

BÖLÜM 86

VİTAMİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Esra GÜRKAŞ¹

GİRİŞ

Vitaminler temel besin bileşenleridir. Birçok metabolik yolakta enzim kofaktörü, antioksidan, transkripsiyon faktörü olarak veya sinyal iletiminde görev alırlar. İnsanlar endojen yolla vitamin sentezleyemedikleri için beslenme yolu ile almaları gerekir. Vitaminin eksikliği özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kronik hastalığı olan kişilerde, diyalize giren hastalarda, kemoterapi ve parenteral beslenme desteği alan hastalarda görülebilmektedir.

Vitaminlerin çoğunun emilimi, taşınması ve aktivasyonu oldukça karmaşık yollarla gerçekleştirilir. Vitaminlerin emilim, taşınma ve metabolizmasında spesifik basamakları etkileyen veya vitaminin inaktivasyonuna neden olan gittikçe artan sayıda kalıtsal metabolik hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklar sistemik tutulum yapabileceği gibi sadece santral sinir sistemini de etkileyebilir. Diyetle alım eksikliğinin aksine ömür boyu vitamin takviyesi gerektirir. Bu hastalıkların erken tanınması ve tedaviye hızlı bir şekilde başlanması ciddi nörolojik sekelleri önleyebilir. Ayrıca bu hastaların tedavisi için kullanılan dozlar, günlük fizyolojik vitamin ihtiyacının çok üzerindedir.¹

TİAMİN (B1 VİTAMİNİ)

Tiamin, B vitamin kompleks ailesine ait suda çözünür kükürt içeren bir esansiyel vitamindir. Endojen yolla sentezlenemediği için diyet yolu ile alınır. İnsan vücudunda tiamin açısından zengin dokular iskelet kasları, kalp, karaciğer, böbrek ve beyindir. Tiamin, çoğunluğu mitokondride yer alan birçok enzimin kofaktörüdür. Tiamine bağlı enzimlerin bir kısmı enerji metabolizmasında, nükleik asitlerin biyosentezinde yer alırken, diğer kısmı antioksidan mekanizmaların parçasıdır.²

Tiamin üst ince bağırsakta emilir ve hücre zarları boyunca SLC19A2 ve SLC19A3 tarafından kodlanan iki taşıyıcı tarafından taşınır. Tiamin hücre içinde aktif formu olan tiamin pirofosfata (TPP) tiamine pirofosfokinaz-1 (TPK-1) tarafından fosforile edilir ve sitozolik transketolazın kofaktörü olarak çalışır. SLC25A19 tarafından kodlanan başka bir taşıyıcı, TPP'yi mitokondriye aktarır ve burada piruvat dehidrogenaz kompleksinin, dallı zincirli ketotiolaz dehidrogenazın ve alfa-ketoglutarat dehidrogenazın kofaktörü olarak görev yapar.³

¹ Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, esragurkas@yahoo.com

En sık görülen klinik bulgu 3 yaştan önce başlayan gelişimsel gecikme ve/veya gerilemedir. Miyoklonik karakterdeki nöbetler sıklıkla antiepileptik ilaçlara dirençlidir. İlerleyici ataksi, koreoatetoid hareketler, trunkal hipotoni ve alt ekstremitelerde spastisite diğer nörolojik bulgulardır. Hastaların çoğu sosyal iletişim becerilerini kaybeder ve otizm benzeri davranışlar gösterirler. Hastalar izlemde mikrosefali geliştirir.

Beyin görüntüleme bulgularında serebral, serebellar atrofi ve gecikmiş miyelinasyon mevcuttur. MR spektroskopisinde serebral beyaz cevherde düşük konsantrasyonlarda inositol ve kolin olduğu görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde beyin MR görüntülemelerinde beyaz cevherde fokal T2 hiperintensiteleri saptanabilir. EEG'de sıklıkla zemin ritminde yavaşlama ve multifokal epileptiform aktivite görür. Beyin omurilik sıvısından 5-metil-THF düzeyleri çok düşüktür.⁵⁵

Serebral folat eksikliği potansiyel olarak tedavi edilebilir bir durumdur fakat hastaların erken tanınması ve tedaviye erken başlanması gerekir. Oral 5-10 mg/kg folinik asit takviyesi, serebral kolin ve inositol konsantrasyonlarının normalleşmesine ve 5-metil-THF düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bazı hastalarda folinik asit intravenöz veya intratekal olarak da uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Plecko B, Steinfeld R. Disorders of vitamin metabolism. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2017:e927-e951.
2. Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, Giulivi C. Neurological, Psychiatric, and Biochemical Aspects of Thiamine Deficiency in Children and Adults. *Front Psychiatry*. 2019;10:207.
3. Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, Ortigoza-Escobar JD, Pérez-Dueñas B. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: A review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):581-597.
4. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr*. 2009;155: 888-892.
5. Akın L, Kurtoğlu S, Kendirci M, Akın MA, Karakükçü M. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):36-39.
6. Tabarki B, Al-Shafi S, Al-Shahwan S et al. Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: clinical, radiologic, and genetic findings. *Neurology*. 2013;80(3):261-267.
7. Ortigoza-Escobar JD, Alfadhel M, Molero-Luis M et al. Thiamine deficiency in childhood with attention to genetic causes: Survival and outcome predictors. *Ann Neurol*. 2017;82(3):317-330.
8. Ortigoza-Escobar JD, Molero-Luis M, Arias A, et al. Free-thiamine is a potential biomarker of thiamine transporter-2 deficiency: a treatable cause of Leigh syndrome. *Brain*. 2016;139(Pt 1):31-38.
9. Kamaşak T, Havalı C, İnce H et al. Are diagnostic magnetic resonance patterns life-saving in children with biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease? *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):1139-1149.
10. Kelley RI, Robinson D, Puffenberger EG, Strauss KA, Morton DH. Amish lethal microcephaly: a new metabolic disorder with severe congenital microcephaly and 2-ketoglutaric aciduria. *Am J Med Genet*. 2002;112:318-326.
11. Spiegel R, Shaag A, Edvardson S, et al. SLC25A19 mutation as a cause of neuropathy and bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol*. 2009;66(3):419-424.
12. Banka S, de Goede C, Yue WW, et al. Expanding the clinical and molecular spectrum of thiamine pyrophosphokinase deficiency: a treatable neurological disorder caused by TPK1 mutations. *Mol Genet Metab*. 2014;113(4):301-306.
13. Balasubramaniam S, Christodoulou J, Rahman S. Disorders of riboflavin metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):608-619.
14. Barile M, Giancaspero TA, Leone P, Galluccio M, Indiveri C. Riboflavin transport and metabolism in humans. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(4):545-557.
15. Green P, Wiseman M, Crow YJ, et al. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome, a ponto-bulbar palsy with deafness, is caused by mutations in C20ORF54. *Am J Hum Genet*. 2010;86:485-489.
16. Bosch AM, Stroek K, Abeling NG, Waterham HR, Ijlst L, Wanders RJ. The Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome revisited: natural history, genetics, treatment and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:83.
17. Cali E, Dominik N, Manole A, Houlden H. Riboflavin Transporter Deficiency. 2015 Jun 11 [Updated 2021 Apr 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
18. Foley AR, Menezes MP, Pandraud A et al. Treatable childhood neuronopathy caused by mutations in riboflavin transporter RFVT2. *Brain*. 2014;137:44-56.
19. Garg M, Kulkarni SD, Hegde AU, Shah KN. Riboflavin treatment in genetically proven Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13:471-473.
20. Chiong MA, Sim KG, Carpenter K et al. Transient multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency in a newborn female caused by maternal riboflavin deficiency. *Molec Genet Metab*. 2007;92: 109-114.
21. Schiff M, Veauville-Merlié A, Su CH et al. SLC25A32 Mutations and Riboflavin-Responsive Exercise Intolerance. *N Engl J Med*. 2016;374(8):795-797.

22. Olsen RKJ, Koňariková E, Giancaspero TA et al. Riboflavin-Responsive and Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1130-1145.
23. Yazdanpanah B, Wiegmann K, Tchikov V et al. Riboflavin kinase couples TNF receptor 1 to NADPH oxidase. *Nature.* 2009;460:1159-1163.
24. Clayton PT. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):317-326.
25. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B₆ metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):629-646.
26. Spector R, Johanson CE. Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on Vitamins B and E. *J Neurochem.* 2007;103(2):425-438.
27. Gospe SM Jr. Pyridoxine-Dependent Epilepsy. 2001 Dec 7 [Updated 2017 Apr 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
28. van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr Neurol.* 2016;59:6-12.
29. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain.* 2010;133(Pt7):2148-2159.
30. Toldo I, Bonardi CM, Bettella E et al. Brain malformations associated to Aldh7a1 gene mutations: Report of a novel homozygous mutation and literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):1042-1053.
31. Mills PB, Struys E, Jakobs C et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med.* 2006;12(3):307-309.
32. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):48-60.
33. van de Ven S, Gardeitchik T, Kouwenberg D, Kluijtmans L, Wevers R, Morava E. Long-term clinical outcome, therapy and mild mitochondrial dysfunction in hyperprolinemia. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:383-390.
34. Kuo ME, Wang HS. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol.* 2002;26:146-147.
35. Mills PB, Surtees RA, Champion MP et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005;14(8):1077-1086.
36. Plecko B, Paul K, Mills P, et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology* 2014;82(16):1425-1433.
37. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(6):345-354.
38. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17040.
39. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):127-135.
40. Thauvin-Robinet C, Roze E, Couvreur G et al. The adolescent and adult form of cobalamin C disease: clinical and molecular spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):725-728.
41. Coelho D, Suormala T, Stucki M et al. Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *N Engl J Med.* 2008;358:1454-1464.
42. Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(1):33-44.
43. Alfadhel M, Lillquist YP, Davis C, Junker AK, Stockler-Ipsiroglu S. Eighteen-year follow-up of a patient with cobalamin F disease (cblF): report and review. *Am. J. Med. Genet.* 2011;155A: 2571-2577.
44. Rosenblatt D.S., Fowler B. Disorders of Cobalamin and Folate Transport and Metabolism. In: Fernandes J., Saudubray JM., van den Berghe G., Walter J.H. (eds) *Inborn Metabolic Diseases.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2006:342-356.
45. Zavadakova P, Fowler B, Zeman J et al. CblE type of homocystinuria due to methionine synthase reductase deficiency: clinical and molecular studies and prenatal diagnosis in two families. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25(6):461-476.
46. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1-2):121-138.
47. Djukic A. Folate-responsive neurologic diseases. *Pediatr Neurol.* 2007;37(6):387-397.
48. Banka S, Blom HJ, Walter J et al. Identification and characterization of an inborn error of metabolism caused by dihydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet.* 2011;88(2):216-225.
49. Cappuccio G, Cozzolino C, Frisso G et al. Pearls & oysters: familial epileptic encephalopathy due to methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Neurology.* 2014;83(3):e41-44.
50. Lossos A, Teltsh O, Milman T et al. Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: clinical clues to a potentially treatable cause of adult-onset hereditary spastic paraplegia. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):901-904.
51. Diekman EF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM, Rovers MM, van Hasselt PM. Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *JAMA Neurol.* 2014;71(2):188-194.
52. Burda P, Kuster A, Hjalmarson O et al. Characterization and review of MTHFD1 deficiency: four new patients, cellular delineation and response to folic and folinic acid treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(5):863-872.
53. Zhao R, Aluri S, Goldman ID. The proton-coupled folate transporter (PCFT-SLC46A1) and the syndrome of systemic and cerebral folate deficiency of infancy: Hereditary folate malabsorption. *Mol Aspects Med.* 2017;53:57-72.
54. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R et al. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet.* 2009;85(3):354-363.
55. Pope S, Artuch R, Heales S, Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):655-672.