM, Heales SJ. A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Mol Genet Metab 2009;97(1):6-14.
16. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales SJR, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. The Lancet Neurology 2011;10(8):721-733
17. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). Ann Neurol 2003;54(Suppl 6):S32-45.
18. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and non-motor signs. Arch Neurol 2012;69(12):1558-1562
19. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. Ann Neurol 2012; 71(04):520-530
20. Friedman J, Hyland K, Blau N, MacCollin M. Dopa-responsive hypersomnia and mixed movement disorder due to sepiapterin reductase deficiency. Neurology 2006;67(11):2032-2035
21. Neville BG, Parascandolo R, Farrugia R, Felice A.

- Sepiapterinreductasedeficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 2005;128(Pt 10):2291–2296
22. Carducci C, Santagata S, Friedman J, et al. Urine-sepiapterin excretion as a new diagnostic marker for sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2015;115(04):157–160
  23. Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 2010;133(Pt 6):1810–1822
  24. Pons R, Syrengelas D, Youroukos S, et al. Levodopa-induced dyskinesias in tyrosine hydroxylase deficiency. *Mov Disord* 2013;28(08):1058–1063
  25. Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75: 64–71.
  26. Hyland K, Surtees RA, Rodeck C, Clayton PT. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, diagnosis, and treatment of a new inborn error of neurotransmitter amines synthesis. *Neurology* 1992;42(10):1980–1988
  27. Cheung NW, Earl J. Monoamine oxidase deficiency: a cause of flushing and attention-deficit/hyperactivity disorder? *Arch Intern Med* 2001;161(20):2503–2504
  28. Whibley A, Urquhart J, Dore J, et al. Deletion of MAOA and MAOB in a male patient causes severe developmental delay, intermittent hypotonia and stereotypical hand movements. *Eur J Hum Genet* 2010;18(10):1095–1099
  29. Gillman P. K. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:66–74.
  30. Robertson D, Garland EM. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1474/>. Accessed October 1, 2018
  31. Kurian MA, Zhen J, Cheng SY et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest* 2009;119(6):1595–603
  32. Ng J, Zhen J, Meyer E, et al. Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood. *Brain* 2014;137(Pt 4):1107–1119
  33. Yildiz Y, Pektas E, Tokatli A, Haliloglu G. Hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: challenges in diagnosis and treatment. *Neuropediatrics* 2017;48(01):49–52
  34. Rilstone JJ, Alkhatir RA, Minassian BA. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment. *N Engl J Med* 2013;368(06):543–550
  35. Ng J, Heales SJ, Kurian MA. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. *Paediatr Drugs* 2014;16(04):275–291
  36. Kuster, Alice, et al. “Diagnostic approach to neurotransmitter monoamine disorders: experience from clinical, biochemical, and genetic profiles.” *Journal of inherited metabolic disease* 41.1 (2018): 129–139.
  37. Siu, Wai-Kwan. “Genetics of monoamine neurotransmitter disorders.” *Translational pediatrics* 4.2 (2015): 175.
  38. Jakobs C, Bojasch M, Mönch E, Rating D, Siemes H, Hanefeld F (1981) Urinary excretion of gamma-hydroxybutyric acid in a patient with neurological abnormalities. The probability of a new inborn error of metabolism. *Clin Chim Acta* 111:169–178
  39. Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT et al (2003) Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 60:1413–1417
  40. Pearl PL, Shukla L, Theodore WH, Jakobs C, Gibson KM (2011) Epilepsy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism. *Brain and Development* 33:796–805
  41. Vogel KR, Ainslie GR, Gibson KM (2016) mTOR inhibitors rescue premature lethality and attenuate dysregulation of GABAergic/ glutamatergic transcription in murine succinate semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADHD), a disorder of GABA metabolism. *J Inher Metab Dis* 39:877–886
  42. Lakhani R, Vogel KR, Till A et al (2014) Defects in GABA metabolism affect selective autophagy pathways and are alleviated by mTOR inhibition. *EMBO Mol Med* 6:551–566
  43. Applegarth DA, Toone JR (2004) Workshop report. Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia): review and update. *J Inher Metab Dis* 27:417–422
  44. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, van Hove JLK (2012) Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis* 35:253–261
  45. Alfadhel M, Nashabat M, Al Qahtani H et al (2016) Mutation in SLC6A9 encoding a glycine transporter causes a novel form of non-ketotic hyperglycinemia in humans. *Hum Genet* 135:1263–1268
  46. Baker PR, Friederich MW, Swanson MA et al (2014) Variant non-ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX2. *Brain* 137:366–379
  47. Hoover-Fong JE, Shah S, van Hove JLK, Applegarth D, Toone J, Hamosh A (2004) Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* 63:1847–1853
  48. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR 2nd et al (2016) Neurodevelopmental outcome and treatment efficacy of benzoate and dextromethorphan in siblings with attenuated nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr* 17:234–239
  49. De Koning TJ (2017) Amino acid synthesis deficiencies. *J Inher Metab Dis* 40:609–620
  50. Tabatabaie L, Klomp LW, Berger R, de Koning TJ (2010) L-Serine synthesis in the central nervous system: a review on serine deficiency disorders. *Mol Genet Metab* 99:256–262
  51. De Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC, Beemer FA, Dorland L, van den Berg I, Berger R (2004) Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 364:2221–2222