

BÖLÜM 70

NÖROMETABOLİK HASTALIKLARA GİRİŞ

Fatih KARDAŞ¹

GİRİŞ

Nörometabolik hastalıklar, vücutta belirli bir kimyasal reaksiyon için gerekli olan bir enzim veya vitaminin eksikliği veya işlevsizliği ile karakterize edilen bir grup bozukluğu ifade eder.¹

Bir enzimin eksikliği veya işlevsizliği, beyinde belirli tipte nörometabolik hastalıklara yol açan temel bir ürünün (metabolitler) eksikliğine neden olabilir. Bu temel metabolitlerin eksikliği normal beyin gelişimini bozabilir. Ayrıca, bu temel metabolit eksikliği, özellikle çocuklarda gelişen beyinlerde beyin için toksik hale gelebilecek depolanmış materyallere de neden olabilir.¹

Aksi takdirde toksik malzeme spesifik enzimler tarafından metabolize edilecektir. Bu toksik metabolitlerin birikmesi beyin üzerinde zararlı etkiye sahiptir ve sinir hücrelerinin kaybına ve beyin beyaz ve gri maddelerinin bozulmasına yol açar.¹

Nörometabolik hastalıklar, bireysel olarak nadir görülen ancak grup olarak önemli bir yükü olan kalıtsal bozukluklardır. Tek bir gendeki kusurlar veya mutasyonlar, önemli nörometabolik hastalığa yol açan ilgili protein enziminin yapısını ve işlevini bozar. Çocuklar aynı

gen mutasyonuna sahip olmalarına rağmen aynı nörometabolik problemlerden muzdarip olmasalar da, bazı çocuklar doğumda ağır hastadır ve semptomların ortaya çıkmasından hemen sonra ölürken, diğerleri sadece hafifçe etkilenebilir ve semptomları daha sonra ortaya çıkabilir. Doğuştan metabolizma hatalarının en yaygın görülen belirtileri nörolojik belirtilerdir. Nörogelişimsel gecikme, bu ilerleyici bozuklukların çoğunda yalnızca ilk belirtilerdir.

Nörolojik semptomlar, birçok kalıtsal metabolik bozuklukla ilişkili ortaya çıkan ve en belirgin klinik problemlerdir. Bununla birlikte, genel olarak nörolojik problemler, özellikle psikomotor retardasyon yaygındır ve kimin araştırılacağına ve yapılacak testin türüne karar vermek genellikle zordur. Başlangıç yaşı ve klinik seyir genellikle bozukluğun metabolik doğasına ilişkin önemli ipuçları sağlar. Bu aynı zamanda patolojinin kapsamının tanımlanmasının çoğu zaman paha biçilmez olduğu bir durumdur. Sinir sistemi içindeki patolojinin kapsamını belirlemenin yanı sıra, kalıtsal metabolik hastalığın hızlı bir şekilde teşhis edilmesi için diğer organ ve dokuların ne ölçüde dâhil olduğunu belirlemek önemlidir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., sevgigumusoglu@hotmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drmehmetcanpolat@gmail.com

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., seferkumandas@yahoo.com

4. Dermatolojik anormallikler (örneğin biyotinidaz eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, bazı lizozomal depo bozuklukları)
5. Karakteristik MRG anormallikleri (örn. mitokondriyal hastalıklar, glutarik asidüri-1, depolama bozuklukları, konjenital glikozilasyon bozuklukları)
6. Akut metabolik dekompanasyon epizodları (örn. mitokondriyal hastalık, organik asidüri, konjenital glikozilasyon bozuklukları)
7. Dismorfizm (örneğin, depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar, konjenital glikozilasyon bozuklukları)
8. Karakteristik oftalmolojik bulgular (örn. depo hastalığı, mitokondriyal hastalıklar)
9. Karakteristik EEG anormallikleri (örn. Alpers sendromunda epilepsia partialis continua).³⁵

Son olarak, sinir sistemini etkileyen çoğu DMH'de, MR'dan önce veya sonra, bir takım ekstrasnörolojik işaretler ve varlığı tanıda çok yardımcı olan çeşitli nörolojik sendromlar bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Karimzadeh P. Approach to neurometabolic diseases from a pediatric neurological point of view. *Iran J Child Neurol*. 2015;9(1):1-16.
2. Neurologic syndrome. In: *A clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. Clarke JTR, editör. Cambridge University Press. Newyork. 2006; 28-89.
3. Pediatric Neurometabolic Disorders. In: *Neurology Study Guide*. New York; Springer: p. 2005;217-224.
4. Saudubray JM. Neurometabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 595-6.
5. García-Cazorla A, Wolf NI, Mochel F, Hoffmann GF. Neurological Disease. In: *Inherited Metabolic Diseases A Clinical Approach Second Edition*. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, editörler. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2017. p.251-92.
6. Vaillend C, Poirier R, Larroche S. Genes, plasticity and mental retardation. *Behav Brain Res*. 2008; 192: 88-105.
7. Ramocki MB, Zoghbi HY. Failure of neuronal homeostasis results in common neuropasychiatric phenotypes. *Nature*. 2008; 455: 912-8.
8. Stephen G, Kalhler C, Fahey M. Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003; 117C: 31-41.
9. Garcı́a-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 597-608.
10. Stromberger C, Bodamer OA, Stořckler-Ipsiroglu S. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 299-308.
11. Knerr I, Gibson M, Jakobs, C, Pearl PL. Neuropsychiatric morbidity in adolescent and adult succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency patients. *CNS Spectr*. 2008; 13(7): 598-605.
12. Gitiaux C, Ceballos-Picot I, Marie S et al. Misleading behavioural phenotype with adenylosuccinate lyase deficiency. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(1): 133-6.
13. Krasnewich D, O'Brien K, Sparks S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(3): 302-6.
14. Peřrez-Dueřas B, Garcı́a-Cazorla A, Pineda M et al. Longterm evolution of eight Spanish patients with CDG type Ia: typical and atypical manifestations. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13: 444-51.
15. Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res*. 2005; 49(11): 865-87.
16. Gordon N. Sjöegren-Larsson syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49: 152-4.
17. Garcı́a-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M et al. Inborn errors of metabolism and motor disturbances in children. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 618-629.
18. Poretti A, Wolf NI, Boltshauser E. Differential diagnosis of cerebellar atrophy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12(3):155-167.
19. Prasad A, Greenberg C, Prasad C. Ataxia with identified genetic and biochemical defects. 2005. Eriřim tarihi: 01 Haziran 2021. Geneclinics. <http://www.emedicine.com/neuro/topic556.htm>.
20. Fernáandez-Alvarez E, General concepts In: Fernáandez-Alvarez E, Aicardi J (eds) *Movement disorders in children*. London: MacKeith Press; 2001. p 1-23.
21. Assmann B, Surtees R, Hoffmann GF. Approach to the diagnosis of neurotransmitter diseases exemplified by the differential diagnosis of childhood-onset dystonia. *Ann Neurol*. 2003; 54(Suppl 6):S18-24.
22. Sedel F, Barnerias C, Dubourg O, Desgueres I, Lyon-Caen O, Saudubray JM. Peripheral neuropathy and inborn errors of metabolism in adults. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 642-653.
23. Mitchell G, Laroche J, Lambert M et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med*. 1990;322:432-7.
24. Debray FG, Lambert M, Vanasse M et al. Intermittent peripheral weakness as the presenting feature of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2006; 165:462-466.
25. Messing R, Simon R. Seizures as a manifestation of systemic disease. *Neurol Clin*. 1986; 4: 563-584.

26. Finsterer J, Mahjoub, SZ. Presentation of adult mitochondrial epilepsy. *Seizure*. 2013; 22: 119-123.
27. Gupta N, Kabra M, Haberle J. Mutation analysis of Indian patients with urea cycle defects. *Indian Pediatr*. 2012; 49: 585-6.
28. Eeg-Olofsson O, Zhang WW, Olsson Y, Jagell, S, Hagenfeldt L. D-2-hydroxyglutaric aciduria with cerebral, vascular, and muscular abnormalities in a 14-year-old boy. *J. Child Neurol*. 2000; 15: 488-492.
29. Teksam O, Yurdakok M, Coskun, T. Molybdenum cofactor deficiency presenting with severe metabolic acidosis and intracranial hemorrhage. *J. Child Neurol*. 2005; 20: 155-7.
30. Pro S, Randi F, Pulitano P, Vicenzini E, Mecarelli O. Non-convulsive status epilepticus characterised exclusively by a language disorder induced by non-ketotic hyperglycaemia. *Epileptic Disord*. 2011; 13: 193-6.
31. Korman SH, Gutman A. Pitfalls in the diagnosis of glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycemia). *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44: 712-720.
32. Pearl PL, Shukla L, Theodore WH, Jakobs C, Gibson MK. Epilepsy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism. *Brain Dev*. 2011; 33: 796-805.
33. Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung YS, P Kundap U, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):871.
34. Burin MG, Scholz AP, Gus R, et al. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2004;24: 653-7.
35. Dhamija R, Patterson MC, Wirrell EC. Epilepsy in children--when should we think neurometabolic disease? *Child Neurol*. 2012;27(5):663-671.