

ÇOCUKLARDA NÖRODEJENERATİF VE NÖROMETABOLİK HASTALIKLAR

Temel Bilgiler ve Olgularla Tanısal Yaklaşımlar

EDİTÖR
Cengiz HAVALI



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-8259-42-1
Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı Çocuklarda Nörodejeneratif ve Nörometabolik Hastalıklar: Temel Bilgiler ve Olgularla Tanısal Yaklaşımlar
Yayıncı Sertifika No 47518
Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık

Editör Cengiz HAVALI
ORCID iD: 0000-0001-6275-0884
Bisac Code MED056000

Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN
DOI 10.37609/akya.2210

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturmaya, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

Önsöz

Tüm yazarlar ve danışmanlar adına;

Artan bir ivme ile gelişmekte ve değişmekte olan bilimin öncülüğünde, Tıbbi teknik, olanak ve uygulamalarda kat edilen yollar heyecan verici olmaya devam etmektedir. Hem tanı hem tedavi alanlarında edinilen kazanımlarımızı en etkin şekilde kullanmanın ve zenginleştirerek devam ettirmenin yegâne yolunun, günümüzde gittikçe daralmakta ve özgünleşmekte olan Tıbbi alanların üyelerinin özgür, sıkı, iyi niyetli, paylaşımcı biçimde işbirliği yapmalarından geçtiği yadsınamaz. Temel Tıp bilimleri ve Klinik bilimleri uzmanlarının günlük klinik uygulamalarda olduğu gibi bilgi ve deneyim birikimlerini istekli, heyecanlı ve özgür biçimde aktardıkları bu kitabın şimdi ve sonraki zamanlarda öğrenmeyi talep eden herkese, tüm yazarlarımız adına, yararlı olmasını umuyoruz.

Kitapta aktarılan mevcut bilgilerin bir an önce eskimesini, daha doğru bilgilerin, teknik ve tedavilerin hızlıca içerikteki bilgilerin yerini almasını canı gönülden temenni ederiz. Kitap içeriğinde, olgulara dayalı yazılmış bölümlerde, yararlılığı hep kanıtlanmaya devam eden ve bizlere hocalarımız tarafından öğretilmiş klasik hasta yaklaşım biçimine olabildiğince bir disiplin içinde uymaya çaba gösterilmiştir. Bu bağlamda, ilgili olgu temelinde düşünülmüş ve aktarılmış ayırıcı tanılar ve izlenen yollara dair tüm bilgiler en güncel 'tekstbooklar' eşliğinde standardize edilmeye çalışılmıştır. Buna rağmen eksikler olabileceğinin farkında olarak, farklı düşünüş biçimlerinin daha etkin olacağına yönelik getirilecek eleştirileri heyecanla ve devinim yaratmanın umuduyla bekleyeceğiz.

Kitabın tüm yazarları adına Cengiz HAVALI

Not:

Kitapta her bölüm yazarının farklı kullandığı kaynak gösterme biçimleri özellikle olduğu gibi bırakılmıştır. Binlerce dergi, kitap ve diğer yazılı bilgi kaynaklarının, nerdeyse her birinin farklı biçimler istediği, standardize edilmeyen bu tutuma yönelik küçük bir protesto amaçlanmıştır.

İçindekiler

BÖLÜM 1	Çocuklarda Nörometabolik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Öykü, Muayene ve Temel Yaklaşımlar.....	1
	<i>Cengiz HAVALI</i>	
BÖLÜM 2	Kalıtsal Metabolizma Hastalıklarında Laboratuvar İncelemeleri.....	5
	<i>Mehmet Şerif CANSEVER</i>	
BÖLÜM 3	Çocuklarda Temel Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri ve Beyin Görüntülemesinde Uygun Yaklaşım Seçimi.....	17
	<i>Derya BAKO</i>	
BÖLÜM 4	Çocuklarda Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	25
	<i>Özge YAPICI</i>	
BÖLÜM 5	Çocukluk Çağı Nörometabolik ve Nörodejeneratif Hastalıklara Manyetik Rezonans Görüntüleme Temelli Radyolojik Yaklaşım.....	53
	<i>Derya BAKO</i>	
BÖLÜM 6	Çocukluk Çağı Nörometabolik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Manyetik Rezonans Spektroskopi.....	65
	<i>Sinan GENÇ</i>	
BÖLÜM 7	Çocukluk Çağı Nörometabolik ve Nörodejeneratif Hastalıklara Genetik Yaklaşım....	75
	<i>Orhan GÖRÜKMEZ</i>	
BÖLÜM 8	Mitokondriyal Hastalıklarda Heteroplazmi Dinamikleri ve Moleküler Genetik Testlerin Kullanımı.....	81
	<i>Ali TOPAK</i>	
BÖLÜM 9	Çocukluk Çağı Nörometabolik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Kardiyak Değerlendirme.....	89
	<i>Mete Han KIZILKAYA</i>	
BÖLÜM 10	Çocukluk Çağı Nörodejeneratif ve Nörometabolik Hastalıklarda Göz Bulguları.....	97
	<i>Asiye EKİNCİ</i>	
BÖLÜM 11	Çocukluk Çağı Nörometabolik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Hematolojik Bulgular.....	111
	<i>Bilgen IŞIK</i>	

BÖLÜM 12	Nöroenflamasyon.....	117
	<i>Eren ÇAĞAN</i>	
BÖLÜM 13	Nörodejeneratif Hastalıklar ve İmmün Sistem	125
	<i>Eren ÇAĞAN</i>	
BÖLÜM 14	Çocukluk Çağı Nörometabolik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Kök Hücre Nakli	131
	<i>Bilgen IŞIK</i>	
BÖLÜM 15	Çocukluk Çağı Nörometabolik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Gen Tedavisi	145
	<i>Özlem GÖRÜKMEZ</i>	
BÖLÜM 16	OLGU 1	149
	<i>Cengiz HAVALI</i>	
BÖLÜM 17	OLGU 2	157
	<i>Mine Çiğdem ŞENOĞLU</i>	
BÖLÜM 18	OLGU 3	165
	<i>Sevil DORUM</i>	
BÖLÜM 19	OLGU 4	171
	<i>Esra SARIGEÇİLİ</i>	
BÖLÜM 20	OLGU 5	179
	<i>Dilek GÜNEŞ</i>	
BÖLÜM 21	OLGU 6	187
	<i>Rabia TÜTÜNCÜ TOKER</i>	
BÖLÜM 22	OLGU 7	193
	<i>Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU</i> <i>Songül GÖKAY</i>	
BÖLÜM 23	OLGU 8	201
	<i>Fatma KAYA</i>	
BÖLÜM 24	OLGU 9	207
	<i>Beyza Belde DOĞAN</i>	
BÖLÜM 25	OLGU 10	217
	<i>Sebile KILAVUZ</i>	
BÖLÜM 26	OLGU 11	223
	<i>Ayfer SAKARYA GÜNEŞ</i>	
BÖLÜM 27	OLGU 12	229
	<i>Sevim TÜRAY</i>	

BÖLÜM 28	OLGU 13	241
	<i>Ayşe Ergül BOZACI</i>	
BÖLÜM 29	OLGU 14	253
	<i>Didem SOYDEMİR</i>	
BÖLÜM 30	OLGU 15	265
	<i>Aliye GÜLBAHÇE</i>	
BÖLÜM 31	OLGU 16	275
	<i>Ayfer SAKARYA GÜNEŞ</i>	
BÖLÜM 32	OLGU 17	283
	<i>Elif Perihan ÖNCEL</i>	
BÖLÜM 33	OLGU 18	297
	<i>Emine GÖKSOY</i>	
BÖLÜM 34	OLGU 19	305
	<i>Pınar ÖZBUDAK</i>	
BÖLÜM 35	OLGU 20	309
	<i>Hülya İNCE</i>	
BÖLÜM 36	OLGU 21	317
	<i>Serçin TAŞAR</i>	
BÖLÜM 37	OLGU 22	325
	<i>Habibe KOÇ UÇAR</i> <i>Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ</i>	
BÖLÜM 38	OLGU 23	335
	<i>Rabia TÜTÜNCÜ TOKER</i>	
BÖLÜM 39	OLGU 24	341
	<i>Gülhan KARAKAYA MOLLA</i>	
BÖLÜM 40	OLGU 25	347
	<i>Ayşenur METİN</i>	
BÖLÜM 41	OLGU 26	353
	<i>Gülşah KALAY</i>	
BÖLÜM 42	OLGU 27	359
	<i>Canan ÜSTÜN</i>	
BÖLÜM 43	OLGU 28	367
	<i>Zeynep Beyza KUŞKU</i>	

BÖLÜM 44	OLGU 29.....	371
	<i>Özgen HÜR</i>	
BÖLÜM 45	OLGU 30.....	379
	<i>Beyza Belde DOĞAN</i>	
BÖLÜM 46	OLGU 31.....	385
	<i>Cumali ALAN</i>	
BÖLÜM 47	OLGU 32.....	393
	<i>Pınar ÖZBUDAK</i>	
BÖLÜM 48	OLGU 33.....	399
	<i>Serkan KIRIK</i>	
BÖLÜM 49	OLGU 34.....	407
	<i>Ayşe Nur COŞKUN</i>	
BÖLÜM 50	OLGU 35.....	417
	<i>İpek DOKUREL ÇETİN</i>	
BÖLÜM 51	OLGU 36.....	427
	<i>Sevim TÜRAY</i>	
BÖLÜM 52	OLGU 37.....	439
	<i>Mutluay ARSLAN</i>	
BÖLÜM 53	OLGU 38.....	445
	<i>Selen HAS ÖZHAN</i>	
BÖLÜM 54	OLGU 39.....	453
	<i>Hilal AYDIN</i>	
BÖLÜM 55	OLGU 40.....	461
	<i>Gül YÜCEL</i>	
BÖLÜM 56	OLGU 41.....	471
	<i>Esra ÜLGEN TEMEL</i>	
BÖLÜM 57	OLGU 42.....	481
	<i>İlknur CANKURT</i>	
BÖLÜM 58	OLGU 43.....	489
	<i>Beyza Belde DOĞAN</i>	
BÖLÜM 59	OLGU 44.....	495
	<i>Çağatay GÜNAY</i>	
BÖLÜM 60	OLGU 45.....	503
	<i>Aliye GÜLBAHÇE</i>	

BÖLÜM 61	OLGU 46.....	511
	<i>Dilek GÜNEŞ</i>	
BÖLÜM 62	OLGU 47.....	517
	<i>Asburce OLGAC</i>	
BÖLÜM 63	OLGU 48.....	521
	<i>Mehtap KAĞNICI</i>	
BÖLÜM 64	OLGU 49.....	529
	<i>Nazlı Balcan KARACA</i>	
BÖLÜM 65	OLGU 50.....	537
	<i>Halil ÇELİK</i>	
BÖLÜM 66	OLGU 51.....	541
	<i>Esra SARIGEÇİLİ</i>	
BÖLÜM 67	OLGU 52.....	547
	<i>Serap BİLGE</i>	
BÖLÜM 68	OLGU 53.....	555
	<i>Hakan ERÇELEBİ</i>	
BÖLÜM 69	OLGU 54.....	561
	<i>Gül YÜCEL</i>	
BÖLÜM 70	OLGU 55.....	571
	<i>Asburce OLGAC</i>	
BÖLÜM 71	OLGU 56.....	577
	<i>Emine Gülben YURDAGÜL</i>	
BÖLÜM 72	OLGU 57.....	583
	<i>Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ</i> <i>Habibe KOÇ UÇAR</i>	
BÖLÜM 73	OLGU 58.....	595
	<i>Fatih Mehmet Akif ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM 74	OLGU 59.....	601
	<i>Özge TOPTAŞ DEDEOĞLU</i>	
BÖLÜM 75	OLGU 60.....	611
	<i>Fatih Mehmet Akif ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM 76	OLGU 61.....	617
	<i>Şeyma Nur KARATAŞ</i>	

BÖLÜM 77	OLGU 62	623
	<i>Sevil DORUM</i> <i>Cengiz HAVALI</i>	
BÖLÜM 78	OLGU 63	631
	<i>Gamze AYVAZOĞLU</i>	
BÖLÜM 79	Nörometabolik Hastalıklar ve Karaciğer	637
	<i>Nilüfer ÜLKÜ ŞAHİN</i>	
BÖLÜM 80	OLGU 64	645
	<i>Didem SOYDEMİR</i>	

Yazarlar

Uzm. Dr. Cumali ALAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,
Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul
0000-0002-6285-7988

Dr. Öğr. Üyesi Mutluay ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD. Ankara
0000-0002-6520-1810

Dr. Öğr. Üyesi Hilal AYDIN

Balikesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Balikesir
0000-0002-2448-1270

Dr. Gamze AYVAZOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Bursa
0000-0002-2022-2909

Uzm. Dr. Derya BAKO

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Radyolojisi AD., Van
0000-0003-0642-6793

Uzm Dr. Serap BİLGE

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Balcalı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Nöroloji BD., Adana
0000-0001-6928-8848

Uzm. Dr. Ayşe Ergül BOZACI

Manisa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD. Manisa.
0000-0002-9783-1016

Uzm. Dr. İlknur CANKURT

Gazi üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
AD., Çocuk Nöroloji BD. Ankara
0000-0002-3216-0610

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Şerif CANSEVER

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve
Metabolizma Hastalıkları BD., İstanbul
0000-0003-3315-5124

Uzm. Dr. Ayşe Nur COŞKUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD. Ankara
0000-0001-6860-2911

Dr., İmmünoloji (Phd), Doç. Dr. Eren ÇAĞAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD., Bursa
0000-0001-5640-9196

Uzm. Dr. Halil ÇELİK

Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk Nöroloji BD., Konya
0000-0002-2022-2909

Dr. Öğr. Üyesi İpek DOKUREL ÇETİN

Balikesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Balikesir
0000-0002-1820-8980

Uzm. Dr. Özge TOPTAŞ DEDEOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Nörolojisi BD., Ankara
0000-0002-7492-5255

Doç. Dr. Sevil DORUM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Bursa
0000-0001-6947-2573

Uzm. Dr. Beyza Belde DOĞAN

Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Mersin
0000-0002-4419-8982

Dr. Asiye EKİNCİ

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz
Hastalıkları BD., Bursa
0000-0001-7452-7727

Uzm. Dr. Hakan ERÇELEBİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji
BD. Ankara
0000 0002 4286 1146

Uzm. Dr. Sinan GENÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi BD., İzmir

0000-0003-2634-7515

Uzm. Dr. Songül GÖKAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., Kayseri

0000-0002-1613-3567

Dr. Öğr. Üyesi Emine GÖKSOY

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Aydın

0000-0002-9783-1016

Uzm. Dr. Orhan GÖRÜKMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD., Bursa

0000-0002-9241-0896

Uzm. Dr. Özlem GÖRÜKMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD., Bursa

0000-0003-2289-8619

Uzm. Dr. Aliye GÜLBAHÇE

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Kırıkkale

0000-0003-0894-4447

Uzm Dr. Çağatay GÜNAY

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., İzmir.

0000-0001-7860-6297

Uzm. Dr. Ayfer SAKARYA GÜNEŞ

Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD. Kocaeli

0000-0003-1821-6881

Uzm. Dr. Dilek GÜNEŞ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., İstanbul.

0000-0002-0112-0624

Doç. Dr. Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara

0000-0002-6197-0647

Doç. Dr. Cengiz HAVALI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa

0000-0001-6275-0884

Uzm. Dr. Özgen HÜR

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD Şanlıurfa

0000-0002-1613-3567

Uzm. Dr. Hülya İNCE

Özel Medikal Park Samsun Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD.. Samsun

0000-0002-8923-0413

Uzm. Dr. Bilgen IŞIK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD., Bursa

0000-0003-3469-8040

Uzm. Dr. Gülşah KALAY

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., İstanbul

0000-0002-8787-4311

Uzm. Dr. Nazlı Balcan KARACA

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Fellowship, Çocuk Nöroloji BD.. Ankara

0000-0002-7787-5791

Dr. Şeyma Nur KARATAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Bursa

0000-0001-7284-979X

Uzm. Dr. Fatma KAYA

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

0000-0002-8162-5808

Uzm. Dr. Mehtap KAĞNICI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Antalya

0000-0002-7071-9200

Uzm. Dr. Sebile KILAVUZ

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., İstanbul,

0000-0002-7527-2620

Doç. Dr. Serkan KIRIK

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Elazığ

0000-0002-8658-2448

Uzm. Dr. Mete Han KIZILKAYA

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD., İstanbul.

0000-0001-6332-5302

Uzm. Dr. Zeynep Beyza KUŞKU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Karasu Devlet Hastanesi, Sakarya

0000-0002-8729-6478

Asistan Dr. Ayşenur METİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Bursa

0000-0003-2090-4042

Uzm. Dr. Gülhan KARAKAYA MOLLA

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Kocaeli

0000-0002-8061-5747

Doç. Dr. Asburce OLGAC

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara.

0000-0002-4989-221X

Uzm. Dr. Elif Perihan ÖNCEL

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

0000-0002-6126-4048

Uzm. Dr. Pınar ÖZBUDAK

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Samsun

0000-0003-3215-1738

Uzm. Dr. Fatih Mehmet Akif ÖZDEMİR

Konya Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Konya

0000-0003-4820-1234

Uzm. Dr. Selen HAS ÖZHAN

SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara

0000-0002-6079-5517

Uzm Dr. Esra SARIGEÇİLİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Adana

0000-0001-8630-4950

Uzm. Dr. Didem SOYDEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., İzmir

0000-0002-0832-3512

Uzm. Dr. Nilüfer ÜLKÜ ŞAHİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji BD., Bursa

0000-0002-7600-6770

Uzm. Dr. Mine Çiğdem ŞENOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

0000-0002-8874-2812

Uzm. Dr. Serçin TAŞAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara

0000-0002-1197-1000

Uzm. Dr. Esra ÜLGEN TEMEL

Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD. Gaziantep

0000-0002-0841-5935

Uzm. Dr. Rabia TÜTÜNCÜ TOKER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa

0000-0002-3129-334X

Uzm. Dr. Ali TOPAK

Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik AD., Bursa

0000-0002-6290-1141

Doç. Dr. Sevim TÜRAY

Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Düzce

0000-0001-6002-052X

Uzm. Dr. Habibe KOÇ UÇAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi. Adana

0000-0001-8224-7725

Uzm. Dr. Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., Kayseri

 0000-0001-9867-1280

Uzm. Dr. Canan ÜSTÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., Ankara

 0000-0002-5637-1148

Dr. Öğr. Üyesi Özge YAPICI

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji AD., İstanbul

 0000-0001-7333-0623

Dr. Emine Gülben YURDAGÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Bursa

 0000-0002-5355-175X

Uzm. Dr. Gül YÜCEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Konya.

 0000-0001-5753-9048

Danışmanlar

Prof. Dr. Ebru ARHAN

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

 0000-0001-8950-8588

Doç. Dr. Elif ACAR ARSLAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Trabzon

 0000-0002-3284-107X

Prof. Dr. Selda BÜLBÜL

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD, Kırıkkale

 0000-0002-6457-149X

Prof. Dr. Yaşar CESUR

Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002-8972-6494

Doç. Dr. Nesrin CEYLAN

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

 0000-0001-5844-1261

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara

 0000-0002-1921-3896

Doç. Dr. Sevil DORUM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD., Bursa

 0000-0001-6947-2573

Prof. Dr. İlknur EROL

Adana Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Adana

 0000-0002-3530-0463

Prof. Dr. Vildan Göknur HALİLOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara



Doç. Dr. Cengiz HAVALI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa

 0000-0001-6275-0884

Prof. Dr. Tuğba HİRFANOĞLU

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

 0000-0002-8375-0063

Prof. Dr. Bülent KARA

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Kocaeli

 0000-0003-3780-6596

Prof. Dr. Musa KARAKÜKCÜ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD



Prof. Dr. Fatih KARDAŞ

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002-2276-7611

Prof. Dr. Çiğdem Seher KASAPKARA

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara



Doç. Dr. Mustafa KÖMÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji Bölümü, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Mersin

 0000-0001-6453-7323

Prof. Dr. Semra HIZ KURUL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., İzmir.

 0000-0002-8020-4884

Prof. Dr. Neslihan ÖNENLİ MUNGAN

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000 0002 4265 3363

Doç. Dr. Danışman: Asburce OLGAC

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve
Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara

 0000-0002-4989-221X


Doç. Dr. Leman TEKİN ORGUN

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD.

 0000-0002-6533-8358


Prof. Dr. Utku Arman ÖRÜN

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
AD., Çocuk Kardiyoloji BD., Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara

 0000-0003-4039-2902

Prof Dr. Hasan TEKGÜL

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., İzmir

 0000-0002-9972-0651

Doç. Dr. Özlem ÜNAL UZUN

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., Kocaeli

 0000-0001-7937-7721

Prof. Dr. Bülent ÜNAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

 0000-0001-5432-8624

Prof. Dr. Coşkun YARAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Eskişehir

 0000-0001-7462-4578

Prof. Dr. Sevil ARI YAYLALI

Medipol Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü,
İstanbul

 0000-0003-4385-8675

Prof. Dr. Uluç YİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., İzmir

 0000-0001-8355-1411

Prof. Dr. Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve
Metabolizma Hastalıkları BD., İstanbul

 0000-0001-7256-0750

ÇOCUKLARDA NÖROMETABOLİK VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA ÖYKÜ, MUAYENE VE TEMEL YAKLAŞIMLAR

Cengiz HAVALI¹

GENEL TANIMLAMALAR

Doğuştan metabolik hastalıklar, temel olarak herhangi bir biyolojik yolağın işlevinde ortaya çıkan eksiklik sonrası görülen bir ya da birden çok organın ve sistemin etkilenmesi ile sonuçlanan bozukluklardır. Bu hastalıkların çoğunda doğrudan ya da dolaylı olarak merkezi ve/veya periferik sinir sistemleri etkilenen organlar arasında bulunmaktadır. Sinir sistemini herhangi bir düzeyde etkileyen metabolik hastalıklar 'nörometabolik hastalıklar' olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalıklardan bir kısmı ilerleyici bir seyir izlemekte ve sinir sistemi üzerinde dejenerasyona yol açarak nörodejeneratif hastalıklar başlığı altında toplanmaktadır. Ayrıca, çocukluk çağında nörodejeneratif bir süreç ile karşımıza çıkan hastalıkların hemen tümünde gösterilmiş (veya inceleme yöntemlerindeki yeni teknik olanaklarla ileride gösterilecek olan) bir metabolik yolak disfonksiyonu mevcuttur.

Tanımlama ve sınıflama aşamasında dahi iç içe geçmiş özellikler içeren bu hastalıklarda sempto-

matoloji, klinik ve muayene bulguları ve tanısal incelemelerin sınıflama ve gruplandırmaları aşan bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle kadim zamanlardan itibaren bilinen, bir hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesi esaslı burada da geçerli olmaya devam etmektedir. Bu hastalık gruplarıyla çocukluk çağında en sık karşılaşılan metabolizma ve nöroloji alanlarındaki hekimlerin ayırıcı tanıları nedeniyle bir arada sıkı bir iş birliği ve iletişim içinde olması gerekliliği yanı sıra multisistemik tutulum yapan hastalıklar nedeniyle hemen tüm pediatrik alanlarla birlikte temas içinde olunması hem tanı aşamasında farkındalığın artırılması hem de tanı ve tedavi süreçlerinin eksiksiz devam etmesi açısından önemlidir. Ayrıca fizyoterapi ve rehabilitasyon gereksinimi, göz hastalıkları ve bulgularıyla sık karşılaşılması, işitme, yutma sorunları, tanı süreçlerindeki vazgeçilmez radyolojik, biyokimyasal, genetik tanı yöntemleri göz önünde bulundurulduğunda hemen tüm alanlarla bir takım halinde çalışma bilinci ihtiyacı doğmaktadır.

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD. Bursa

KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Mehmet Şerif CANSEVER¹

Kalitsal metabolizma hastalıkları (KMH), tek tek nadir görülen ancak tamamı göz önüne alındığında toplum sağlığını etkileyen önemli bir hastalık grubudur. Hepsi birlikte değerlendirildiğinde dünyada yılda doğan metabolik hastalıklı çocuk sayısı oldukça fazladır. Türkiye’de akraba evliliklerinin fazla olması nedeni ile kalitsal metabolizma hastalıklarının bir bölümünün sıklığı dünya ortalamalarının üzerindedir [1]. Bazı KMH’nin

dünyadaki ortalama görülme sıklıkları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1).

Kalitsal metabolizma bozuklukları kavramı ilk olarak 1908 yılında Garrod tarafından ortaya atılmıştır. Garrod öncelikle albinizm, alkaptonüri, sistinüri ve pentozüri gibi metabolizma bozukluklarını tanımlamış, bu klinik tabloların bir enzim eksikliği sonucu geliştiklerini ve kalitsal olduklarını ileri sürmüştür. Daha sonra bu

Tablo 1. KMH’nin dünyadaki ortalama görülme sıklıkları

Hastalık	Sıklık	Hastalık	Sıklık
Kistik fibroz	1: 2,000	Mukopolis-akkaridozlar	1: 45,000
Kongenital hipotiroidi*	1: 4,500	Biotinidaz eksikliği****	1: 60, 000
Adrenal hiperplazi	1: 5,000	Klasik galaktozemi	1: 60, 000
Fenilketonüri**	1:10,000	Hipofosfatazya	1: 100,000
Histidinemi	1:12,000	Glisinüri	1: 100,000
Sistinüri***	1:12,000	Hiperglisinemi	1: 100,000
İmmünoqlisinüri	1:13,000	Cori Hastalığı	1: 125,000
Hartnup Hastalığı	1:18,000	Homosistinüri	1: 160,000
Glikojen depo hastalıkları	1:20,000	Pompe Hastalığı	1: 175,000
Üre döngüsü bozuklukları	1:30,000	Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı	1: 175,000
Menkes Hastalığı	1:35,000	Wilson hastalığı	1: 200,000
Metakromatik lökodistrofi	1:40,000	Alkaptonüri	1: 250,000

Türkiyedeki bazı hastalıkların sıklıkları (Kongenital hipotiroidi: 1:3000, **Fenilketonüri: 1:4000, ***Sistinüri: 1:1000, ****Biyotinidaz yetersizliği: 1:10,000) şeklindedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., İstanbul



Kan örnekleri venöz olarak EDTA'lı veya heparinize tüpe alındıktan sonra +4 0C santrifüj edilip plazması ayrılır. Aynı gün çalışılmayacaksa -20 0C'de analiz yapıncaya kadar saklanır.

Biyotinidaz Aktivitesi

Biyotinidaz eksikliği ülkemiz yenidoğan ulusal tarama programı içerisinde yer almaktadır. Biyotinidaz eksikliğinin tanısında en yaygın kullanılan metod, biyositin ve biyotin 4-amidobenzoik asidin substrat olarak kullanıldığı enzimatik yöntemdir. Biyotinidaz aktivitesi çoğunlukla spektrofotometrik olmak üzere ve bazen florometrik yöntemle çalışılmaktadır. Eğer numuneyi göndereceğimiz laboratuvar spektrofotometrik yöntem kullanıyorsa serum, florometrik yöntem kullanıyorsa plazma örnekleri gönderilmelidir.

Serum veya plazma için kan numuneleri alındıktan sonra santrifüjlenip ayrılması ve aynı gün çalışılmayacak ise analiz edilinceye kadar -20 0C'de saklanması gerekmektedir. Alınan numunelerde hemoliz sonuçları olumsuz yönde etkilemektedir.

Sonuçlar raporlanırken % aktivite cinsinden rapor edilir. Biyotinidaz aktivitesinin <%10 olması, tam enzim eksikliği olarak tanımlanır. Normal aktivitenin %10 ve 30'u arasındaki biyotinidaz aktivitesi kısmi enzim eksikliği olarak tanımlanır [12-13].

Üçüncü Basamak Testleri

DNA Mutasyon Analizi ve Deri fibroblast veya kan hücrelerinde enzim ölçümleri sıralanabilir.

Enzim analizleri, glikojen depo hastalıkları, glikozilasyon defektleri, lizozomal depo hastalıkları ve mitokondriyal hastalıkların tanısı ilgili enzimin aktivitesinin ölçülmesi ile belirlenir. Bu enzim aktivitelerini belirlemek için uygun numunelerin kullanılması gerekmektedir. Numune olarak, plazma ya da serum, lökosit, lenfosit ya da eritrosit, fibroblast veya lenfoblast kültürleri, doku biyopsi örnekleri ile amniyon sentez sıvısı kullanılır (Tablo 9).

Tablo 9. Enzim analizleri istenilen hastalık tanısı için uygun numune alma tablosu.

Numune	Hastalık
Lökosit	Glikojen depo ve lizozomal depo hastalıkları
Plazma/serum	Tay-Sachs hastalığı, biyotinidaz aktivitesi
Eritrosit	Galaktozemi, glukoz metabolizması bozuklukları

Lizozomal depo hastalıkları lökositte çalışmayı gerektirdiğinden dolayı, 5-10 mL heparinli veya EDTA'lı kan almak yeterli olacaktır. En geç 24 saat içerisinde ilgili laboratuvara ulaştırılması gerekmektedir. İlgili enzim aktiviteleri florometrik yöntem yardımıyla analiz edilmektedir.

Günümüzde lizozomal depo hastalıkları bazı merkezlerde ardışık kütle spektrometresi yöntemi ile kuru kan örneklerinden tayin edilebilmektedir. Bu hem az numune kullanımı hem de transport kolaylığı sağlamaktadır.

Sonuç

Kalıtıl metabolizma hastalıklarının tanısı ve tedavi seyri için alınan numunelerin önemi büyüktür. Doğru zamanda (özellikle atak anında), doğru numunelerin alınması saklanması, muhafaza edilmesi ve uygun bir şekilde transport edilmesi doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. **Onat T**, 1996, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, İstanbul. Eksen Yayınları, Cilt 1, s: 294- 319
2. **Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A**, 2010, *Temel Pediatri*, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, s: 515-61
3. **William L. Nyhan, Pınar T Ozand**, 1998, *Atlas of Metabolic Diseases*. London, Chapman & Hall Medical, p: 1,153, 646.
4. **Fernandes F**, 2006, *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. Heidelberg, Springer, Fourth, Revised Edition, p: 3,5,237,238.
5. **Blau N. Duran MK. Gibson M.**, *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics*, 2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1-830
6. **Chernecky CC, Berger BJ**. Ammonia (NH3)- blood and urine. In: *Chernecky CC, Berger BJ, eds. Laboratory*



Tests and Diagnostic Procedures. 6th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2013:126-127

7. **Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, Strauss AW, Comeau AM, Eaton RB, Grady GF.** *Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program.* Clin Chem. 2001 Nov;47(11):1945-55.
8. **Anders JC, Parten BF, Petrie GE, Marlowe RL, McEntire JE.** *Using amino acid analysis to determine absorptivity constants: A validation case study using bovine serum albumin.* BioPharm Int 2003;2:30-37
9. **Tanaka K, Hine DG, West-Dull A, Lynn TB.,** *Gas-chromatographic method of analysis for urinary organic acids. I. Retention indices of 155 metabolically important compounds.* Clinical Chemistry. 1980;26:1839-1846.
10. **Uslu HS, Zübarioğlu AU, Bülbül A.,** *Neonatoloji Perspektifinden Selektif Metabolik Tarama Testleri,* JAREM 2015; 5: 39-46
11. **Vreken P, van Lint AE, Bootsma AH, Overmars H, Wanders RJ, van Gennip AH.,** *Rapid stable isotope dilution analysis of very-long-chain fatty acids, pristanic acid and phytanic acid using gas chromatography-electron impact mass spectrometry,* J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1998 Aug 25;713(2):281-7.
12. **Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B (1984)** *A screening method for biotinidase deficiency in newborns.* Clin Chem 30:125-127.
13. **Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL (1983a)** *Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency.* Clin Chim Acta 131:273-281.

ÇOCUKLARDA TEMEL RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE BEYİN GÖRÜNTÜLEMESİNDE UYGUN YAKLAŞIM SEÇİMİ

Derya BAKO¹

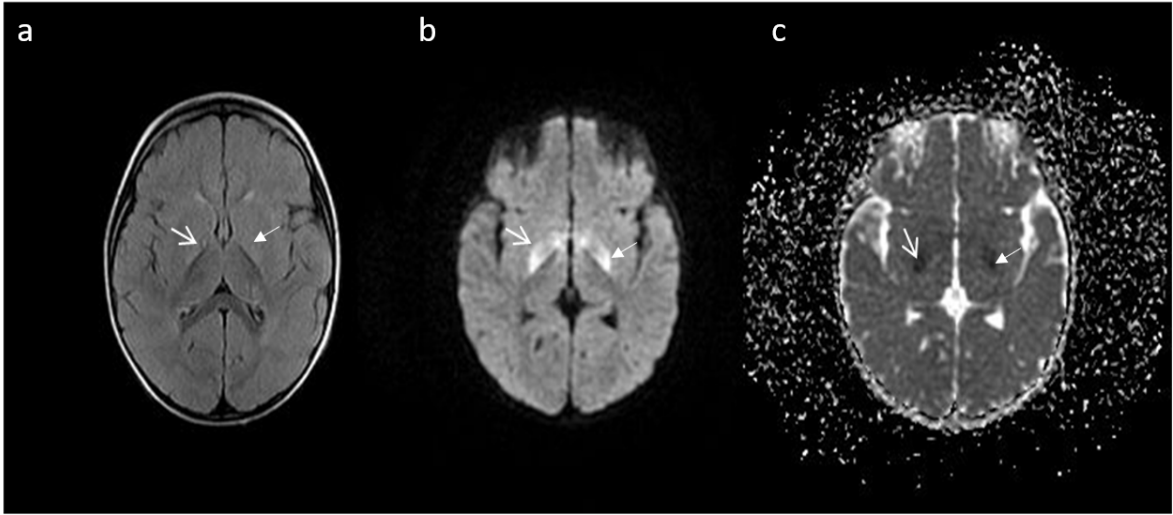
Teknolojideki ilerlemeler sayesinde gittikçe iyileşen ve mükemmelleşen görüntüleme yöntemleri, hastalıkların tanısının konması, ilaç tedavisinin düzenlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde temel yapı taşı konumundadır.

Çocuklarda en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri direkt grafi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografide (BT) görüntü elde edilmesinde X ışını kullanılır. X ışını, biyolojik molekülleri **iyonize eder**, serbest oksijen radikalleri ve hidronyum iyonları ortaya çıkararak DNA sarmalında kırıklarına neden olabilir. Direkt grafide alınan radyasyon dozu çok düşük olmakla birlikte; BT incelemelerde alınan doz yüksektir. Bu nedenle, özellikle çocuklarda BT tercihinde özenli davranılmalı, gereksiz tetkik isteminden kaçınılmalı, inceleme alanı mümkün olduğunca dar tutulmalı ve ALARA prensipleri doğrultusunda (as low as reasonable) incelemeler elde olunmalıdır. Yazının devamındaki tablolarda direkt grafi ve BT ince-

lemelerinden alınan ortalama dozlar belirtilmiş olup BT ile direkt grafi arasındaki doz farkı net olarak görülmektedir.

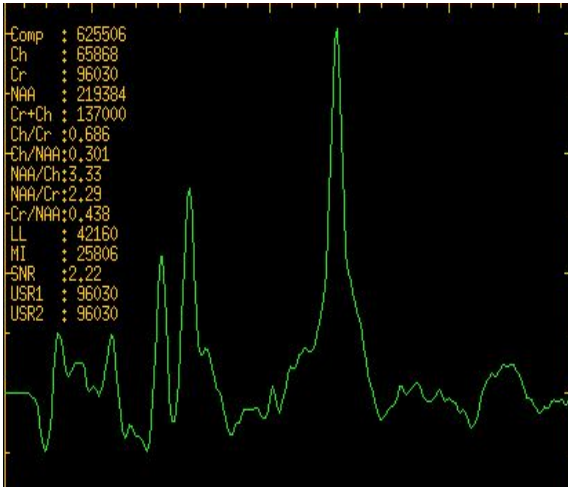
Kompleks incelemeler ve BT	Efektif Doz mSv
Intravenöz Piyelografi	2,5
Baryumlu Özefagus Grafisi	1,5
BT Beyin	2,0
BT Toraks	8,0
BT Abdomen	10,0
BT Pelvis	10,0
Direkt Grafiler	Efektif Doz mSv
Göğüs (Lateral)	0,04
Göğüs (AP)	0,02
Kafa (AP)	0,02
Kafa (Lateral)	0,01
Pelvis (AP)	0,7
Torakal Omurga (AP)	0,4
Lomber Omurga (AP)	0,7
Abdomen	1,2

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi Bölümü, Van



Resim 11. Etilmalonik ensefalopati tanılı 2 yaşında kız hasta. FLAIR sekansında (a) her iki globus pallidustaki sinyal artışını görmek zor olsa da (oklar); difüzyon ağırlıklı görüntü (b) ve ADC haritasında(c) difüzyon kısıtlanması net olarak seçilebilmektedir.

MR Spektroskopi istemeli miyim?



MR Spektroskopi, beyindeki temel metabolitlerin in vivo ölçümüne imkân sağlayan, konvansiyonel MR'a katkı sağlayabilecek bir tekniktir. Beyin tümörleri, doğuştan metabolik hastalıklar, yenidoğanın hipoksik iskemik ensefalopatisi, demiyelinizan hastalıklar ve beyin enfeksiyonlarında yararlı olabileceği bildirilmiştir. MR Spektroskopinin en fazla katkı sunabileceği metabolik hastalıklar: Canavan Hastalığı, serebral kreatin eksikliği, non ketotik hiperglisinemi, MSUD ve bazı organik asit demilerdir.

Diğer hastalıklarda bulgular genellikle tanı koydurucu olmayacağından; spektroskopik tetkikleri hastalığın tanısı ya da tedavi yanıtının de-

ğerlendirmesinde (serebral kreatin eksikliği gibi) fayda sunacak hastalara uygulamakta yarar mevcuttur.

Kaynaklar

1. Gormez, Aysegul , Haliloglu, Mithat. (2017). Pediatrik Abdomende Kontrastli Radyografi. Türk Radyoloji Seminerleri. 5. 146-156. 10.5152/trs.2017.484.
2. Rawson JV, Pelletier AL. When to Order a Contrast-Enhanced CT. Am Fam Physician. 2013 Sep 1;88(5):312-6. PMID: 24010394.
3. American College of Radiology. ACR manual on contrast media: version 8, 2012. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/FullManual.pdf>. Accessed November 21, 2012
4. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children [published correction appears in AJR Am J Roentgenol. 2007;189(3):512]. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(6):1643-1647.
5. Hasebroock, Kendra M; Serkova, Natalie J (2009). Toxicity of MRI and CT contrast agents. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 5(4), 403-416. doi:10.1517/17425250902873796

ÇOCUKLARDA BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Özge YAPICI¹

Kesitsel Nöroanatomi

Bu bölümdeki işaretlemeler aksiyel T2 ağırlıklı (T2A), sagittal T1 ağırlıklı (T1A) ve koronal inversion recovery (IR) T1A görüntüler üzerinden gerçekleştirilmiştir (Görüntüler 26, 27, 28, 29 ve 30. sayfalarda gösterilmiştir).

Postnatal Beyin Gelişimi ve Normal Myelinasyon

Postnatal beyin gelişimi sırasında myelinasyon süreci ile beraber Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de sinyal intensite değişiklikleri gelişir. Beyinde myelinasyon, kranial sinir çiftlerinin 5. fetal ayda myelinasyonu ile başlar.

Genel olarak myelinasyon kaudalden kraniale, dorsalden ventrale, santralden perifer ve posteriordan anteriora doğru ilerler. Böylece serebellum ve bazal ganglionlar serebral hemisferlerden daha erken myelinize olur. Benzer şekilde önce oksipital loblar, daha sonra frontal ve temporal loblar myelinize olur.

Beyin gelişiminde diğer bir kural ise hayatın erken dönemlerinde kullanılan fonksiyonel sistemler daha geç çocukluk döneminde kullanılacak sistemlere göre daha erken ve hızlı myelinasyon gösterir. Bu nedenle denge, işitme, dokunma ve proprioseptif duyarları taşıyan sinir ağlarının bulunduğu beyin sapı alanları ve süperior ve inferior serebellar pedinküller doğumda myelinize olmuşken, motor nöron uyarımını serebelluma ileten orta serebellar pedinküller daha geç ve yavaş myelinize olur.

Myelinasyon yaklaşık 2 yaşına kadar çok hızlı ilerler ve 3 yaşında beyaz cevher sinyal değişikliği tamamlanır. Myelinasyon süreci 2 yaştan sonra yavaşlar ancak beynin asosiyasyon (ilişkilendirme) alanlarında, hayatın 3. ve 4. dekadına kadar devam eder.

Beyaz cevher matürasyonundaki değişiklikler hayatın ilk 6.- 8. aylarında en iyi T1 ağırlıklı (T1A), 6. ve 18. aylar arasında ise T2 ağırlıklı (T2A) spin eko aksiyel görüntüler ile değerlendirilir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji AD., İstanbul



KAYNAKLAR

1. Barkovich AJ. (2000). Normal Development of the Neonatal and Infant Brain, Skull and Spine). Joyce-Racher John (Ed), Pediatric Neuroimaging içinde (s13-43). Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins.
2. Born CM, Meisenzahl EM, Frodl T et-al. The septum pellucidum and its variants. An MRI study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2004;254 (5): 295-302.
3. Farruggia S, Babcock DS. The cavum septi pellucidi: its appearance and incidence with cranial ultrasonography in infancy. Radiology. 1981;139 (1): 147-50.
4. Chen CY, Chen FH, Lee CC et-al. Sonographic characteristics of the cavum velum interpositum. AJNR Am J Neuroradiol. 1998;19 (9): 1631-5.
5. Bosemani T, Orman G, Boltshauser E et-al. Congenital abnormalities of the posterior fossa. Radiographics. 2015;35 (1): 200-20.
6. Salzman KL, Osborn AG, House P et-al. Giant tumefactive perivascular spaces. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26 (2): 298-305.
7. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. Radiology. 2006;239 (3): 650-64. doi:10.1148/radiol.2393050823
8. Trimble CR, Harnsberger HR, Castillo M et-al. "Giant" arachnoid granulations just like CSF?: NOT!!!. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31 (9): 1724-8.
9. Suara RO, Trough AJ, Collins M. Benign subarachnoid space enlargement of infancy. J Natl Med Assoc. 2001;93 (2): 70-3.
10. Hamza M, Bodensteiner JB, Noorani PA et-al. Benign extracerebral fluid collections: a cause of macrocrania in infancy. Pediatr. Neurol. 1989;3 (4): 218-21.
11. Marino MA, Morabito R, Vinci S, et al. Benign external hydrocephalus in infants. A single centre experience and literature review. Neuroradiol J. 2014;27(2):245-250.

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖROMETABOLİK VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEMELLİ RADYOLOJİK YAKLAŞIM

Derya BAKO¹

Doğuştan nörometabolik hastalıkların klinik yansıması, hastaların hekime başvuru nedenleri, semptomların ortaya çıkış yaşları değişkenlik göstermekle birlikte; kronik dönemde sıklıkla ensefalopati, gelişme geriliği, bilişsel ve/veya motor gerilik gibi benzer bulgular gösterebilir. Söz konusu hastalıkların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları genellikle hastalığın erken dönemlerinde daha özgün olup, ilerleyen dönemde ağır serebral kortikal atrofi ve bazal gangliyon atrofisi, hacmi azalmış hiperintens beyaz cevher ile karakterize benzer bulgular gösterir. Bu nedenle hastalıkların erken aşamalarında tutulum desenleri daha özgün olabileceğinden radyolojik olarak tanı koyma ihtimali artar.

Ortaya çıkış mekanizmaları; genetik ve biyokimyasal bozukluk yelpazesi çok geniş olan bu hastalıkların, radyolojik görünümleri de çok değişkendir. Tutulum desenleri çeşitli olduğundan genel geçer bir MRG yaklaşımı ne yazık ki geliştirilememiş olmakla birlikte; en sık kullanılan yaklaşım temel tutulum alanının tespitine dayanmaktadır. Bu durumda ilk cevaplanması gereken

soru, esas etkilenen alanın *gri cevher mi, beyaz cevher mi*, yoksa *her ikisi mi* olduğudur.

Ağırlıklı olarak gri cevher tutulumu ile seyreden hastalıklar

Gri cevher, ağırlıklı olarak nöronların gövdelerinden oluşmaktadır. Serebral ve serebellar korteks, bazal gangliyonlar, talamus, diensefalon ve beyin sapı nükleusları ve derin serebellar nükleuslar gri cevheri oluşturur. (Resim 1) Bazal gangliyonlar derin yerleşimli çekirdekler olup serebral korteks, talamuslar ve beyin sapı ile ilişkilidir. Kaudat nükleuslar, lentiform nükleuslar (putamen ve globus pallidus), subtalamik nükleuslar ve substantia nigra en önemli bazal gangliyon bileşenleridir. Normal koşullarda serebral korteks ile izointens olarak izlenen söz konusu çekirdeklerden sadece globus pallidusun miyelin içeriği diğerlerine göre bir miktar fazla olduğundan T2 ağırlıklı görüntüler (T2 AG), Gradyent eko (GRE) sekanslar ve susceptible weighted imaging (SWI) görüntülerde diğer nükleuslara kıyasla hafif hipointens olarak izlenebilir.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi Bölümü,



Kaynaklar

1. Barkovich AJ. A magnetic resonance approach to metabolic disorders in childhood. *Rev Neurol*. 2006 Oct 10;43 Suppl 1:S5-16. PMID: 17061196.
2. Barkovich MJ, Barkovich AJ. MR Imaging of Normal Brain Development. *Neuroimaging Clin N Am*. 2019 Aug;29(3):325-337. doi: 10.1016/j.nic.2019.03.007. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31256857.
3. Mankad K, Talenti G, Tan AP, Gonçaves FG, Robles C, Kan EYL, Siddiqui A. Neurometabolic Disorders of the Newborn. *Top Magn Reson Imaging*. 2018 Aug;27(4):179-196. doi: 10.1097/RMR.000000000000176. PMID: 30086107.
4. Paprocka J, Machnikowska-Sokołowska M, Gruszczyńska K, Emich-Widera E. Neuroimaging of Basal Ganglia in Neurometabolic Diseases in Children. *Brain Sci*. 2020 Nov 12;10(11):849. doi: 10.3390/brainsci101110849. PMID: 33198265; PMCID: PMC7697699.
5. Mohammad SS, Angiti RR, Biggin A, Morales-Briceño H, Goetti R, Perez-Dueñas B, Gregory A, Hogarth P, Ng J, Papandreou A, Bhattacharya K, Rahman S, Prelog K, Webster RI, Wassmer E, Hayflick S, Livingston J, Kuriyan M, Chong WK, Dale RC; Basal Ganglia MRI Study Group. Magnetic resonance imaging pattern recognition in childhood bilateral basal ganglia disorders. *Brain Commun*. 2020 Oct 26;2(2):fcaa178. doi: 10.1093/braincomms/fcaa178. Erratum in: *Brain Commun*. 2021 Jan 09;3(1):fcaa236. PMID: 33629063; PMCID: PMC7891249.
6. Patay Z, Blaser SI, Poretti A, Huisman TA. Neurometabolic diseases of childhood. *Pediatr Radiol*. 2015 Sep;45 Suppl 3:S473-84. doi: 10.1007/s00247-015-3279-y. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26346153.
7. Gropman A. Imaging of neurogenetic and neurometabolic disorders of childhood. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Mar;4(2):139-46. doi: 10.1007/s11910-004-0028-2. PMID: 14984686.

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖROMETABOLİK VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ

Sinan GENÇİ

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) atom çekirdeklerinin manyetik özelliğinden yararlanılarak dokunun kimyası ve fiziksel çevresi hakkında non-invaziv olarak bilgi vermektedir.

Vücutta nükleer manyetik vektörü olan birçok atom vardır. Ancak hidrojen atomu tüm doku ve farklı kimyasal ortamlarda bol miktar bulunması yanı sıra yüksek gyromanyetik orana sahip olması nedeniyle MRS uygulamalarında tercih edilir olmuştur. Bununla birlikte özel vücut sargıları kullanılarak ^{31}P , ^{13}C , ^{19}F ve ^{15}N atomlarıyla da MRS gerçekleştirilebilir.

MRS incelemesi; gönderilen radyofrekans (RF) pulsunun aynı frekanstaki (Larmor frekansı) protonlara uygulanması ile protonların enerji alıp vermesi ve protonların içinde bulunduğu moleküllerin bağ yapısının oluşturduğu etkiye bağlı kimyasal kayma (chemical shift) prensiplerini kullanarak metabolitler hakkında kantitatif bilgi verir.

Kimyasal kayma aynı voksel içerisindeki farklı moleküllerin kimyasal içeriklerindeki

farklılıklara bağlı olarak yapılarındaki hidrojen protonlarının farklı Larmor frekanslarına (salınım frekansına) sahip olmasından kaynaklanır. Salınım frekansı protonların etrafında dönen elektronların oluşturduğu lokal manyetik alanın protonu eksternal manyetik alan büyüklüğünden korunmasıyla belirlenir ve moleküller arasında farklılıklar oluşur.

Farklı moleküller arasında spektroskopik ayırımı her metabolitten elde edilen karakteristik rezonans paternlerinin tanınması ile sağlanır. MRS spektrumu dikey ve yatay olmak üzere iki eksen den oluşur. Kimyasal kayma spektrumunda yatay eksen de ifade edilir. Ancak kimyasal kaymanın dış manyetik alan ve lokal manyetik alandan etkilenmesi nedeniyle birim olarak ifade etmek mümkün olmaz iken bunun yerine kayma oranı kullanılır (parts per million-ppm). Tetrametil silan (TMS) molekülü referans alınarak MRS incelemede metabolitlerin hangi ppm değerinde olduğu belirlenmiştir (Resim1).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi Bölümü, İzmir



Kreatin eksikliğinde kreatin pikindeki azalma, non-ketotik hiperglisinemi 3.55 ppm değerinde glisin pikinin görülmesi bu hastalıklar için spesifik MR spektroskopik bulgularındadır. Diğer metabolik hastalıkların bir çoğunda nöronal dejenerasyon bağlı NAA pikinde azalma izlenirken Cho pikinde membran turnover, demyelinizasyon ve gliozise bağlı artış veya azalma izlenir. Cr miktarı ise genellikle değişmez, gliozise bağlı ise MI pikine ait artış gözlenebilir. Ancak bu hastalıkların tanısında MRS bulguları spesifik olmayıp konvansiyonel MR bulguları yanısıra klinik, muayene bulguları ve laboratuvar bulgularıyla birlikte tanı konulması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Bizzi A, Castelli G, Bugiani M, et al. Classification of childhood white matter disorders using proton MR spectroscopic imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1270–5.
2. Cecil KM, Kos RS. Magnetic resonance spectroscopy and metabolic imaging in white matter diseases and pediatric disorders. *Top Magn Reson Imaging* 2006;17:275–93.
3. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. 3rd edition Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000. pp. 71–156.
4. Tahashi S, Oki J, Miyamoto A, Okuno A. Proton magnetic resonance spectroscopy to study the metabolic changes in the brain of a patient with Leigh syndrome. *Brain Dev* 1999;21:200–4.
5. Yakinci C. Magnetic resonance spectroscopic characteristics of glutaric aciduria type II. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:847–50.
6. Twomey EL, Naughten ER, Donoghen VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003;33:823–30.
7. Janson CG, McPhee SW, Francis J, et al. Natural history of Canavan disease revealed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) and diffusion-weighted MRI. *Neuropediatrics* 2006;37: 209–21.
8. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol* 2005;15:2284–303.
9. Mourmans J, Majoie CB, Barth PG, et al. Sequential MR imaging changes in nonketotic hyperglycinemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:208–11.
10. Poretti A, Blaser SI, Lequin MH, et al. Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:294–312.
11. Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis, Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2008;94:16–37.
12. Sener RN. Maple syrup urine disease: diffusion MRI, and proton MR spectroscopy findings. *Comput Med Imaging Graph* 2007;31:106–10
13. Finsterer J. Central nervous system imaging in mitochondrial disorders. *Can J Neurol Sci* 2009;36: 143–53.
14. Abe K, Yoshimura H, Tanaka H, et al. Comparison of conventional and diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopy in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like events. *Neuroradiology* 2004;46:113–7.
15. Sijens PE, Boon M, Meiners LC, et al. 1H chemical shift imaging, MRI, and diffusion-weighted imaging in vanishing white matter disease. *Eur Radiol* 2005; 15:2377–9.

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖROMETABOLİK VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARA GENETİK YAKLAŞIM

Orhan GÖRÜKMEZ¹

Metabolik yollarda bulunan, taşıyıcı, düzenleyici, enzimatik ya da diğer fonksiyonları olan proteinlerin işlevinin bozulması nörometabolik hastalıklara (NMH) yol açmaktadır. Kalıtsal nörometabolik hastalıklar (NMH), spesifik olmayan ve birbiriyle örtüşebilen heterojen fenotipleri ve çok nadir olmaları nedeniyle tanısal süreçlerinin uğraştırıcı olabildiği genetik hastalıkları içerir. Genel popülasyonun ~% 6-8'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Bunların % 80'i birincil olarak genetik etiolojiye sahiptir ve ~% 50'si çocuklukta ortaya çıkar. Farklı biyolojik sınıflardaki metabolitlerin saptanması yoluyla biyokimyasal olarak tanı koyulabilmekle birlikte genetik testlerle kesin tanıya ulaşılabilir.

NMH'nin moleküler temelini doğru tanımlanması, uygun tedavisinin belirlenmesi, yeni ilaç çalışmalarına olanak sağlanması ve genetik danışmanlık için önemlidir. Klinik uygulamada genetik tanı araçları son yıllarda önemli ölçüde değişmiştir. Genetik testler, Sanger dizileme ve karyotip analizinden, Yeni Nesil Dizileme (NGS)

tabanlı testlere (hedef paneller, ekzom ve genom analizleri) ve kromozomal mikroarray (CMA) evrilmiştir. Sonuç olarak, tanımlanabilir mutasyonların kapsamı genişlemiştir. Günümüzde, geleneksel sitogenetik teknik olan karyotip analizi, şüpheli bir anöploidi (trizomiler veya cinsiyet kromozom anöploidisi), ailede yeniden kromozomal düzenlenme geçmişi (translokasyon veya inversiyon) olan hastalar için ilk aşama tanı testi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, delesyonlar veya duplikasyonlar gibi değişiklikler için, CMA'nın artan duyarlılığa sahip olduğu kanıtlanmıştır ve gelişimsel gecikme, zihinsel engellilik, otizm spektrum bozukluğu veya bilinmeyen etiolojiye sahip çoklu konjenital anomalileri olan hastalar için ilk aşama araştırma testidir. Ayrıca, NGS teknolojisinin gelişmesiyle, kromozomal anöploidileri, kopya sayısı değişimlerini (CNV) ve varyantları eşzamanlı olarak tek bir tetkik ile tespit etme olanağı sağlanmıştır. CNV tespiti için NGS'nin daha güvenilir olması nedeniyle, CMA'nın kullanım sıklığı azalmaktadır. MLPA

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD., Bursa

Referanslar

1. Crowther LM, Poms M, Plecko B. Multiomics tools for the diagnosis and treatment of rare neurological disease. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41:425-34. doi: 10.1007/s10545-018-0154-7
2. Fogel BL, Satya-Murti S, Cohen BH. Clinical exome sequencing in neurologic disease. *Neurol Clin Pract.* 2016;6:164-76. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000239.
3. Lalonde E, Rentas S, Lin F, Dulik MC, Skraban CM, Spinner NB. Genomic Diagnosis for Pediatric Disorders: Revolution and Evolution. *Front Pediatr.* 2020;8:373. doi: 10.3389/fped.2020.00373
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
5. Vissers LELM, van Nimwegen KJM, Schieving JH, Kamsteeg EJ, Kleefstra T, Yntema HG, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. *Genet Med.* 2017;19:1055-63. doi: 10.1038/gim.2017.1
6. Yubero D, Artuch R. NGS for Metabolic Disease Diagnosis. *EJIFCC.* 2018;29:227-29.
7. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018;19:253-68. doi: 10.1038/nrg.2017.116.

MİTOKONDRIYAL HASTALIKLARDA HETEROPLAZMİ DİNAMİKLERİ VE MOLEKÜLER GENETİK TESTLERİN KULLANIMI

Ali TOPAK¹

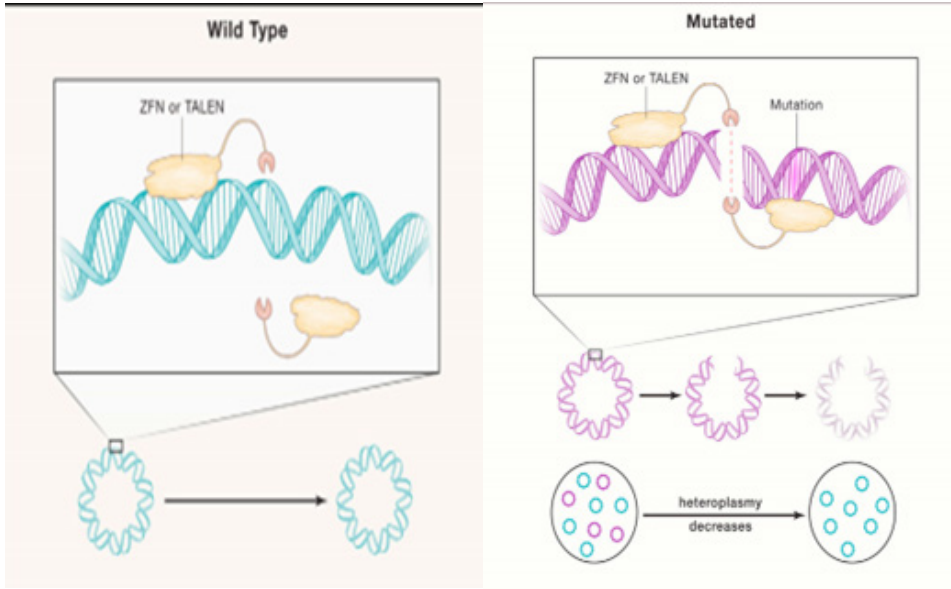
Özet

Hem nükleer hem mitokondriyal genomun hastalık patogenezi katkısında bulunduğu mitokondriyal hastalıklar tek bir organı, dokuyu etkileyen belirtilerle veya çoklu sistem tutulumu ile birlikte ortaya çıkarak geniş klinik ve genetik heterojenite ile kendini gösterir. Mitokondriyal hastalıkların çoğunda etkin tedavilerin yokluğu nedeniyle kesin bir genetik teşhisin sağlanması, genetik danışmanlığı, hastalar ve aileleri için sağlıklı çocuk sahibi olma seçeneklerine erişimi kolaylaştırmaktadır. Son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojilerinin yaygın kullanımı mitokondriyal hastalıklarda tanılabilirliği önemli ölçüde iyileştirmiştir. Daha önce bir mitokondriyal hastalıkla bağlantılı olmadığı düşünülen yeni genetik varyantların fonksiyonel doğrulaması sağlanmıştır. Bu derlemede mitokondriyal hastalıklardaki heteroplazmi dinamikleri, moleküler genetik testlerin kullanımı, üreme seçeneklerindeki gelişmeler ve gelişmekte olan genetik tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

Giriş

Mitokondriyal hastalıklar, mitokondriyal solunum zinciri işlev bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkan klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Nükleer DNA (nDNA) veya mitokondriyal DNA (mtDNA) tarafından kodlanan genlerin mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Mitokondriyal fonksiyonun bu ikili genetik kontrolü nedeniyle bu hastalıklar sporadik, maternal, otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtım modellerinden herhangi biri ile kalıtılabilirler. Bazı mitokondriyal bozukluklar yalnızca tek bir organı etkilerken (Leber kalıtsal optik nöropatide [LHON] göz), birçoğu birden çok organ sistemlerini etkiler. Sıklıkla belirgin nörolojik ve miyopatik özellikler ile kendini gösterir. Mitokondriyal hastalıklarda MELAS (Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar), MERRF (Düzensiz kırmızı lifli miyoklonik epilepsi), LHON (Leber kalıtsal optik nöropati), NARP (Nöropati, ataksi ve retinitis pigmentoza), Leigh Sendromu ve Pearson Sendromu gibi bir dizi sendrom tanımlanmıştır.

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik AD.



Şekil 3. MtDNA'yı hedefleyen genetik tedaviler (Russell OM, et al. Cell. 2020.)

ZFN / TALEN her ikisi için DNA bağlanma bölgesi ve endonükleaz (FokI nükleaz) bölgesi olmak üzere iki alt bölge içermektedir. FokI nükleaz aktivasyonu için iki molekülün dimerizasyonunu gerektirir. Bu nedenle, hem vahşi tip hem de mutasyona uğramış mtDNA molekülleri bu ZFN / TALEN tarafından bağlanırsa bile, mutasyon sahasına bitişik bir bölgeyi bağlayan bir ZFN veya TALEN gereklidir. İkinci ZFN / TALEN yalnızca mutasyona uğramış molekülleri bağlayacağından, yalnızca mutasyona uğramış mtDNA kesilir. Kesilen genomlar elimine edildikçe ve vahşi tip genomların replikasyonu ile birlikte, heteroplazmi seviyesi patojenik seviyelerin altına düşer. ZFN, zinc-finger nucleases; TALEN, transcription activator-like effector nuclease.

Sonuç

Son yıllarda, mitokondriyal hastalıklarda, özellikle mevcut tanı ve üreme seçenekleri açısından önemli gelişmeler olmuştur. NGS teknolojilerinin uygulanması, mitokondriyal hastalığın genetik teşhisini büyük ölçüde iyileştirmiştir. Fakat hala tanı konulamayan hastaların olduğunu akılda tutmak gerekmektedir. Özellikle aile öyküsünün mevcut olmadığı geç başlangıçlı, otozomal dominant durumları içeren vakalar en zor gruptur. Daha erken bir tanı koymak ve daha iyi bir tedaviyi teşvik etmek için yüksek bir klinik şüphe ve komplikasyonların hızlı bir şekilde tanınması gerektiğinden, klinisyenin rolü çok önemlidir. Şu anda, mitokondriyal hastalığın yönetimi büyük ölçüde destekleyicidir; ancak hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla, devam eden tedavi denemeleri ve yeni terapötik ajanların keşfi mitokondriyal hastalığı olan hastalar için umut vericidir.

Kaynaklar

1. Thompson K, et al. Recent advances in understanding the molecular genetic basis of mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Jan;43(1):36-50.
2. Craven L, et al. Recent Advances in Mitochondrial Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017 Aug 31;18:257-275.
3. Stewart JB, et al. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nat Rev Genet.* 2015 Sep;16(9):530-42.
4. Patrick F Chinnery. et al. Mitochondrial Disorders Overview. In: *GeneReviews*® <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
5. Shen L, et al. Clinical Bioinformatics in Precise Diagnosis of Mitochondrial Disease. *Clin Lab Med.* 2020 Jun;40(2):149-161.
6. Ng YS, Turnbull DM. Mitochondrial disease: genetics and management. *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):179-91.
7. Rahman S. Mitochondrial disease in children. *J Intern Med.* 2020 Jun;287(6):609-633.
8. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell.* 2020 Apr 2;181(1):168-188.

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖROMETABOLİK VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA KARDİYAK DEĞERLENDİRME

Mete Han KIZILKAYA¹

Nörometabolik hastalıklarda kardiyak tutulum; disritmiler, kapak hastalıkları, kardiyomyopati-ler ve nadiren pulmoner hipertansiyon şeklinde ortaya çıkmaktadır. Altta yatan neden, çoğunlukla hücre düzeyinde enerji üretimindeki sorunlar ve enzim eksikliğine bağlı oluşan çeşitli ara ürünlerin infiltrasyonudur. Kardiyak tutulumun eşlik ettiği metabolik hastalıkları; depo hastalıkları (Glikojen, lizozomal), yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal sitopatiler, organik asidemiler, peroksizomal hastalıklar ve konjenital glikozilasyon defektleri oluşturur.

Nörometabolik hastalıklarda kardiyak etkilene yenidoğan ve infantil dönemde görülebileceği gibi, bazı hastalıklarda erişkin döneme kadar bulgu vermeden kalabilmektedir.

Hastaların başvuru şikayetleri tutulum yerine ve tipine göre değişiklik göstermektedir. Çarpıntı atakları, senkop, taşikardi, takipne, dispne ve azalmış efor kapasitesi en sık başvuru nedenlerini oluşturmaktadır.

Kardiyak değerlendirmede; muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi temel değerlendirmeler olmakla birlikte gerekli durumlarda ileri görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı tomografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, kateter anjiyografi ve nükleer tıp yöntemleri) kullanılabilir. Bu bölümde nörometabolik hastalıkların neden oldukları önemli kardiyak patolojiler değerlendirilecektir.

1-) EKG değişiklikleri ve Disritmiler

Metabolik hastalıklarda çoğunlukla kardiyomyopati zemininde ileti bozuklukları ve disritmiler gelişirken, bazı hastalarda ilk fark edilen kardiyak bulguyu elektrokardiyografik değişiklikler oluşturur. EKG'de pre-eksitasyon, edinsel kısa ve uzun QT sendromları, ventriküler fibrilasyon ve ventrikül taşikardi önemle değerlendirilmesi gereken patolojilerdir.

¹ Uzm. Dr., Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD, İstanbul



olan hastalarda % 1-3 oranında FH'nin etiolojiden sorumlu olabileceği gösterilmiştir(11). Süreç içerisinde sol ventrikül arka duvarı zemininde duvar hareketlerinde azalma, bölgenin belirgin fibrozisi ve kalp yetersizliği kliniği ortaya çıkmaktadır. LVH veya hipertrofik KMP ile yönlendirilen hastalarda periferik nöropati ve hipohidrozis yakınması olması ve ailede diyaliz öyküsü varlığı FH açısından uyarıcı olmaktadır. Günümüzde etkin tedavi, enzim replasman tedavisidir. Kardiyak fibrozis gelişmeden tedavi başlanması durumunda sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyonlar üzerine belirli olumlu etkileri varken, fibrozis gelişen hastalarda etkinlik sınırlıdır. Hastalık X'e bağlı geçiş göstermekle birlikte kadın hastalarda görülebileceği ve ciddi kardiyak tutulum yapabileceği akılda tutulmalıdır.

4-) Pulmoner Hipertansiyon

Nörometabolik hastalarda pulmoner hipertansiyon (PH) nadir görülmektedir. Daha çok glikojen ve lizozomal depo hastalıklarında geç bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların ekokardiyografik takiplerinde PH'den şüphelenilmesi durumunda kesin tanı kateter anjiyografi ile konulabilmektedir.

Gaucher hastalığı tip 1'de PH enzim replasman tedavisi almayanlarda %30, alanlarda % 7 oranında görülmektedir. Pulmoner hipertansiyon gelişmesinde akciğerin Gaucher hücreleriyle infiltrasyonu, splenektomi ve hastalığın karaciğer tutulumu sonucunda gelişen hepato-pulmoner sendrom gibi mekanizmaların yer aldığı düşünülmektedir. Tedavide sildenafil, bosentan ve epoprostenol gibi anti-pah tedaviler yer almaktadır. Tedaviye yanıtız son dönem kalp yetersizliği hastalarında bilateral akciğer naklinin yapılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(13).

Glikojen depo hastalığı tip 1' de PH nadir fakat fatal bir komplikasyon olarak görülebilmektedir. Literatürde çeşitli teoriler öne sürülse de etioloji net değildir. Stabil giden hastalarda ani gelişen kalp yetersizliği olması durumunda PH düşünül-

melidir. Tanı konulan hastaların büyük bir kısmı adölesan dönemi sonrasında olup 3 yılda bir kardiyoloji kontrolü önerilmektedir (14).

Önemli kapak yetersizliği gelişen ve aynı zamanda akciğer patolojisinin de eşlik ettiği hastalarda sekonder olarak pulmoner hipertansiyon gelişebileceği unutulmamalıdır.

5-) Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile İlişkisi

Hastaların yaşam süreleri arttıkça diğer bir sorun, mevcut metabolik durumun kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı ne ölçüde artırdığını değerlendirmesidir. Fenilketonüri hastalarda şu ana kadar bahsetmiş olduğumuz hastalıklar için belirgin bir risk faktörü artışı olmasa da, ilerleyen yaşlarda oksidatif stres ve hiperhomosisteinemi gibi nedenlerle obezite, dislipidemi ve hipertansiyon açısından önemli risk taşımaktadır(15).

Mukopolisakkaridozlu hastalarda otopsi serileri, artmış koroner arter hastalığı riskini göstermektedir. Hastaların sessiz klinik göstermesi, mobilizasyon sorunları nedeniyle efor testlerinin yapılamaması bu konudaki farkındalığı azaltmaktadır. Takiplerde EKG' de yeni ortaya çıkan ventriküler aritmiler EKO'da artan sistolik disfonksiyon iskemik kalp hastalığı açısından uyarıcı olmalıdır. Kapak cerrahisi planlanan hastalarda, öncesinde koroner anjiyografi yapılması bu nedenle mutlaka önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Duras E, Irdem A, Özkaya O. Long QT syndrome diagnosed in two sisters with propionic acidemia: A case report. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(10):1133-6.
2. Roussel J, Labarthe F, Thireau J, Ferro F, Farah C, Roy J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Hear Rhythm.* 2016;13(1):165-74.
3. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital J Pediatr [Internet].* 2018 Nov 16;44(S2):122. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&iid=L624939856%0Ahttp://dx.doi.org/10.1186/s13052-018-0560-3>



4. Marek J, Kuchynka P, Mikulenska V, Palecek T, Sikora J, Hulkova H, et al. Combined valve replacement and aortocoronary bypass in an adult mucopolysaccharidosis type VII patient. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2021;50:107297. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107297>
5. Park KC, Krywawych S, Richard E, Desviat LR, Swietach P. Cardiac Complications of Propionic and Other Inherited Organic Acidemias. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(December):1–20.
6. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3(July):1–9.
7. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: A scientific statement from the American Heart Association. Vol. 136, *Circulation*. 2017. 200–231 p.
8. Reetz K, Dogan I, Costa AS, Dafotakis M, Fedosov K, Giunti P, et al. Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: A cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):174–82.
9. Seitz A, Hinck A, Bekeredjian R, Sechtem U. Late diagnosis of Barth syndrome in a 39-year-old patient with non-compaction cardiomyopathy and neutropenia. *ESC Hear Fail*. 2020;7(2):697–701.
10. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2019;39:12–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.11.002>
11. Kubo T. Fabry disease and its cardiac involvement. *J Gen Fam Med*. 2017;18(5):225–9.
12. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):1230–42.
13. Goobie GC, Sirrs SM, Yee J, English JC, Bergeron C, Nador R, et al. Lessons from lung transplantation: Cause for redefining the pathophysiology of pulmonary hypertension in gaucher disease. *Respir Med Case Reports* [Internet]. 2019;28(June):100893. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100893>
14. Torok RD, Austin SL, Britt LK, Abdenur JE, Kishnani PS, Wechsler SB. Pulmonary Arterial Hypertension in Glycogen Storage Disease Type I. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017;5:232640981770777.
15. Azabdaftari A, Van Der Giet M, Schuchardt M, Hennermann JB, Plöckinger U, Querfeld U. The cardiovascular phenotype of adult patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1–11.

Danışman: Utku Arman ÖRÜN¹

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD., Ankara

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖRODEJENERATİF VE NÖROMETABOLİK HASTALIKLARDA GÖZ BULGULARI

Asiye EKİNCİ¹

Kalıtsal nörometabolik hastalıklar, normal biyokimyasal yollardaki spesifik reaksiyonları etkileyen genetik bozukluklarla ilişkili çok sayıda hastalığı kapsamaktadır.¹ Biyokimyasal yolaktaki bir basamağı katalize eden bir enzimin eksikliği ya da yokluğu reaksiyon substratının birikmesine (üre siklus bozukluklarında, amonyak gibi), substratın alternatif bir yolla toksik bir maddeye dönüşmesine (tirozinemi tip 1 de, süksinilaseton gibi), ya da reaksiyon ürününün eksikliğine (glukojen depo hastalıklarında, glukoz gibi) sebep olmaktadır. Bazı hastalıklar ise, trans-membran taşıyıcısının eksikliği ya da çalışmaması ile ilişkili iken bazıları da peroksizomal biyogenez bozuklukları ile ilişkilidir.

Bu hastalıklar, birçok organ sistemini etkileyebileceği gibi göz ve görme yollarını da etkileyebilir. Birçok kalıtsal nörometabolik hastalığa göz bulguları eşlik etmektedir. Bu bulgular gözün herhangi bir tabakası, göz kasları ve görme yolları ile ilgili olabilir. Hastaların ilk başvuruları ya da hastalığın ilerleyen sürecindeki başvuruları göz

bulguları ile olabileceği için olası oftalmik etkilerin farkında olmak hastalık tanısı için önemlidir. Metabolik hastalık saptandığı anda oküler tutulum olmasa bile sonradan gelişebilecek tutulumu saptamak için takiplerde düzenli oftalmolojik muayene gereklidir.

Spesifik Göz Bulguları

Göz Hareket Bozuklukları

Okülojirik kriz: Okülojirik kriz; ekstra oküler kasların distonisidir. Gözlerin tonik konjüge deviasyonuna sebep olur. Deviasyonun yönü genellikle yukarı olmakla birlikte farklı yönlere de olabilir. Krizin süresi birkaç saniye ile birkaç saat arası değişebilir. Birçok nörolojik hastalıkta ve çeşitli ilaçların yan etkisi olarak okülojirik kriz görülebilir.² Neonatal ya da erken başlangıçlı okülojirik kriz nörotransmitter metabolizmasındaki bir bozukluktan kaynaklanabilir ve genellikle hipertoni ve/veya nöbetlerin eşlik ettiği ağır nörolojik fenotiple birlikte olabilir.³

¹ Uzm. Dr., Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü



eksikliğinde biyotin verilmesi görme bozukluğunu engelleyebilir ya da geri çevirebilir. Fakat bazı durumlarda da göz tutulumu tedaviye yanıtızdır.

Refraksiyon kusurlarında gözlük verilmesi ya da uygun hastalarda görmeye yardımcı cihazların kullanılması fayda sağlayabilir. Şaşılığın tedavisi için girişimler uygulanabilir. Diyet düzenlemesi ile gerilemeyen kataraktlarda lensektomi düşünülebilir. Korneal bulanıklığı olan bazı hastalar kornea naklinden fayda görebilir ancak kornea nakli planlanan hastalar eşlik edebilecek optik atrofi ve glokom açısından da değerlendirilmelidir. Sistinoziste ise topikal sisteamin damlaları korneadaki kristal birikimini engellemede yararlıdır.

Sonuç

Kalıtsal nörometabolik hastalıklarda oftalmik patolojilere sıklıkla rastlanmakta ve bunların bir kısmı tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle hastaların düzenli oftalmolojik muayenelerini yaptırması ve gerekli tedavilere erken dönemde ulaşmalarının sağlanması önemlidir. Göz şikâyeti ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda kalıtsal nörometabolik hastalıkları düşünmek erken teşhis ve erken tedaviyi beraberinde getirecektir.

Kaynaklar

1. Saudubray J-M, Baumgartner M and Walter J. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2016.
2. Kaski D, Bronstein AM. *Handbook of Clinical Neurology*. Chapter 30- Functional eye movement disorders Volume 139, 2016; 139, 343-351.
3. Davison JE. Eye involvement in inherited metabolic disorders. *Ther Adv Ophthalmol* 2020; 12: 1-20.
4. Koens LH, Tijssen MAJ, Lange F, et al. Eye movement disorders and neurological symptoms in late-onset inborn errors of metabolism. *Mov disord* 2018; 33, 1844-1856.
5. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Handb Clin Neurol*. 2013; 113: 1737-43.
6. Åkebrand R, Andersson S, Seyedi Honarvar AK, et al. Ophthalmological characteristics in children with Leigh syndrome – A long-term follow-up. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: 609–617.
7. Grönlund MA, Honarvar AK, Andersson S, et al. Ophthalmological findings in children and young adults with genetically verified mitochondrial disease. *Br J*

Ophthalmol 2010;94: 121–127.

8. Zhu CC, Traboulsi EI, Parikh S. Ophthalmological findings in 74 patients with mitochondrial disease. *Ophthalmic Genet*. 2017; 38(1): 67-69.
9. Harris CM, Taylor DS and Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1999; 30: 289–293.
10. Blundell J, Frisson S, Chakrapani A, et al. Oculomotor abnormalities in children with Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 159–168.
11. Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, DeArme S, Mendelsohn NJ, Aleck KA, Kishnani PS. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014; 51(6): 355-62.
12. Atchaneeyasakul LO, Linck LM, Connor WE, Weleber RG, Steiner RD. Eye findings in 8 children and a spontaneously aborted fetus with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 1998; 28; 80(5): 501-5.
13. Rabinowitz LG, Williams LR, Anderson CE, et al. Painful keratoderma and photophobia: hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr* 1995; 126: 266–269.
14. Macsai MS, Schwartz TL, Hinkle D, et al. Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 522-527.
15. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The Ocular Manifestations in Fabry's Disease. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97(4): 671-676.
16. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr*. 2018; 44: 125.
17. Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, Arash-Kaps L, Hennermann JB, Pitz S. Retinal and optic nerve degeneration in α -mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 88.
18. Fukuyo H, Inoue Y, Takahashi H, Hatano Y, Shibuya T, Sakai N, Kawashima H. Galactosialidosis Type IIb with Bilateral Macular Cherry-Red Spots but Mild Dysfunction. *Case Rep Ophthalmol*. 2020; 11(2): 306-314.
19. Barchiesi BJ, Eckel RH, Ellis PP. The cornea and disorders of lipid metabolism. *Surv Ophthalmol*. 1991; 36(1): 1-22.
20. Biswas S, Gaviria M, Malheiro L, et al. Latest clinical approaches in the ocular management of cystinosis: a review of current practice and opinion from the ophthalmology cystinosis forum. *Ophthalmol Ther* 2018; 7: 307–322.
21. Lindner M, Bertelmann T. On the ocular findings in ochronosis: a systematic review of Literature. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14: 12.
22. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 21.
23. Lin J, Zhao GQ, Che CY, Yang SS, Wang Q, Li CG. Characteristics of ocular abnormalities in gout patients. *Int J Ophthalmol*. 2013; 6(3): 307-11.



24. Sadiq MA, Vanderveen D. Genetics of ectopia lentis. *Semin Ophthalmol*. 2013; 28(5-6):313-20.
25. Rocha S, Ferreira AC, Dias AI, Vieira JP, Sequeira S. Sulfit oxidase deficiency-an unusual late and mild presentation. *Brain Dev*. 2014; 36(2): 176-9.
26. Burke JP, O'Keefe M, Bowell R, Naughten ER. Ocular complications in homocystinuria—early and late treated. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73(6): 427-31.
27. Ozdek S, Sari A, Bilgihan K, Akata F, Hasanreisoglu B. Surgical treatment of hereditary lens subluxations. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002; 33(4): 309-13.
28. Khokhar SK, Pillay G, Dhull C, et al. Pediatric cataract. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65: 1340–1349.
29. Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, et al. Cockayne syndrome: clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev* 2017; 33: 3–17.
30. Bökenkamp A and Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2201–2212.
31. Vetter V and Shin YS. Lens sorbitol dehydrogenase deficiency in a patient with congenital cataract. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 389–391.
32. Folz SJ, Trobe JD. The peroxisome and the eye. *Surv Ophthalmol*. 1991; 35(5): 353-68.
33. Astudillo L, Sabourdy F, Touati G, Levade T. Maladies peroxysomales [Hereditary peroxisomal diseases]. *Presse Med*. 2016; 45(3): 302-12.
34. Chhapan RJ, Yerramneni R and Ramappa M. Diagnosing the oil drop: a case report and review of the literature. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67: 1705–1706.
35. Beigi B, O'Keefe M, Bowell R, et al. Ophthalmic findings in classical galactosaemia-- prospective study. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 162–164.
36. Openo KK, Schulz JM, Vargas CA, et al. Epimerase-deficiency galactosemia is not a binary condition. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 89–102.
37. Bzduch V, Tomcikova D, Gerinec A, Behulova D. Cataract and early nystagmus due to galactokinase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40(5): 749-750.
38. Han X, Wu S, Wang M, Li H, Huang Y, Sui R. Genetic and clinical characterization of mainland Chinese patients with sialidosis type 1. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8(8): 1316.
39. Byrne S, Dionisi-Vici C, Smith L, et al. Vici syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 21.
40. Monson DM, DeBarber AE, Bock CJ, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a treatable disease with juvenile cataracts as a presenting sign. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(8): 1087-1088.
41. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Inborn Errors of Metabolism: Gyrate Atrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1085: 183-185.
42. Morava E, Wosik HN, Sykut-Cegielska J, Adamowicz M, Guillard M, Wevers RA, Lefeber DJ, Cruysberg JR. Ophthalmological abnormalities in children with congenital disorders of glycosylation type I. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(3): 350-4.
43. Lin YH, Wang NK, Yeung L, Lai CC, Chuang LH. Juvenile open-angle Glaucoma associated with Leber's hereditary optic neuropathy: a case report and literature review. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18(1): 323.
44. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 40.
45. Boudewyn LC, Walkley SU. Current concepts in the neuropathogenesis of mucopolidosis type IV. *J Neurochem*. 2019; 148(5): 669-689.
46. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832(11): 1801-1806.
47. Esfandiari H, Mets MB, Kim KH, Kurup SP. Ocular abnormalities in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ig. *Ophthalmic Genet*. 2019;40(6):549-552.
48. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 19.
49. Brooks BP, Thompson AH, Sloan JL, et al. Ophthalmic Manifestations and Long-Term Visual Outcomes in Patients with Cobalamin C Deficiency. *Ophthalmology*. 2016;123(3):571-582.
50. Chang X, Zhang J, Jiang Y, Wang J, Wu Y. Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26(7): 754-761.
51. McNeill A, Chinnery PF. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 2011; 100: 161-72.
52. Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Inherited eye-related disorders due to mitochondrial dysfunction. *Hum Mol Genet*. 2017; 26: R12-R20.
53. Thorburn DR, Rahman J and Rahman S. Mitochondrial DNA-associated Leigh Syndrome and NARP. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds) *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle University of Washington, 1993-2020.
54. Ng DS, Lai TY, Ng TK, Pang CP. Genetics of Bietti Crystalline Dystrophy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016; 5(4): 245-52.
55. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan CC. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(1):97-105.
56. Aslam SA, Sheth HG. Ocular features of Sjogren-Larsson syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jan-Feb;35(1):98-9.
57. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. Long-term reduction of or-



- nithine slows retinal degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109(11): 1539-48.
58. Suvarna JC, Hajela SA. Cherry-red spot. *J Postgrad Med.* 2008; 54(1): 54-7.
59. Chen H, Chan AY, Stone DU, Mandal NA. Beyond the cherry-red spot: Ocular manifestations of sphingolipid-mediated neurodegenerative and inflammatory disorders. *Surv Ophthalmol.* 2014; 59(1): 64-76.
60. Kivlin JD, Sanborn GE, Myers GG. The cherry red spot in Tay Sachs and other storage diseases. *Ann Neurol* 1985; 17: 356-60.
61. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 1990; 97(11): 1445-9.
62. Theodorou-Kanakari A, Karampitanis S, Karageorgou V, et al. Current and Emerging Treatment Modalities for Leber's Hereditary Optic Neuropathy: A Review of the Literature. *Adv Ther.* 2018; 35(10): 1510-1518.
63. Hayati AA, Wan-Hitam WH, Cheong MT, Yunus R, Shatriah I. Optic neuritis in a child with biotinidase deficiency: case report and literature review. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 389-95.
64. Barañano KW. Leukodystrophies. *Semin Neurol.* 2016; 36(4): 362-6.

Danışman: Sevil ARI YAYLALI¹

¹ Prof. Dr. Medipol Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖROMETABOLİK VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA HEMATOLOJİK BULGULAR

Bilgen IŞIK¹

Nörometabolik hastalıklar özellikli kimyasal reaksiyonların oluşması için gerekli herhangi bir enzim eksikliği ya da disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Bu durum çeşitli organların gelişimi, fonksiyonlarını yerine getirmesi için gerekli olan esansiyel bir metabolitin eksikliğine veya ilgili organlar üzerinde toksik etkisi olan ara ürünlerin depolanmasına, artışına neden olabilmektedir.

Nörometabolik hastalıklarda başvuru bulguları ilerleyici mental ve motor gerilik ve/veya gereleme, ensefalopati atakları, otizm, epilepsi ve eşlik edebilen diğer organ disfonksiyonları şeklinde olabilmektedir. Bulgular yenidoğan döneminden erişkinliğe kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir. Nörometabolik hastalıklarda beyin dışındaki diğer sistem bulguları eş zamanlı veya sonradan ortaya çıkabileceği gibi bazen ilk bulgu olarak görülebilmektedir. Olası diğer tutulum sistemlerinden biri olan Hematolojik sistem

bozuklukları; sitopeniler, kanamaya eğilim, tromboz, anormal hücre morfolojileri ve hemofagositoz şeklinde karşımıza çıkabilir. Hematolojik bulgular nörometabolik hastalığın primer etkisine bağlı oluşabileceği gibi hipersplenizme, karaciğer yetmezliğine ve diyet kısıtlamalarına ikincil gelişebilir (1-4).

ANORMAL HÜCRE MORFOLOJİLERİ

Periferik kan yayması veya kemik iliği incelemesinde görülebilecek anormal hücre morfolojileri nörometabolik hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Bu hastalıklardan bazılarının, maligniteleri içeren bir kısım primer hematolojik hastalıklarda görülen benzer morfolojik bulgular sergileyebileceği ve normal bir kan yaymasının metabolik hastalık tanısını dışlamayacağı bilinmektedir.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD., Bursa



veya sekonder nedenlerle açıklayamadığımız hemofagositik sendromlarda doğuştan metabolik hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca eşlik eden özellikle nörolojik bulguları olan atipik veya tedaviye dirençli vakalarda doğuştan metabolik hastalıklar araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Karimzadeh P, Ghofrani M, Nasiri S. Approach to Patients with Neurometabolic Diseases Who Show Characteristic Signs and Symptoms. *Iran J Child Neurol.* 2020;14(3):19-32.
2. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL. Inherited Metabolic Diseases. *Hematological Disorders.* Crushell E, Clarke JTR 2017: 401-10
3. Ersoy M., Gökçay G., Demirkol M. Sitopeni Etiyolojisiinde Doğumsal Metabolik Hastalıklar. *Çocuk Dergisi.* 2012;12(3), 113-116.
4. Ören H, Celkan T, Özbek N. TPHD Eğitim Serisi-Konsültasyon Hematolojisi. *Hematolojik Açısından Metabolik Hastalıklar.* Gülen H. 2016: 400-11.
5. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment.* 6. Edisyon, 2016.
6. Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases,* 2014.
7. Harris C, Nelson B, Farber D, et al. Child Neurology: Triosephosphate isomerase deficiency. *Neurology.* 2020;95(24):e3448-e3451
8. Signolet I, Chenouard R, Oca F, et al. Recurrent Isolated Neonatal Hemolytic Anemia: Think About Glutathione Synthetase Deficiency. *Pediatrics.* 2016;138(3)
9. Al Absi HS, Sacharow S, Al Zein N, Al Shamsi A, Al Teneiji A. Hereditary orotic aciduria (HOA): A novel uridine-5-monophosphate synthase (UMPS) mutation. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;26:100703.
10. Katipoğlu N, Karapinar TH, Demir K, et al. Infantile-onset thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome with SLC19A2 mutation: a case report. Síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina de aparición en la niñez, con mutación en el gen SLC19A2: caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):e153-e156.
11. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood.* 2019;133(1):59-69.
12. Ordooei, M., Malekzadeh, G., Hashemi, A. Anemia in Patients with Phenylketonuria in Yazd. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology,* 2012, 2.2: 72-77.
13. Hinson DD, Rogers ZR, Hoffmann GF, et al. Hematological abnormalities and cholestatic liver disease in two patients with mevalonate kinase deficiency. *Am J Med Genet.* 1998;78(5):408-412.
14. Lasne D, Baujat G, Mirault T, et al. Bleeding disorders in Lowe syndrome patients: evidence for a link between OCRL mutations and primary haemostasis disorders. *Br J Haematol.* 2010;150(6):685-688.
15. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:151.
16. Gatt A, Makris M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):70-76.
17. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2020;135(16):1332-1343.
18. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):3.

Danışman: Musa KARAKÜKCÜ¹

¹ Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD

NÖROENFLAMASYON

Eren ÇAĞAN¹**Özet**

Nörodejeneratif hastalıklar (NDH), kalıtsal genetik değişimler nedeniyle ya da edinsel etkenler sonrasında sinir sistemini herhangi bir düzeyde ya da tümüyle etkileyerek ilerleyici işlev kaybına neden olan, nitelikli bir yaşamı büyük ölçüde ke-sintiye uğratabilecek morbiditeye ve artmış mortaliteye yol açan bozukluklardır. Özellikle yaşlanma ile ortaya çıkan bir kısım NDH yaşlı nüfusu art-makta olan toplumlar için önemli bir sorun oluş-turmaktadır. Nöronal enflamasyon ve sonrasında ortaya çıkan hasarlanma, Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), amiyotrofik lateral sklerozis (ALS), Huntington Hastalığı (HH), spinoserebellar ataksi (SSA) ve multipl sklerozis (MS) patolojik işarettir. Sadece bu hastalıklarda değil nörodejenerasyon nörotropik viral enfeksiyonlar, inme, paraneoplastik hastalıklar ve bazı genetik NDH sırasında da görülmektedir. Enfeksiyon, genetik mutasyonlar, travma, protein biriki-mi, nöronal hasarlanma gibi çok farklı nedenler

ile ortaya çıkan bu hastalıklarda sıklıkla merkezi sinir sisteminde (MSS) doğal immün sistemin (DİS) kronik aktivasyonu söz konusudur. İmmün sistem hasarlanmaya aracılık ettiği gibi beyin gelişimi sırasında beyin yapısının şekillenmesinde, rejenerasyon ve tamir süreçlerinde görev almaktadır. Bu durum immün sistemin modüle edilmesi ile bu hastalıkların tedavi edilebileceği fikrini doğurmuştur. Bu yazıda “genetik veya çevresel uyarıcılar sonucunda nöronal hasarlanma nasıl oluşmaktadır?” sorusu üzerinde durulacaktır. Periferal immün sistem ile beyin arasında etkileşim ve immün hücrelerin beyindeki davranış şekilleri anlatılacaktır. Beyin gelişimi ve hastalık durumlarında nöroimmün etkileşimin daha iyi anlaşılması, immün sistemin manipüle edilerek etkin tedavilerin üretilmesinin, yaşam kalitesinde artış ve NDH’nin yıkıcı etkilerinde azalma sağlayacağı düşünülmektedir.

¹ Dr., İmmünoloji (Phd), Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD., Bursa

Kaynaklar

1. Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2018;154(2):204-19.
2. Caldwell LJ, Subramaniam S, MacKenzie G, Shah DK. Maximising the potential of neuroimmunology. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:189-192. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.010. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201255; PMCID: PMC8353661.
3. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology - the past, present and future. *Clin Exp Immunol*. 2019 Sep;197(3):278-293. doi: 10.1111/cei.13279. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30768789; PMCID: PMC6693969.
4. Tabet A, Apra C, Stranahan AM, Anikeeva P. Changes in Brain Neuroimmunology Following Injury and Disease. *Front Integr Neurosci*. 2022 Apr 27;16:894500. doi: 10.3389/fnint.2022.894500. PMID: 35573444; PMCID: PMC9093707.
5. Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. *Brain Behav Immun*. 2015 Feb;44:1-8. doi: 10.1016/j.bbi.2014.08.007. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25172555; PMCID: PMC4275374.
6. Norris GT, Kipnis J. Immune cells and CNS physiology: Microglia and beyond. *J Exp Med*. 2019 Jan 7;216(1):60-70. doi: 10.1084/jem.20180199. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30504438; PMCID: PMC6314530.
7. Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2012 Apr;122(4):1164-71. doi: 10.1172/JCI58644. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22466658; PMCID: PMC3314450.
8. Tian L, Ma L, Kaarela T, Li Z. Neuroimmune cross-talk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. *J Neuroinflammation*. 2012 Jul 2;9:155. doi: 10.1186/1742-2094-9-155. PMID: 22747919; PMCID: PMC3410819.
9. Abul K. Abbas & Andrew H. Lichtman & Shiv Pillai. *Cellular and Molecular Immunology* (10th Edition). Elsevier, 2021.

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE İMMÜN SİSTEM

Eren ÇAĞAN¹

Giriş

Enflamasyon; enfeksiyon, doku hasarlanması ve diğer zararlı süreçler gibi yıkıcı durumlara karşı konağın verdiği koruyucu bir reaksiyondur. Konağın immün sistemi; doğal immün sistem (DİS) ve edinsel immün sistem (EİS) olarak iki kısımdan oluşmaktadır. EİS, T ve B hücrelerinden oluşmaktadır, spesifikite ve hafızadan sorumludurlar. EİS, çoğunlukla DİS tarafından oluşturulan sinyaller aracılığı ile uyarılır. DİS ilk savunma mekanizması olması yanı sıra, patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMPs) ve hasar ile ilişkili moleküler paternleri (DAMPs) tanır ve sunmaktadır. Merkezi sinir sisteminde (MSS) yerleşik esas DİS hücreleri astrositler, mikroglialar ve perivasküler makrofajları içeren mononükleer fagositlerdir. Ancak patolojik durumlarda doğal ve EİS hücreleri olan T-B lenfositler, monositler ve nötrofiller spesifik hücresel fonksiyonlarını yerine getirmek için MSS'ye girebilirler. Tıpkı nöron alt tiplerinde olduğu gibi mikroglia ve astrositler

fonksiyonlarına ve gelişim aşamalarına göre değişik lokasyonlarda bulunmaktadır. Çoğu genetik nörodejeneratif hastalıkta (NDH) mikroglia ve astrositlerin ön planda olduğu bir immün yanıt vardır ve edinsel immün yanıt çoğu kez olaya katılmaz. Bu nedenle çoğu genetik NDH'de nöroenflamasyon yerine doğal immün yanıt kullanılması daha doğrudur. Nöroenflamasyon çoğu zaman viral, bakteriyel ve otoimmün hastalıklarda MSS'de T-B lenfosit ve diğer hematopoetik hücrelerin varlığı anlamına gelmektedir.

Hasar verici ortadan kaldırıldığında, enfeksiyon temizlendiğinde veya doku hasarı onarıldığında akut immün yanıt sonlandırılır. Enflamasyonun sonlandırılması ve homeostatik duruma geçilmesi enflamasyonun regülasyonu olarak adlandırılır. Eğer enflamatuvar uyarıcı elimine edilemez veya diğer sebepler persiste eder ise kronik enflamatuvar bir durum ortaya çıkabilir. Kontrol altındaki enflamatuvar yanıt faydalı olmakla birlikte, kronik veya regüle edilemez ise zararlı olabilir.

¹ Dr., İmmünoloji (Phd), Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD., Bursa



gelen herhangi bir bozuklukta enfeksiyonlara eğilim olduğu gösterilmiştir. MH ve ilişkili bozuklukları olan çok geniş bir hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada tek başına bakteriyel veya diğer mikroorganizmalar ile kombine olarak enfeksiyon sıklığı %42 bulunmuştur. Sepsis veya sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) sıklığı her 10 yılda bir %13 olarak bildirilmiştir. Mitokondriyal solunum zinciri komplekslerini kodlayan OXPHOX geninde meydana gelen mutasyon sonucunda hastalarda T lenfopeni, hipogammaglobulinemi, aşı yanıtlarında bozulma ve T hücre mitojen yanıtlarında bozukluk olduğu görülmüştür. Yine bu hastalarda şiddetli enfeksiyonlar (%89), ÜSYE (%47), ASYE (%40), otitis media (%24) ve sinüzit (%32) bildirilmiştir.

Sonuç olarak MH'de mitokondri içindeki yapılanmanın bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan tablo immün yetmezliktir. T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümü ve antikor üretimi için yoğun enerji gereksinimi vardır. MH'de immün yetmezlik görülmesi immün hücrelerin fonksiyonlarını yerine getirmesi ve normal hemostazın devam ettirilmesinde mitokondrilerin kritik rolünü göstermektedir.

Sonuçlar ve Perspektif

SLs'de SL birilimi immün yanıtların aktive olmasına neden olur. SLs'de doğal immün yanıtların beyinde orta düzeyde bir yıkıcı etkisi bulunmaktadır. Aynı şekilde antienflamatuvar tedavilerinde kısmi bir yararı bulunmaktadır. SLs'de çok çeşitli NSAEİ denenmiş olup bu ilaçların kısmi bir enflamasyonu baskılama kapasiteleri olduğu görülmüştür. Daha etkin antienflamatuvar ilaçlar ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir. MSS'de DİS yanıtları çok komplekstir. Farklı zamanlarda farklı astrositler ve mikroglial hücreler aktive olur. Bu durumda klinik gidişi etkiler. SLs'de farklı astrosit ve mikroglial hücrelerin aktivasyonu ve farklı yaşlarda beyinde immün hücrelerin rolleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle doğal enflamatuvar hücrelerin hastalık patogenezinde

faydalı mı yoksa zararlı mı olduğunu tespit etmek zordur. SLs'de mikroglial aktivite artışı nöronal hiperaktiviteyi bloke etmek amacıyla olabilir. Nöbetler SLs'de büyük oranda görülmektedir. Nöbet sıklığında artışın muhtemel nedeni hücre membranında lipit içeriğinin değişmesi sonucunda nöronal aktivasyonun artış olması nedeniyledir. Ancak bugüne kadar SLs'de immün sistemin aktif ve olmasının faydası gösterilememiştir.

NDH'de immün sistemin etkileri ile ilgili bildiklerimiz her gün artmakla beraber, bilmediklerimiz bildiklerimizin çok ötesindedir. NDH'de hasarın başlamasında immün sistem her zaman sorumlu olmamakla birlikte, hasarlanmanın ilerlemesinde veya sonlandırılmasında immün sistemin önemli rollerinin olduğu açıktır. Özellikle biyoteknoloji ve moleküler biyoloji alanında olan gelişmeler ile DNH ve immün sistem arasındaki ilişki daha net ortaya konmuştur. Yine bu alanlarda ortaya çıkacak yeni gelişmeler ile bu etkileşim daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. İmmün sistem ile NDH arasındaki ilişkinin net olarak anlaşılması bu hastaların erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi konusunda çığır açacaktır.

Kaynaklar

- Vitner EB. The role of brain innate immune response in lysosomal storage disorders: fundamental process or evolutionary side effect? *FEBS Lett.* 2020 Nov;594(22):3619-3631. doi: 10.1002/1873-3468.13980. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33131047.
- Kapnick SM, Pacheco SE, McGuire PJ. The emerging role of immune dysfunction in mitochondrial diseases as a paradigm for understanding immunometabolism. *Metabolism.* 2018 Apr;81:97-112. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.010. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29162500; PMCID: PMC5866745.
- Groh J, Berve K, Martini R. Fingolimod and Teriflunomide Attenuate Neurodegeneration in Mouse Models of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Mol Ther.* 2017 Aug 2;25(8):1889-1899. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.04.021. Epub 2017 May 13. PMID: 28506594; PMCID: PMC5542710.
- Groh J, Berve K, Martini R. Immune modulation attenuates infantile neuronal ceroid lipofuscinosis in mice before and after disease onset. *Brain Commun.* 2021 Mar 21;3(2):fcab047. doi: 10.1093/braincomms/fcab047. PMID: 33977263; PMCID: PMC8098642.

Simonaro CM. Lysosomes, Lysosomal Storage Diseases, and Inflammation. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016;4. doi:10.1177/2326409816650465

Simonati A, Williams RE. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: The Multifaceted Approach to the Clinical Issues, an Overview. *Front Neurol*. 2022 Mar 11;13:811686. doi: 10.3389/fneur.2022.811686. PMID: 35359645; PMCID: PMC8961688.

Nelvagal HR, Lange J, Takahashi K, Tarczyluk-Wells MA, Cooper JD. Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis*

Dis. 2020 Sep 1;1866(9):165570. doi: 10.1016/j.bba-dis.2019.165570. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678162.

Kapnick SM, Pacheco SE, McGuire PJ. The emerging role of immune dysfunction in mitochondrial diseases as a paradigm for understanding immunometabolism. *Metabolism*. 2018 Apr;81:97-112. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.010. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29162500; PMCID: PMC5866745.

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖROMETABOLİK VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA KÖK HÜCRE NAKLI

Bilgen IŞIK¹

Doğuştan metabolik hastalıklar (DMH) biyolojik yollardaki enzimlerde eksiklikler, yokluklar veya fonksiyon bozukluklarını içeren heterojen bir grup hastalıktır. Nörolojik sistem, kognitif fonksiyonlar, büyüme ve gelişme, kardiyovasküler sistem gibi birden fazla sistemi etkilerler. Özellikle infant ve erken çocukluk döneminde başlayan metabolik hastalıklarda enzim aktivitesi yoktur veya çok azdır. Bu nedenle erken başlangıçlı olan bu hastalıklar hızlı progresyon ve erken ölüm ile karakterizedir. Bu grup hastalıklarda eksik olan enzim substratını diyetten çıkarma, enzim fonksiyonunu kofaktör tedavisi ile arttırma, biriken toksik maddeleri vücuttan uzaklaştırma, enzim yerine koyma gibi tedaviler uygulanmaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) diğer mevcut tedavilerin etkinliğinin yeterli olmadığı ve naklin yararlarının risklerinden fazla olduğu seçilmiş metabolik hastalıklarda standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. (1) Tedavi önerileri; hastalığın tipi, başlangıç yaşı, ilerleme hızı, klinik bulgu ve belirtilerin şiddeti, aile değerleri ve beklentileri ve nakil dâhil ulaşılabilir tedavilerin risk ve yararlarına dayanır. (2)

DOĞUŞTAN METABOLİK HASTALIKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN BİLİMSEL İLKELERİ

DMH'nin çoğunda başarılı HKHN'nin temelini oluşturan bilimsel ilke çapraz düzeltmedir. Alıcı dokuda donör kaynaklı hücreler kemik iliğinde engraftman sonrası vücuda dağılır, eksik enzimi üretir ve salgılar, salgılanan enzimler konakçı hücreler tarafından kullanılır (Şekil 1). Konak hücrelerinin salgılanan eksik enzimi kullanmaları ilk kez 1968 yılında Hurler ve Hunter hastalarının fibroblastlarının ko-kültürlerinde gösterilmiştir. Bir hastalığın fibroblastlarından salgılanan enzimler diğer hastalığın fibroblastlarındaki madde birikimini düzeltmiştir. Bu bilimsel gözlem ilk kez 30 yıl önce Jack Hobbs tarafından Hurler sendromunda ilk kök hücre naklinin yapılmasını sağlamıştır. (3)

Lizozomal depo hastalığının metabolik olarak düzeltilmesi; salgılanan enzimin Manno-6-fosfat reseptör ilişkili endositoz ile komşu hücrelerden doğrudan hücre içine alınması ile olmaktadır. Başarılı nakil sonrası verici kaynaklı hücreler,

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD., Bursa



tutulumu, gelişme geriliği ve immün yetmezlik ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. (18) HKHN yapılan hastalarda lökosit alfa-mannosidaz aktivitesinin normale döndüğü gösterilmiştir. HKHN sonrası motor, sosyal ve entelektüel yeteneklerde ve konuşmada iyileşme, işitme fonksiyonunda düzelme gözlenirken yeni iskelet anomalisi görülmemiştir. (18, 19)

Sonuç

Doğuştan metabolik hastalılardan erken yaşta teşhis edilmiş, serebral etkilenmesi olmayan ve uygun vericisi olan Mukopolisakkaridoz-IH (Hurler), serebral tip Adrenolökodistrofi ve Juvenil ve Yetişkin tip Metakromatik Lökodistrofilerde erken dönemde yapılan hematopoetik kök hücre nakli standart tedavi yöntemidir. Diğer doğuştan metabolik hastalıklarda kök hücre nakli endikasyonları kısıtlı olup ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Boelens, J.J. and Wynn, R.F. (2017). Inherited metabolic disorders. In *Clinical Manual of Blood and Bone Marrow Transplantation* (eds S.A. Abutalib and P. Hari). <https://doi.org/10.1002/9781119095491.ch31>
- Kuşkonmaz B. Doğumsal metabolik hastalıklar. Kansoy S, editör. *Çocuklarda Kök Hücre Nakli*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.59-63.
- Wynn R. Stem cell transplantation in inherited metabolic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:285-291.
- Boelens JJ, Bierings M, Wynn RF. HSCT for inborn errors of metabolism and osteopetrosis. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 6th ed. Cham (CH): Springer; 2012.558-571.
- Ginocchio VM, Brunetti-Pierri N. Progress toward improved therapies for inborn errors of metabolism. *Hum Mol Genet*. 2016;25(R1):R27-R35.
- Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr*. 2019;7:433. Published 2019 Oct 25.
- Taylor M, Khan S, Stapleton M, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):e226-e246.
- Sawamoto K, Stapleton M, Alméciga-Díaz CJ, et al. Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments. *Drugs*. 2019;79(10):1103-1134.
- Page KM, Stenger EO, Connelly JA, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):e363-e374.
- Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(5):839-844.
- Isakova IA, Baker KC, Dufour J, Phinney DG. Mesenchymal Stem Cells Yield Transient Improvements in Motor Function in an Infant Rhesus Macaque with Severe Early-Onset Krabbe Disease. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(1):99-109.
- Bradbury AM, Bongarzone ER, Sands MS. Krabbe disease: New hope for an old disease. *Neurosci Lett*. 2021;752:135841.
- Phinney DG. Advancing mesenchymal stem/stromal cells-based therapies for neurologic disease. *Neural Regen Res*. 2017;12(1):60-61.
- Yoon IC, Bascou NA, Poe MD, Szabolcs P, Escolar ML. Long-term neurodevelopmental outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for late-infantile Krabbe disease. *Blood*. 2021;137(13):1719-1730.
- van Rappard DE, Boelens JJ, van Egmond ME, et al. Efficacy of hematopoietic cell transplantation in metachromatic leukodystrophy: the Dutch experience. *Blood*. 2016;127(24):3098-3101.
- Wynn R, Schulz A. Inborn Errors of Metabolism and Osteopetrosis. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.671-676.
- Peedikayil MC, Kagevi EI, Abufarhaneh E, Alsayed MD, Alzahrani HA. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Treated with Stem Cell Transplantation: A Case Report and Review of Literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2015;8(2):85-90.
- Ceccarini MR, Codini M, Conte C, et al. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1500.
- Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H, et al. The Role of Hematopoietic Cell Transplant in the Glycoprotein Diseases. *Cells*. 2020;9(6):1411.

Danışman: Musa KARAKÜKCÜ¹

¹ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Hematoloji BD

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖROMETABOLİK VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA GEN TEDAVİSİ

Özlem GÖRÜKMEZ¹

Gen tedavisi; bir hastalığa neden olan mutasyona uğramış bir genin sağlıklı bir kopyasıyla değiştirilmesi, anormal işleve sahip mutant bir genin etkisiz hale getirilmesi veya vücuda yeni bir gen sokma yoluyla genlerin modifiye edilmesi gibi modellerin kullanılarak birçok nörolojik ve metabolik hastalığı tedavi etmek için kullanılabilen çok yönlü bir tekniktir. Gen tedavisi en etkin olarak Mendel hastalıklarının (tek gen mutasyonlarından kaynaklanan) tedavisinde uygulanmaktadır. Bu durumlarda gen tedavisi eksik veya işlevsel olmayan gen ürününün değiştirilmesine yöneliktir. Çalışmaların çoğu, enzim eksikliklerinin toksik madde birikimine yol açtığı hastalıklarda, lökodistrofi ve / veya nörodejenerasyona neden olan bozuklukların tedavisi üzerine yapılmıştır. Nörometabolik hastalıklar, diyet uygulamaları, takviye ürünler, ilaçlar, hematopoetik kök hücre nakilleri ve gen tedavisi gibi patofizyolojiyi hedefleyen tedavilerin kullanıldığı en geniş genetik bozukluklar grubudur. Erken teşhis ve tedavinin zamanında başlatılması geri dönüşü olmayan beyin hasarının önlenmesi için kritik öneme sahiptir.

Nörometabolik bozuklukların çoğu klasik tedavilere minimal düzeyde yanıt verir. Klasik tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle, gen tedavisi gibi yeni teknolojilere dayanan iyileştirme yöntemle-

rine yönelik artan bir ilgi ortaya çıkmıştır. Gen tedavisi, moleküler düzeyde hastalık patogenezinin altında yatan genetik anormallikleri tersine çevirme potansiyeline sahiptir. Şu anda mevcut teknikler, ekzojen genlerin ekspresyonu veya endojen genlerin baskılanması yoluyla, gen tedavisini etkili bir yöntem haline getirmektedir. Gen tedavisi yoluyla iyileştirilme potansiyeline sahip bozukluklar, lizozomal depo hastalığı (LSD'ler) gibi tek gen mutasyonlarının neden olduğu, kusurlu dizinin hedeflenmesi basit olan genetik bozukluklardır. LSD'ler, metabolik ürünlerin birikmesine neden olan lizozomal enzim yokluğu ya da yetersizliğiyle karakterize bir dizi bozukluktur. Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı, Mukopolisakkaridoz Tip I ve Pompe hastalığı, LSD'lerin kapsamına giren tek gen bozukluklarına örnektir. Kusurlu veya eksik lizozomal enzimi gen tedavisi yoluyla yerine koymayı hedefleyen klinik araştırmalar umut verici sonuçlara ulaşmıştır.

Günümüzde gen tedavisi alanındaki ilerlemeler, terapötik genetik materyalin daha iyi iletilmesi için yenilikçi vektörleri ve daha yüksek güvenlik profili için artan özgülüğü içerir. Dikkate değer ilerlemeler, oldukça spesifik viral vektör tasarımlarının, plazmit transfeksiyonunun, nanopartiküllerin, polimer aracılı gen iletiminin, tasarlanmış

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD., Bursa



birikimi ile lökodistrofiye neden olan bir hastalıktır. Hastalarda, gelişimsel gecikme, makrosefali ve erken yaşta ölüme yol açmaktadır. Leone ve ark. ASPA genini taşıyan vektörlerin hem intraventriküler plazmid enjeksiyonlarının hem de intraserebral AAV enjeksiyonlarının güvenliğini ve olası etkililiğini göstermiştir. CLN2 geninin mutasyonundan kaynaklanan lizozomal depo hastalığı, geç infantil nöronal seroid lipofuskinozis tedavisi için faz 1/2 gen tedavisi denemeleri yürütülmektedir. Bu deneylerde, CLN2 geninin normal kopyasını transfer etmek için AAV'nin intraserebral enjeksiyonları kullanılmaktadır. CLN6 geninin mutasyona uğradığı benzer bir hastalık olan, geç infantil nöronal seroid lipofuskinozis tedavisi için faz 1/2 denemesi devam etmektedir. Bu denemede, CLN6 geninin normal bir kopyasını transfer etmek için intratekal AAV enjeksiyonları kullanılmaktadır. Beyinde bir genin yaygın ifadesini sağlamaya yönelik bir başka yaklaşım, intraventriküler enjeksiyondur. Lizozomal bir enzim olan tripeptidil peptidaz 1 (TPP1) eksikliğine yönelik Katz ve ark., TPP1 eksikliği olan bir köpek modelinde intraventriküler AAV2-TPP1 enjeksiyonunun etkinliğini göstermiştir. Aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) eksikliği, dev aksonal nöropati ve metakromatik lökodistrofi için intraserebral veya intratekal AAV enjeksiyonları ile gen replasman tedavisinin faz 1/2 denemeleri devam etmektedir. Sanfilippo tip A sendromu (Mukopolisakkaridoz tip IIIA), N-sülfoglikozamin sülfhidrolaz (SGSH) geninde mutasyonun neden olduğu bir lizozomal depo hastalığıdır. Çok merkezli bir faz 1/2 çalışması, SGSH ve sülfataz modifiye edici faktör (SUMF1) genlerini taşıyan intraserebral AAV enjeksiyonlarının Sanfilippo tip A sendromunun tedavisi için güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, kullanılan vektörün, 2 gen için genetik dizi taşımasıyla bu tarz çalışma grupları arasında benzersizdir. Bu bisistronik ekspresyon (1 yapıda 2 proteinin ekspresyonu), internal bir ribozomun giriş bölge dizisi eklenmesiyle elde edilir. Memeli sistemlerinde, 1 gen normal olarak 1 protein üretmektedir. Bir viral internal ribozom giriş bölgesi sekansının kullanılması, 2 bölgede translasyonun başlatılmasının bir sonucu olarak 2 ayrı protein ürününün ekspresyonuna izin vermektedir. Ayrıca N-asetilglukosaminidaz (NAGLU)

fonksiyonunun eksikliği sonucu oluşan Sanfilippo tip B sendromunun tedavisinde, NAGLU geninin fonksiyonel kopyasını iletmek için AAV'nin intraserebral enjeksiyonunu içeren bir faz 1/2 denemesi vardır. Nörometabolik hastalıklar beyni yaygın etkilediğinden, yaygın ekspresyon elde etmek için ya ventriküler / intratekal enjeksiyonlar ya da daha yaygın olarak beynin birçok yerinde intraserebral enjeksiyonlar kullanılmıştır. Sanfilippo tip A sendromu tedavisinde SGSH geninin transferi için periferik IV AAV enjeksiyonu denemesi sürmektedir. Periferik enjeksiyon, beyin dışındaki organlarda hücrelerin transdüksiyonuna yol açabilir ve bu da istenmeyen etkilere neden olabilir. Dahası, kan-beyin bariyeri etkinliği engellemektedir.

Sonuç

Genetik tanı ve tedavi olanaklarının teknik olarak artan bir ivmeyle ilerlemesiyle birçok genetik hastalığın tanı ve tedavisinde önemli bir sıçrama döneminde bulunduğumuz aşikârdır. Bununla birlikte biyolojik işlev ve yolların karmaşıklığı, mevcut genetik işleyişi daha iyi çözümlene gerekliliğinin daha kusursuz ve sonuç alıcı tedavi yöntemleri geliştirme yolundaki atılacak adımların ilki olması, kat etmemiz gereken daha uzun bir yol olduğuna işaret etmektedir,

Kaynaklar

1. Frederick L. Hitti , Pedro Gonzalez-Alegre , Timothy H. Lucas. Gene Therapy for Neurologic Disease: A Neurosurgical Review. 2019;121:261-273.
2. Heather L. Gray-Edwards, Xuntian Jiang, et al. Lipidomic Evaluation of Feline Neurologic Disease after AAV Gene Therapy: Mol Ther Methods Clin Dev.2017;6:135-142.
3. Lalitha R. Belur, Alexa Temme, Kelly M. et al. Intranasal Adeno-Associated Virus Mediated Gene Delivery and Expression of Human Iduronidase in the Central Nervous System: A Noninvasive and Effective Approach for Prevention of Neurologic Disease in Mucopolysaccharidosis Type I: Hum Gene Ther. 2017; 28(7): 576-587.
4. Katherine A High, Maria G Roncarolo. Gene Therapy: N Engl J Med. 2019;381(5):455-464.doi: 10.1056/NEJMra1706910.
5. Didu Kariyawasam, Ian E Alexander, Manju Kurian, Michelle Anne Farrar. Great expectations: virus-mediated gene therapy in neurological disorders: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(8):849-860.
6. Stefanie A Pena, Rahul Iyengar, Rebecca S Eshraghi, et al. Gene therapy for neurological disorders: challenges and recent advancements: J Drug Target. 2020;28(2):111-128.

Cengiz HAVALI¹

On beş yaşında erkek hasta nöbet geçirme şikâyetiyle getirildi. Nöbetlerinin hem uykuda hem uyanırken olabildiği, jeneralize tonik-klonik vasıfta olduğu, 2-5 dakika sürdüğü ve nöbet sonrası yarım-1 saat boyunca uyku hali olduğu öğrenildi. Nöbetlerinin ilk olarak ateşsiz dönemde 2 yaşında başladığı, bu nedenle uzun süredir Valproik asit tedavisi kullandığı ve ilacını aksattığı dönemlerde nöbet geçirdiği ifade edildi. Bağımsız yürümeye 2,5 yaşında başladığı ve en baştan itibaren denge-siz yürüdüğü, son 2-3 yıl içinde yürüme yeteneğini kaybettiği, 3 yaş civarı konuşmaya başladığı ve son 2-3 yıl içinde konuşmasında gerileme olduğu belirtildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edebildiği, sese yöneldiği, yarı katı ve sıvı besinlerle beslenebildiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 8 aylık, sezaryen (C/S) ile doğduğu, erken doğum ve C/S ile doğum nedeninin ve doğum ağırlığının bilinmediği, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, erken gelişim basamakları tam olarak bilinme-

mele birlikte 2,5 yaşında yürümeye ve 3 yaşında konuşmaya başladığı ama gelişim basamaklarının her zaman yaşlarına göre geri olduğu ve okuma ve yazma öğrenemediği öğrenildi. Bilinen ek hastalığı olmayan olgunun, aralarında 2. derece akrabalık bulunan sağlıklı 58 yaşında baba ve 55 yaşında annenin çocuğu olduğu, 12 yaşında benzer şekilde etkilenmiş kız kardeşinin olduğu, diğer 3 kardeşinin sağ ve sağlıklı oldukları öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 60 kg (25-50 p)

Boy: 166 cm (25-50 p)

Baş Çevresi: 55 cm

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu geri, oryantasyonu değerlendirilemedi.

Dismorfik bulgu: yok. Ciltte leke yok. Hepatosplenomegali yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Pitozis yok

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa

Subkortikal kistler ile giden megalensefalik kistik lökoensefalopati (MLC1) otozomal resesif kalımlı, makrosefali, yaygın beyaz cevher tutulumu ve yavaş ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanmıştır. Bebeklik dönemi başlangıçlı makrosefalinin yanı sıra erken çocukluk döneminde normal ya da normale yakın psikomotor gelişme görülür. Yürümede gecikme ve nispeten ataksik yürümenin olduğu ve hastalık bulgularında ilerleme olmadan geçen birkaç yıl sonrasında, nörolojik bulgularda yavaş seyreden bir kötüleşme başlar. Hastaların çoğu ilk ya da ikinci 10 yıl sonunda yürüme yetisini kaybeder. Bilişsel gerileme motor gerilemeye göre daha hafif ve yavaştır. Epileptik nöbetler, ataksik yürüyüş ve spastisite görülebilmektedir. Tanımlanan bu klinik tabloya göre daha şiddetli ve daha iyi gidişli hastalar da tanımlanmıştır.

MRG'de yaygın beyaz cevher tutulumu ve ön temporal bölgelerde daha belirgin olmak üzere subkortikal kistler görülmektedir. Tipik klinik ve radyolojik bulguların varlığında genetik testlerle tanı konulabilmektedir.

Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
2. M.S. van der Knaap, J.Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition. 2005

Danışman: Vildan Göknur HALİLOĞLU¹

¹ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

Mine Çiğdem ŞENOĞLU¹

OLGU- A

Beş yaşında erkek çocuk nöbet geçirme nedeniyle getirildi. Nöbetlerinin sol kol ve sol bacakta atımlar şeklinde yaklaşık 2 dakika kadar sürdüğü, ilk olarak 3 aylıkken başladığı, fenobarbital tedavisi başladığı ancak tedaviyi düzenli kullanmasına rağmen, nöbetlerinin dirençli seyretmesi nedeni ile çoklu antiepileptik tedavi ile devam edildiği öğrenildi. Levetirasetam, karbamazepin, valproik asit, topiramet, klonazepam, klobazam denendiği ve başvuru esnasında karbamazepin, valproik asit ve topiramet kullandığı ve birkaç ayda bir kısa süreli nöbetlerinin olduğu belirtildi. Motor gelişimi yaşitlarına göre geri olan olgunun, desteksiz oturmaya 2 yaşında başladığı, dört yaşında tutunarak sıralamaya başladığı ve halen bağımsız yürüyemediği belirtildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edebildiği, sese yöneldiği, yarı katı ve sıvı besinlerle beslenebildiği öğrenildi.

Özgeçmişinde; prenatal dönemde yapılan USG' de hidrosefali saptandığı ve ek özellik ol-

madığı, zamanında, spontan vajinal yol ile 2900 gram ağırlığında doğduğu, doğum sonrası solunum sıkıntısı nedeni ile 5 gün oksijen tedavisi aldığı, gelişim basamaklarının her zaman yaşına göre geri olduğu, halen tek kelimelerle konuştuğu öğrenildi. Olgumuzun, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı 25 yaşında baba ve 21 yaşında annenin birinci gebeliğinden yaşayan ilk çocuğu olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 16 kg (10-25 p)

Boy: 108 cm (25-50 p)

Baş Çevresi: 50 cm (25 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu geri, göz teması var. Basit komutları yerine getirebiliyor.

Dismorfik bulgu: Yok, Kaba yüz: Yok

Ciltte leke: Yok

Hepatosplenomegali: Yok

Pupiller izokorik DIR/IDIR:++/++

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara



Tuberoskleroz, Zellweger Sendromu olası tanılar arasında yer alırken, kardiyak rabdomiyom saptanan bir hastada tuberoskleroz ilk sıradaki tanı olabilir. Motor geriliğe eşlik eden nöbetler ve kreatin kinaz yüksekliği olan hastalarda konjenital musküler distrofiler; intrakraniyal kalsifikasyonları, beyaz cevherde dismiyelinizasyon ve retinit bulguları olan bir hastada konjenital CMV enfeksiyonları düşünülmelidir.

MRG bu hastalarda ilk başvuru tanı yöntemlerinden biridir. Beyin MRG’de herhangi bir KGM saptanması durumunda hastanın kesin tanısında önemli bir adım atılmış olmaktadır. Saptanan KGM’nin tipi, yaygınlığı eşlik eden diğer beyin yapılarının tutulumu (beyaz cevher, bazal gangliyonlar, korpus kallozum, serebellum), kalsifikasyon varlığı olası tanılar açısından birçok ipucu verebilmektedir. Yaygın lizensefali, agiri, pakigri ve subkortikal band heterotopi (double korteks) saptanan hastalarda LIS1, DCX, TU-

BA1A, ARX ve RELN gen mutasyonları en sık nedenler arasındadır. Yaygın cobble-stone malformasyon saptanan hastalarda korteks nodüler görünümüldür ve genellikle eşlik eden kreatin kinaz yüksekliği, beyaz cevherde yaygın dismiyelinizasyon, beyin sapı ve serebellum hipoplazisi ve göz anomalileri ile fukuyama musküler distrofi, muscle-eye-brain hastalığı ve walker-warburg sendromu (FKRP, POMGNT1, POMT1, POMT2, LAMA1 gen mutasyonları) olası tanılar içinde bulunur.

Kaynaklar

1. Dobyns, W.B., R.J. Leventer, and R. Guerrini, Malformations of Cortical Development, in Swaiman’s Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 520-549.
2. Severino M, Geraldo AF, Utz N, Tortora D, Pogledic I, Klonowski W, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. Brain. 2020;143:2874-94.
3. Lee J. Malformations of cortical development: genetic mechanisms and diagnostic approach. Korean J Pediatr 2017;60:1-9.

Danışman: Cengiz HAVALI¹

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa

OLGU

Dört yaş dört aylık erkek konuşmada gerilik ve göz temasında kısıtlılık nedeniyle getirildi. İki buçuk yaşında iken dil gelişiminde geriliği fark edilen olgunun, çocuk psikiyatri kliniğinde değerlendirildiği ve atipik otizm olduğu söylenerek özel eğitim tedavisi planlanarak takibe alındığı öğrenildi. Televizyon ve diğer teknolojik cihazlara uzun süreli maruziyetinin olmadığı, normal gelişim gösteren bir ikiz eşinin olduğu, annesi tarafından yeterli zaman ayrılarak büyütüldüğü ve uyaran eksikliği olmadığı ifade edildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere kısa süreyle takip edebildiği, sese yöneldiği, adıyla seslendiğinde anlamlı yanıtının olmadığı, beslenme sorununun olmadığı, kaçındığı bir besin türü ve ensefalopati atağının olmadığı, nöbet geçirmediği belirtildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal dönemde ilk üç aylık dönemde annede vajinal kanamaların olması nedeniyle düşük riskinin olduğu ve gebelik boyunca tansiyon ölçümlerinin

düşük seyrettiği, 34 haftalık, preterm eylem sonrası ikiz eşi olarak, C/S ile 2600 gram ağırlığında doğduğu, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, 10 günlükken sarılık olduğu ve fototerapi ile tedavi edildiği, 3 aylıkken başını tuttuğu, 10 aylıkken desteksiz oturmaya ve 15 aylıkken yürümeye başladığı öğrenildi.

Aralarında 2. derece kuzen akrabalığı olan sağlıklı 28 yaşında baba ve 35 yaşında annenin ikiz eşi çocuğu olduğu, ikiz eşinin sağlıklı olduğu öğrenildi. Annenin nedeni bilinmeyen 2 abortus hikâyesi mevcuttu. Olgunun iki kuzeninde otizm bulguları ve epilepsi tanısı olduğu ifade edildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 16,5 kg (25 p)

Boy: 103 cm (25-50 p)

Baş Çevresi: 49,6 (25-50 p) cm

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu geri, oryantasyonu değerlendirilemedi.

Dismorfik bulgu: yok. Ciltte leke yok. Hepatosplenomegali yok

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD., Bursa



ataksi, konvülziyon, hiperkinezi, koreoatetozis, nistagmus) çok farklı birlikteliklerle gözlenebilir. Yenidoğan döneminde prematüre doğum, solunum sıkıntısı ve hipoglisemi bildirilmiştir. Beyin MR incelemesinde globus pallidus ve dentat nukleus tutulumu ve vücut sıvılarında 4-OH Bütirik asit yüksekliği ile tanı konulabilir. SSADH eksikliğinde etkin bir tedavi yöntemi yoktur. G-vinil GABA (Vigabatrin) GABA transaminazı geri dönüşümsüz inhibe eder ve dolayısıyla süksinik semialdehid ve GABA Hidroksi Bütirat oluşumu engellenir. Vigabatrinin bilişsel ve davranışsal sorunları azalttığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Vigabatrin retinal toksisiteye neden olabilir, tedavi takiplerinde dikkat edilmelidir. Anksiyete, saldırganlık ve psikiyatrik semptomlar için benzodiazepinler kullanılabilir. Epilepsisi olan olgularda, SSADH aktivitesini inhibe etmesi nedeniyle Valproik asit kontrendikedir.

Kaynaklar

1. Gordon, N. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH)(4-hydroxybutyric aciduria, γ -hydroxybutyric aciduria). *European Journal of Paediatric Neurology*, 8(5), 261-265.
2. Pearl, P. L., DiBacco, M. L., Roullet, J. B. Proceedings of the International SSADH Deficiency 2020 Conference.
3. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(5):1183-215.
4. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. 2013 May;15(5):399-407.
5. Žigman T, Petković Ramadža D, Šimić G, Barić I. Inborn Errors of Metabolism Associated With Autism Spectrum Disorders: Approaches to Intervention. *Front Neurosci*. 2021 May 28;15:673600.
6. Frye RE. Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:147-57
7. Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. Autism and metabolic diseases. *J Child Neurol*. 2008 Mar;23(3):307-14
8. Deborah G. Hirtz, Ann Wagner, Pauline A. Filipek, Elliott H. Sherr. *Autistic Spectrum Disorders*, in Swaiman's *Pediatric Neurology*, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1104-1137

Esra SARIGEÇİLİ¹**OLGU- A**

Otuz iki aylık erkek hasta, 15 ay öncesinde dört gün boyunca günde 5-6 kez olan ve bir dakika kadar süren kasılma, sıçrama, gözlerde kayma şikâyetlerinin olması üzerine başvurdu. Başvuru anında bir haftadır üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olduğu öğrenilen hastanın semptomatik ilaçlar kullandığı belirtildi. Fenobarbital ve levetirasetam tedavilerine rağmen nöbetlerinde belirgin azalma olmayınca karbamazepin tedavisi eklendiği ve nöbet sayısında ve süresinde kısmen azalma olduğu ifade edildi. Klonazepam ve valproat tedavilerinin eklenmesi sonrası nöbetlerinin 1-2 ayda bir olmaya başladığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında desteksiz oturabildiği, tam olarak emekleyemediği, tutunarak ayağa kalkabildiği, sıralama ve bağımsız yürümesinin olmadığı öğrenildi. Nöbetleri başladıktan sonraki son 15 ay içinde ilk birkaç aydan itibaren göz temasının eskiye göre azaldığı ve çevreyle daha az ilgili olduğu belirtildi.

Özgeçmişinde, annenin birinci gebeliğinden birinci yaşayan çocuk olarak miadında spontan

vajinal yol ile doğduğu ve 2 aylıkken pnömoni nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip edildiği öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık vardı.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 8,5 kg (< 3p)

Baş çevresi: 44 cm (< 3p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, göz teması ve etraf-la ilgisi kısıtlı.

Ciltte leke yok

Hepatosplenomegali: yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /IDIR: ++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Ptozis yok, Nistagmus yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Diğer kraniyal sinir muayeneleri: normal

Kas gücü: 4 ekstremitte spontan eşit hareketli

Tonus: Doğal

DTR: Normoaktif, klonus yok

Desteksiz oturabiliyor

¹ Uzm Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Adana

Tablo 1: Konjenital Glikolizasyon defektleri alt tipleri

COG kompleks golicisimciğinde subünit1 (COG1)	COG1	IIg	Golgi	Kilo almada kayıp, hipotoni, mental retardasyon, serebellar atrofi, mikrosefali
COG kompleks golicisimciğinde subünit8 (COG8)	COG8	IIh	Golgi	Kilo almada kayıp, hipotoni, mental retardasyon, serebellar atrofi
ATPase=subünitalfa of H-ATPase	ATP6VOA2	IIi	Golgi	Kutis laxa, gelişme geriliği, nöbet
COG kompleks golicisimciğinde subünit4 (COG4)	COG4	IIj	Golgi	Hafif hipertoni, ataksi, mikrosefali, nöbet
COG kompleks golicisimciğinde subünit5 (COG5)	COG5	IIk	Golgi	Serebellar atrofi, mental retardasyon, hipotoni
COG kompleks golicisimciğinde subünit6 (COG6)	COG6	III	Golgi	Tekrarlayan kusma, kolestaz, vitamin K eksikliği, intrakranial kanama

Kaynaklar

1. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation Handbook of Clinical Neurology, Oliver Dulac, Meryse Lansonde, and Harvey B. Sarnat eds. Pediatric Neurology Part III. Vol. 113 (3rd series). Elsevier 2013: p1737-43. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00044-7>
2. Pascoal C, 2.FranciscoR, Ferro T, Dos Reis Ferreira, JaekenJ, Videira PA. CDG and immune response: From bedside to bench and back. J Inherited Metab Dis. 2020;43:90-124. <https://doi.org/10.1002/jimd.12126>
3. Ng BG, Freeze HH. Perspectives on Glycosylation and its Congenital Disorders. Trends Genet. 2018;34(6):466-76. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.03.002>
4. Perez-Cerda C, Giros M.L, Serrano M, Ecay M.J, Gort L, Perez Duenas B et al. Population-Based Study on Congenital Disorders of Protein N- and Combined with O-glycosylation Experience in Clinical and Genetic Diagnosis. J. Pediatr. 2017 Apr;183:170-7.
5. Yıldız Y, Arslan M, Çelik G, Kasapkara ÇS, Ceylaner S, Dursun A et al. Genotypes and estimated prevalence of phosphomannomutase 2 deficiency in Turkey differ significantly from those in Europe. Am J Med Genet A. 2020;182(4):705-12. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61488>
6. Koc I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. J Biosoc Sci. 2008;40(1):137- 48

Danışman: Mustafa KÖMÜR¹

¹ Doç Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Mersin

OLGU

On üç günlük erkek çocuk ateş ve beslenememe şikâyeti ile getirildi. Birkaç günlükten itibaren emmesinin zayıf olduğu ve sarılığının olduğu ifade edildi.

Özgeçmiş ve soy geçmişi bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, zamanında, 3100 gram ağırlığında sezaryen ile doğduğu, doğum esnasında bir sorun yaşanmadığı, anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu, ailenin ilk çocuğunun 45 günlükken benzer şikâyetler sonucu kaybedildiği ve sekiz yaşında sağlıklı bir kız çocuğuna sahip oldukları belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut ağırlığı: 2800 gram (-300 gram, SDS: -1.89, persentil: 2.94),

Boy: 51 cm (SDS: -0.29, persentil: 38.29)

Baş çevresi: 36 cm (SDS: -0.13, persentil: 44.83),

Vücut ısısı: 39,2 °C idi.

Toksik görünümü ve sarılığı mevcuttu.

Tonusu azalmış ve yenidoğan refleksleri baskılanmıştı.

Ön fontanel açıklığı 2x2 cm ve normal bombelikte idi.

Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayeneleri doğaldı.

Batın bombe, karaciğer kot altı dört cm ele geliyordu ve sol lob palpabl idi.

Genitoüriner sistem muayenesi doğaldı.

İlk Değerlendirme

Olguyu özetleme

Ateş ve beslenememe şikâyeti ile başvuran, birkaç günlükten itibaren sarılık ve beslenme güçlüğü olan on üç günlük erkek olgunun antenatal öyküsünde özellik olmadığı, anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu ve ailenin ilk çocuğunun benzer şikâyetler ile hastaneye başvurduğu ve 45 günlükken kaybedildiği öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde toksik görünümü, sarılığı, hipotonisitesi, batında bombeliği ve dört

¹ Uzm. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD. İstanbul



luğu olan Zellweger Sendromunda mongoloid yüz görünümü, nöronal migrasyon kusurları, germinal kistler ve renal kistler görülür. Ciddi hipotonisite, kolestaz, hepatomegali ve büyüme gelişme geriliği tabloya eşlik eder (15).

Konjenital glikozilasyon bozuklukları multisistemik bir grup hastalıktır. Büyüme gelişme geriliği, nörolojik bulgular, dismorfik bulgular, immün yetmezlik, gastrointestinal, hematolojik, oftalmolojik, endokrinolojik, kardiyolojik ve nefrolojik bulgular görülebilir. İçe dönük meme başı, lipodistrofi, iktiyoz, anormal yağ dağılımı, ishal, protein kaybettiren enteropati, hepatosplenomegali, hepatik fibrozis, siroz, anemi, nötropeni, trombositopeni, protein S ve C düzeyinde azalma, artmış tromboz riski, Antithrombin III düzeyinde azalma, katarakt, iris kolobomu, şaşılık, optik atrofi, nistagmus, miyopi, retinitis pigmentosa, perikardiyal efüzyon, kardiyomiyopati, tübülopati, nefrotik sendrom, proteinüri, hiperinsülinemik hipoglisemi, boy kısalığı, hipotiroidi, hipergonadotropik hipogonadizm olabilir (16).

PFIC 1 ve PFIC 2 yaşamın ilk aylarında kolestaz, koagülopati, malabsorbsiyon ve yetersiz kilo alımı ile karşımıza çıkar. Tanı klinik ve laboratuvar bulguları uyumlu olan hastalarda moleküler analiz ile doğrulanır (17).

Alagille sendromunda ana klinik bulgular kolestaz, konjenital kalp hastalığı, kelebek vertebra, göz muayenesinde posterior embriyotokson ve karakteristik yüz görünümüdür. Renal anomaliler, splenomegali, büyüme geriliği de görülebilir. Tanı moleküler analiz ile doğrulanır (18).

Galaktozemide tedavi diyetten galaktozun çıkarılmasıdır. Anne sütü veya laktoz içeren formula kesilerek laktozsuz formula ile beslenme başlanır. Laktozsuz beslenme ile klinik iyileşme görülür. Sarılık geriler, karaciğer ve böbrek işlevleri düzelir. Katarakt tamamen kaybolabilir. Tamamlayıcı beslenmeye başlanması ile birlikte sebze, meyve ve baklagiller ile diyetle galaktoz girmektedir. Ayrıca vücutta endojen galaktoz

üretimi de devam etmektedir. Tedavi içeriğinde tam bir görüş birliği yoktur. Bazı merkezler çok katı bir galaktoz kısıtlı diyet uygularken bazıları sadece laktozsuz beslenme önermektedir. Son kılavuzlara göre tedavi ömür boyu devam etmelidir ve uzun dönemde süt ve süt ürünlerinden gelen galaktozun diyetten çıkarıldığı ancak diğer kaynaklardan kısıtlı galaktoza izin verebilen diyet tedavisi önerilmektedir. Ayrıca olgular kalsiyum alımı açısından yıllık olarak değerlendirilmelidir (19).

Hastalarda uzun dönemde bilişsel bozukluk, ince motor fonksiyonlarda bozukluk, tremor, denge sorunları, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve yetişkinlik döneminde dizartri, ataksi ve distoni görülebilir. Kadınlarda primer ovaryan yetersizlik, oligomenore ve sekonder amenore gelişebilir (8,19).

Özellikle sarılık, beslenme güçlüğü ve sepsis tablosu ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda galaktozeminin akla gelmesi ve taranması hastanın yaşamını kurtarabilmektedir. Hızlı tanı ve tedavi ile yaşamı tehdit eden komplikasyonlar önlenebilir. Ülkemizde ulusal yenidoğan tarama programında galaktozemi taraması bulunmamaktadır. Ancak karaciğer yetersizliğine bağlı fenilalanin düzeyi yükselebileceğinden özellikle hiperfenilalaninemi nedeniyle yönlendirilen hastalarda ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis*. 2017 May;40(3):325-342. doi: 10.1007/s10545-017-0029-3.
2. Kavehmanesh Z, Torkaman M, Beiraghdar F. A case of classic galactosemia manifesting as neonatal early and profound indirect hyperbilirubinemia. *Turk Pediatri Ars*. 2020 Sep 23;55(3):316-319. doi: 10.14744
3. Lacombe C, Untereiner V, Gobinet C, Zater M, Sockalingum GD, Garnotel R. Rapid screening of classic galactosemia patients: a proof-of-concept study using high-throughput FTIR analysis of plasma. *Analyst*. 2015 Apr 7;140(7):2280-6. doi: 10.1039/c4an01942c.
4. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, Waisbren SE, Guccavas-Calikoglu M, Wasserstein MP, Coakley K, Scott

- CR. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017 Dec;19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101.
5. Li H, Byers HM, Diaz-Kuan A, Vos MB, Hall PL, Tortorelli S, Singh R, Wallenstein MB, Allain M, Dimmock DP, Farrell RM, McCandless S, Gambello MJ. Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):428-432. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.016.
 6. Gumus E, Haliloglu G, Karhan AN, Demir H, Gurakan F, Topcu M, Yuce A. Niemann-Pick disease type C in the newborn period: a single-center experience. *Eur J Pediatr*. 2017 Dec;176(12):1669-1676. doi: 10.1007/s00431-017-3020-y.
 7. Grünert SC, Schumann A, Freisinger P, Rosenbaum-Fabian S, Schmidts M, Mueller AJ, Beck-Wödl S, Haack TB, Schneider H, Fuchs H, Teufel U, Gramer G, Hannibal L, Spiekerkoetter U. Citrin deficiency mimicking mitochondrial depletion syndrome. *BMC Pediatr*. 2020 Nov 11;20(1):518. doi: 10.1186/s12887-020-02409-x.
 8. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 Aug;16(4):222-8. doi: 10.1016/j.siny.2011.05.002.
 9. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, Steinberg SJ, Wangler MF, Rush ET, Hacia JG, Bose M. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016 Mar;117(3):313-21. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.009.
 10. Péanne R, de Lonlay P, Foulquier F, Kornak U, Lefeber DJ, Morava E, Pérez B, Seta N, Thiel C, Van Schaftingen E, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet*. 2018 Nov;61(11):643-663. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012.
 11. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Sep;36 Suppl 1:S26-35. doi: 10.1016/S2210-7401(12)70018-9.
 12. Dedić T, Jirsa M, Keil R, Rygl M, Šnajdauf J, Kotalová R. Alagille Syndrome Mimicking Biliary Atresia in Early Infancy. *PLoS One*. 2015 Nov 30;10(11):e0143939. doi: 10.1371/journal.pone.0143939.
 13. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia - Past, present and future. *Gene*. 2016 Sep 10;589(2):133-41. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.077.
 14. Bosch AM, Ijlst L, Oostheim W, Mulders J, Bakker HD, Wijburg FA, Wanders RJ, Waterham HR. Identification of novel mutations in classical galactosemia. *Hum Mutat*. 2005 May;25(5):502. doi: 10.1002/humu.9330.
 15. Berry GT. Galactosemia: when is it a newborn screening emergency? *Mol Genet Metab*. 2012 May;106(1):7-11. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.007.
 16. Fridovich-Keil JL, Gambello MJ, Singh RH, Sharer JD. Duarte Variant Galactosemia. 2014 Dec 4 [updated 2020 Jun 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
 17. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. 2000 Feb 4 [updated 2021 Mar 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
 18. Fridovich-Keil J, Bean L, He M, Schroer R. Epimerase Deficiency Galactosemia. 2011 Jan 25 [updated 2021 Mar 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
 19. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, Grünewald S, Gubbels CS, Knerr I, Labrune P, van der Lee JH, MacDonald A, Murphy E, Portnoi PA, Öunap K, Potter NL, Rubio-Gozalbo ME, Spencer JB, Timmers I, Treacy EP, Van Calcar SC, Waisbren SE, Bosch AM; Galactosemia Network (GalNet). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis*. 2017 Mar;40(2):171-176. doi: 10.1007/s10545-016-9990-5.

Danışman: Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK¹

¹ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma BD., İstanbul

OLGU

Yedi aylık erkek bebek, öksürük, morarma ve nöbet yakınmaları ile getirildi. İki gündür öksürüğünün ve aralıklı kısa süreli morarmalarının olduğu, ateşin eşlik etmediği, başvurdukları sağlık merkezinde bronşiolit olarak değerlendirildiği ve salbutamol ve budenosid tedavileri verildiği belirtildi. Evde üç kez tekrarlayan yaklaşık birer dakika süren tonik vasıflı nöbetinin olması üzerine başvurduğu acil polikliniğinde uzamış apne nedeni ile solunum arresti olduğu, entübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındığı, mekanik ventilatörde solunumunun desteklendiği öğrenildi.

Özgeçmişinden aralarında akrabalık olmayan 28 yaşındaki baba ile 26 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden miadında gebelik sonrası sezaryen (C/S) ile 3750 gram ağırlığında doğduğu, prenatal, natal ve postnatal dönemde özellik olmadığı, fetal hareketlerin normal olduğu, uzamış sarılık olmadığı öğrenildi. Olgunun beş aylığa kadar

motor gelişiminin normal olduğu, baş boyun kontrolünün olduğu, anneyi takip ettiği, beş aylıkken iki kez idrar yolu enfeksiyonu ve bir kez bronşiolit nedeni ile tedavi aldığı, son bir aydır başını dik tutamadığı, doğduğundan beri seslere aşırı tepki verdiği, ses ve dokunma ile irkildiği öğrenildi. Soy geçmişinde annenin ilk gebeliğinden C/S ile miadında bir erkek bebeği doğduğu, benzer klinik tablo ile dört aylıkken hastaneye yatırıldığı, iki ay izlendiği, altı aylıkken eksitus olduğu, hipotonik bebek tanısı ile araştırıldığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 7 kg (SDS: -1,59, Persentil: 5,59)

Boy: 68 cm (SDS: -0,25, Persentil: 40,13)

Baş çevresi: 42 cm (SDS: -1,75, Persentil: 4,01)

Vücut ısısı: 36,7 °C,

Nabız 115/dk

Solunum sayısı 38/dk

¹ Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa



gibi MLD'de de görülmektedir. Ancak MLD'de görülen T2 kesitlerde periventriküler beyaz cevherde simetrik kelebek tarzında hiperintensite görünümü olgumuzda yoktur. Ayrıca MLD'de her ne kadar serebellar beyaz cevher tutulsa da Krabbe'de olduğu gibi özgün bir desen göstermez. MLD'de subdural efüzyon görüntüsü beklenmez.

Zellweger spektrum bozuklukları

Erken bebeklik döneminde olgumuzda olduğu gibi hipotoni ve derin tendon reflekslerinin hipotif olduğu durumlarda akla gelmesi gereken tanılardan biridir. Hepatik işlev bozukluğu, uzamış sarılık, hipotoni, nöbetler, karakteristik dismorfik özellikler, sağırılık ve göz anomalileri görülebilir. Beyin MRG'de neokortikal displazi (özellikle perisilvian polimikrogiri), beyaz cevher hacminde yaygın azalma, gecikmiş miyelinizasyon, ventriküllerde genişleme görülebilir. Olgumuzda klinik olarak dismorfik bulguların olmaması, laboratuvar tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testleri, beyin MRG'de polimikrogri gibi displazi bulgularının olmaması ile bu tanıdan uzaklaşmıştır.

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Ön Tanıların Birlikte Yorumlanması

Genetik analiz: GALC geninde p.Trp629X (c.1887G > A) homozigot olarak saptanmıştır. Bu genin homozigot mutasyonları Krabbe Hastalığına neden olmaktadır.

Krabbe Hastalığı (Globoid Hücre Lökodistrofisi)

Otozomal resesif geçişli, β -Galaktoserebrosidaz enzimini kodlayan GALC geninde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Klasik infantil form (bilinen vakaların %95'i) ve geç infantil (juvenil form) olmak üzere iki tipi vardır. Klasik infantil form; genellikle yaşamın ilk altı ayında başlar ve iki yaş civarında ölüme yol açar. Başlangıç bulguları olarak huzursuzluk, ağlama, kusma, beslenme problemleri, nöbetler, İrritabilite, nedeni bilinmeyen epizodik ateş görülebilir. İşitsel, dokunsal veya görsel

uyaranlar ve belirgin bir neden olmaksızın sık sık ağlama, hiperakuziye bağlı irkilmeler görülebilir. Sonrasında hızlı ve şiddetli motor ve bilişsel bozulma gelişir. Başlangıçta hipotoni sonrasında belirgin hipertoniye gelişebilir. Derin tendon refleksleri hiperaktiftir. Ancak zamanla periferik nöropati nedeni ile hipoaktifleşir, optik atrofi gelişebilir. Hastalar genellikle solunumsal problemler ve aspirasyonlar nedeni ile kaybedilmektedir. Geç infantil ve juvenil form: tanısının konulması klasik hastalara göre çok daha zordur. 15 ay ile 10 yıl arasında bulgular görülmeye başlar. İlk bulgu genellikle yürüme bozukluğudur. Optik atrofi görülebilir. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde veya bilgisayarlı beyin tomografisinde etkilenmiş serebral alanların görülmesi tanı açısından önemlidir. Kanda enzim eksikliğinin gösterilmesi ve genetik mutasyon analizi kesin tanı konulmasında önemlidir. Aileye genetik danışmanlık verilmelidir. Hastalığın şu an için bilinen kesin tedavisi yoktur.

Kaynaklar

1. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Pediatrics. 1996;97(5):769-775.
2. McIntosh PT, Hobson-Webb LD, Kazi ZB, et al. Neuroimaging findings in infantile Pompe patients treated with enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab. 2018;123(2):85-91.
3. Ashrafi MR, Tavasoli AR. Childhood leukodystrophies: A literature review of updates on new definitions, classification, diagnostic approach and management. Brain Dev. 2017;39(5):369-385.
4. Graziano AC, Cardile V. History, genetic, and recent advances on Krabbe disease. Gene. 2015;555(1):2-13.
5. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy--an update. Neuropediatrics. 2010;41(1):1-6.
6. Suzuki K. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): update. J Child Neurol. 2003;18(9):595-603.

Danışman: Coşkun YARAR¹

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Eskişehir

Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU¹
Songül GÖKAY²

OLGU-A

Üç günlük erkek bebek, iki gündür olan emmede azalma, hızlı soluk alıp verme, uyandırılmama şikâyetleriyle getirildi. Yenidoğan yoğun bakım servisine yatırılan olguya sepsis ön tanısıyla ampirik olarak ampisilin ve gentamisin tedavisi başlandığı, olası konjenital kalp hastalıklarına yönelik yapılan ekokardiyografik incelemesinde patent duktus arteriyozus (PDA), minimal mitral yetersizlik, 1. dereceden triküspit yetersizliği ve minimal aort yetersizliği tespit edildiği öğrenildi.

Kan gazı incelemesinde metabolik asidozunun ve artmış anyon açığının tespit edildiği ve amonyak düzeyinin 3020 mikromol/L olarak ölçüldüğü belirtildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 37 haftalık olarak, normal vajinal yol ile doğduğu ve doğum ağırlığının bilinmediği, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı ve aralarında 2. derece akrabalık bulunan sağlıklı 25 yaşında baba ve 26 yaşında

annenin 2. çocuğu olduğu, diğer kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi. Anne sütü ile beslendiği ifade edildi.

Fizik Muayene

Vücut ağırlığı: 2300 gram (10-50p)

Vücut ısısı: 36,4°C

Boy: 45 cm (10-50p)

Solunum sayısı: 68/dakika

Baş çevresi: 33 cm (50-90p)

Nabız: 125/dakika

Tansiyon arteriyel: 68/33 mmHg

Genel durumu kötü, letarjik Ön fontanel 2x2 cm bombeliği artmış. Arka fontanel 1x1 cm.

Takipneik, interkostal, subkostal, suprasternal retraksiyonları mevcut. Solunum sesleri doğal. Ral yok. Ronküs yok. Hepatosplenomegali yok. Kalp sesleri ritmik, ek ses üfürüm yok.

Emme yok, yenidoğan refleksleri azalmış. Cilt ikterik, turgor ve tonusu azalmış.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD. Kayseri

²



liyat veya uzun süreli açlık gibi katabolizmanın arttığı dönemlerde ortaya çıkar.

Görüldüğü üzere klinik ve laboratuvar bulguları birleştirildiğinde; olgunun izovalerik asidemi ile uyumlu olduğu anlaşılmaktadır. Olgunun organik asit analizinde izovaleril glisin düzeyi 1668 nmol/mol kre idi. LC-MS/MS değerlendirilmesinde ise olguda ise C5 açılakarnitin (izovaleril karnitin) yüksekliği mevcut idi.

İzovalerik Asidemi

İzovalerik asidemi, izovaleril-CoA dehidrogenaz eksikliği nedeniyle ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli, lösin metabolizması bozukluğudur. İlk tanımlanmış organik asidemidir. Başlangıçta, akut neonatal veya kronik intermittan olmak üzere iki fenotip tarif edilmişken, yakın zamanda asemptomatik olabilen hafif biyokimyasal anormallikleri olan üçüncü bir grup tanımlanmıştır.

Yenidoğan dönemindeki bulguları non-spezifiktir. Beslenememe, kusma, bilinç düzeyinde değişiklikler ve nöbet gelişebilir. Bebeklerde hipotermi gelişebilir ve dehidrate görünebilirler. Artmış anyon açıklı metabolik asidoz, hiperamonyemi, hiper veya hipoglisemi ve hipokalsemi görülebilecek bulgular arasındadır. Kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak pansitopeni, izole nötropeni ve trombositopeni oluşabilir. Tedavi edilmediğinde serebral ödem veya kanama nedeniyle sıklıkla koma ve ölüm gerçekleşir.

Yenidoğan dönemi dışındaki çocuklarda ise; serpilme yetersizliği veya zekâ geriliği beklenen bulgulardır. Açlık, enfeksiyon, aşılama, kusma, katabolizmanın arttığı durumlar, aşırı protein alımı ile tetiklenebilen ataklar görülür. Akut ataklarda görülen hiperglisemi, asidoz ve kan ve idrar keton pozitifliği nedeniyle yanlışlıkla diyabetik keto asidoz tanısı konulabilir. Akut pankreatit,

miyeloproliferatif sendrom, fankoni sendromu ve kardiyak aritmiler bildirilmiştir. Globus pallidus anormallikleri görülebilir.

Kaynaklar

1. Bhandari S, Jha P, Thakur A, Kar A, Gerdes H, Venkatesan T. Cyclic vomiting syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Auton Res.* 2018;28:203-209.
2. Raucci U, Borrelli O, Di Nardo G, Tambucci R, Pavone P, Salvatore S, et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Children. *Front Neurol.* 2020; 11: 583425.
3. Hasler WL, Levinthal DJ, Tarbel SE, Adams KA, Li BUK, Issenman RM, et al. Cyclic vomiting syndrome: Pathophysiology, comorbidities, and future research directions. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;3: e13607
4. Herlihy DJ, Reddy S, Shanker A, McCallum R. Cyclic Vomiting Syndrome: An Overview for Clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13:1137-1143.
5. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric Migraine Variants: a Review of Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15: 34.
6. Li BUK. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. *European Journal of Pediatrics.* 2018; 177: 1435–1442.
7. Gelfand AA, Gallagher RC. Cyclic Vomiting Syndrome versus Inborn Errors of Metabolism: A Review with Clinical Recommendations. *Headache.* 2016;56:215-221.
8. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005 Aug 16 [Updated 2016 Dec 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
9. Hwang WH, Lim HH, Kim YM, Chang MY, Kil HR, Kim JY, et al. Pancreatic involvement in patients with inborn errors of metabolism. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16: 37.
10. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *AM J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142:95-103.
11. Malbora B, Avcı Z, Hasanoğlu A, Alehan F, Özbek N. Late onset of isovaleric acidemia presenting with bicytopenia. *Turk J Haematol.*2010;27:216-218.
12. Mantadakis E, Chrysafis I, Tsouvala E, Evangeliou A, and Chatzimichael A. Acute Pancreatitis with Rapid Clinical Improvement in a Child with Isovaleric Acidemia. *Case Rep Pediatr.* 2013; 2013: 721871.

Fatih KARDAŞ¹

¹ Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD.,

OLGU

On altı yaşında erkek, ellerde titreme, koşma, merdiven çıkıp inmede ve okul başarısında yaşlıtlarına göre gerilik olması nedeniyle getirildi. Ellerindeki titremelerin son zamanlarda ortaya çıktığı ve istirahat halindeyken olduğu belirtildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında doğduğu ve doğuma ait istenmeyen durum olmadığı öğrenildi. Yürümeye 3 yaşında başladığı, koşmada halen yaşlıtlarına göre geri olduğu ve gelişim basamaklarının her zaman yaşlıtlarına göre geri olduğu ve okuma ve yazma öğrenemediği, bu nedenle özel eğitim almakta olduğu öğrenildi.

Soy geçmişinde aralarında akrabalık bulunan sağlıklı baba ve annenin ikinci çocuğu olduğu, sağlıklı bir abisinin olduğu ve benzer şekilde etkilmiş aile bireylerinin olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 53 kg (25-50 p)

Boy:157 cm (25-50 p)

Dismorfik bulgu: Kaba yüz görünümü mevcuttu
Genel durumu iyi, bilinç açık, ancak kooperasyonu ve oryantasyonu yaşına göre geri

Pupiller izokorik DIR/IDIR: +++/+++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok, nistagmus yok

Göz dibi incelemesi: doğal

Pitozis: yok

Fasiyal asimetri: yok, kaba yüz görünümü mevcut

Fasikülasyon: yok

Diğer kraniyal sinirler intakt

Kas gücü: 4 ekstremitede spontan hareketi var.

Kas gücü doğal. Obje kavrama ve el koordinasyonu normal.

Kas tonusu: Doğal

Derin tendon refleksleri hiperaktif, Babinski -/-, klonus yok,

Yardımsız normal yürüyebiliyor ancak koşmakta zorlanıyor.

Serebellar testler becerikli, hafif postüral tremoru mevcut.

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD. Ankara



ter kusurları eşlik eder. Komplike forma radyolojik incelemelerde serebellar atrofi, beyaz cevher anormallikleri ve ince korpus kallozum bulgularına klinik olarak mental retardasyon, demans, epilepsi, ataksi, görme bulguları, ekstra piramidal bulgular, periferik nöropati eşlik edebilir (7).

Genetik olarak otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtılan tipleri mevcuttur. Otozomal dominant tiplerinde daha çok saf tip şeklinde klinik gözlenmektedir. Başlangıç yaşı süt çocukluğu döneminden erişkin çağları kadar olabilmektedir. Tedavide botoks uygulamaları, fizik tedavi programları ve bilek- ayak ortezleri kullanılabilir. Otozomal resesif tip kalıtsal spastik parapleji saf veya komplike tip olabilir. Süt çocukluğu döneminden ergenlik dönemine kadar görülebilir. Aile öyküsü yer almayan vakalarda tanıda karmaşıklık yaşanabilir. Klinik, genetik ve beyin görüntüleme tanı için yardımcıdır. Serebral palsi, syringomiyeli ve arjininemin ayırıcı tanıda göz önüne alınması gerekir. Otozomal resesif türünün yaygın bir şekilde görülen tipi korpus kallozum inceliği ile bağlantılıdır (8, 9) ve genellikle SPG11 mutasyonu görülmektedir (10-13). SPG 11 yavaş ilerleyen paraplejiye genellikle eşlik eden bilişsel gerileme ile ilişkilidir. Altta yatan bozukluğun tedavisi yoktur, destekleyici ve fizyoterapi programları hayat kaliteleri için önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, et al. Argininemia. A treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy. Reports and literature review. / Child Neural 1997;12:301-309.
2. Gerald M. Fenichel, Klinik Çocuk Nörolojisi, Bölüm 12, Syf 264.
3. Rajakulendran S, Paisán-Ruiz C, Houlden H. Thinning of the corpus callosum and cerebellar atrophy is correlated with phenotypic severity in a family with spastic paraplegia type 11. J Clin Neurol. 2011 Jun;7(2):102-4. doi: 10.3988/jcn.2011.7.2.102. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21779300; PMCID: PMC3131536.
4. Lau KK, Ching CK, Mak CM, Chan YW. Hereditary spastic paraplegias. Hong Kong Med J 2009;15(3):217-20.
5. Özeş B, Battaloğlu E. [Hereditary spastic paraplegia: from genetics to pathogenesis]. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2011;4(2):93-102.
6. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. Lancet Neurol 2008;7(12):1127-38.
7. De Bot ST, van de Warrenburg BP, Kremer HP, Willemssen MA. Child neurology: hereditary spastic paraplegia in children. Neurology 2010;75(19):e75-9.
8. Boukhris A, Stevanin G, Feki I, Denis E, Elleuch N, Miladi ML, et al. Hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum in Tunisia: SPG11, SPG15, and further genetic heterogeneity. Arch Neurol 2008; 65: 393-402.
9. Finsterer J, Loscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, Auer-Grumbach M, Stevanin G. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. J Neurol Sci 2012; 318: 1-18.
10. Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, Coutinho P, Chomilier J, Denora PS, et al. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. Nat Genet 2007; 39: 366-72
11. Paisan-Ruiz C, Dogu O, Yilmaz A, Houlden H, Singleton A. SPG11 mutations are common in familial cases of complicated hereditary spastic paraplegia. Neurology 2008a; 70 (Pt 2): 1384-9.
12. Paisan-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, Hanagasi H, Sina F, Elahi E, et al. Early-onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. Mov Disord 2010b; 25: 1791-800
13. Schule R, Schols L. Genetics of hereditary spastic paraplegias. Semin Neurol 2011; 31: 484-93.

Danışman: Bülent KARA¹

¹ Prof. Dr. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Kocaeli

Beyza Belde DOĞAN¹

OLGU

On sekiz aylık erkek bebek, solunum sıkıntısı nedeniyle getirildi. Göğüste çekilmeleri olması ve hızlı soluk alıp vermesi olması nedeniyle şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla yoğun bakım ünitesine alındığı belirtildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edebildiği, yenidoğan döneminde yapılan oto akustik emisyon testinin normal olduğu, sese tepki verdiği ve yöneldiği, anne sütü ve ek gıda ile beslendiği, beslenme esnasında öksürük ve morarmalarının olduğu, kusma, ishal, ensefalopati atağının olmadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında, 2750 gr, normal spontan olarak vajinal yolla doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı öğrenildi. Yenidoğan döneminde başlayan sarılığının 17 gün sürdüğü ve fototerapi gerekmediği belirtildi. Üç aylık olduğundan itibaren beslenme esnasında öksürdüğü, her ay solunum sıkıntısı şikâyetiyle başvuru yaptıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile tedavi

aldığı öğrenildi. Nörolojik gelişiminin altı aylık olana kadar normal olduğu, altıncı aydan sonra gelişiminin yavaşlamaya başladığı; 10. ayında destekli, 12. ayında desteksiz oturma becerisini kazandığı öğrenildi. On dört aylıkken desteksiz oturma 16 aylıkken destekli oturma becerilerinde gerileme olduğu, başvuru anına kadar hiç yürüyemediği; 5-6 kelime söyleyebildiği ancak cümle kuramadığı belirtildi. Altı aylıktan itibaren fark edilen karın şişliğinin olduğu ve giderek arttığı öğrenildi.

Olgumuzun, aralarında 2. derece akrabalık bulunan sağlıklı 30 yaşında baba ve 23 yaşında annenin çocuğu olduğu, 1 ölü doğan kız kardeşinin olduğu (fetal hidrops?), diğer 2 kardeşinin (1 kız, 1 erkek) sağlıklı oldukları öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 7,8 kg (-2.66 SDS)

Boy: 73 cm (-2,9 SDS)

Baş Çevresi: 47,6 cm (57 p)

Genel durumu orta, bilinç açık, göz teması mevcut. Çevreyle ilgisi zayıf

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., Mersin



tosplenomegali, mental etkilenme (hiperamon-yemi esnasında gelişebilecek hasarlar sonucu değişken derecelerde) ve kas hipotonisi yer alır. Zamanla bulgular şunları içerir; büyüme geriliği, osteoporoz, akciğerlerin (progresif interstisyel değişiklikler, pulmoner alveolar proteinoz) ve böbreklerin (progresif glomerüler ve proksimal tübüler hastalık) tutulumu, hematolojik anormallikler (normokromik veya hipokromik anemi, lökopeni, trombositopeni, eritroblastofagaji) ve hemofagositik lenfositosis / makrofajik aktivasyon sendromuna benzeyen bir klinik tablo. Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve akut pankreatit de görülebilir.

Tartışma

Olgumuzun temel özellikleri olan motor ve bilişsel becerilerde gerilik ve gerileme, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, hepatosplenomegali nedeniyle getirilen çocuklarda geniş bir etiyoloji listesi mevcuttur.

Olgumuzda 3 aylıkken yutma disfonksiyonu şeklinde motor sistem bozukluğunun başlaması ve sonrasında motor becerilerinde geriliğin devam etmesi, ilk yapılan biyokimya incelemelerinde hafif transaminaz yüksekliği dışında bulguların olmaması nedeniyle primer karaciğer hastalığından (enfeksiyöz, alfa 1 antitripsin gibi enzim eksiklikleri, safra yolları hastalıkları) uzaklaşmıştır. Ayrıca ilk aşamada yapılan beyin MRG incelemesinde saptanan hipomiyelinizan görünüm karaciğerin de etkilendiği sistemik hastalıklara yönlenmeyi kolaylaştırmıştır.

Niemann-Pick Hastalığı Tip A (Akut nöropatik tip): Sfingomiyelinaz enzim aktivitesi <%5 (Genellikle 0) eksikliğine bağlı olarak vücudun çeşitli organlarında, özellikle retiküloendotelial sistem ve santral sinir sisteminde, intrasellüler Sfingomiyelin ve kolesterol birikimi ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir lizozomal lipid depo hastalığıdır. İntrauterin dö-

nemde büyük plasenta, ölüm; yenidoğan döneminde hidrops fetalis görülür. Hastaların çoğu doğumda normal olup, yaşamın ilk 3-4 ayında büyüme-gelişme geriliği, HSM, lenfadenopati ve hipotrofi ile başlayıp; 5-10 ay içinde hipotoni, kazanılmış motor becerilerin kaybı, çevreye olan ilgide azalma, hareketlerde yavaşlama, aksiyel hipotoni ve bilateral piramidal sistem bulguları gelişir. Diffuz interstisyel akciğer hastalığına bağlı tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sık görülür. Zamanla spastisite / rijidite gelişir, makulada kiraz kırmızısı leke bulgusu oluşur, kahverengi ksantomlar görülebilir. 2-3 yaşında ölüme neden olan hızlı ilerleyici nörodejeneratif tutulumla karakterize ölümcül bir bozukluktur. Laboratuvar da total kolesterol, LDL ve trigliserit yüksekliği; HDL düşüklüğü; AST-ALT yüksekliği yol göstericidir. Kemik iliği incelemesinde nonspesifik köpük histiyositler görülmesi tanıyı destekler; kitotirozidaz orta derecede artar. Vakalarda bulgularla Niemann Pick tip A'dan şüphelenildiğinde cilt fibroblastları ve periferik kan lökositlerinde sfingomiyelinaz aktivitesi incelenmelidir. Düşük enzim aktivitesi durumunda, SMPD1 gen analizi yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Henüz spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Genel olarak destek tedavisi uygulanmaktadır. Organ nakli de denenmiştir, ancak sınırlı bir başarı elde edilmiştir. Genel olarak destek tedavisi uygulanmaktadır. Enzim replasman tedavileri ve gen terapileri deneme aşamasındadır ve gelecekte tedavinin temel dayanağı haline gelebilir.

Kaynaklar

1. Hamza Bajwa; Waqas Azhar. Niemann-Pick Disease, StatPearls Publishing [Internet]; 2021 Jan. PMID: 32310589
2. Gregory M. Pastores. Lysosomal Storage Disorders Principles and Practice. 2010

OLGU

Üç buçuk yaşında kız çocuk ishal, hızlı nefes alıp verme ve uykuya eğilim nedeniyle getirildi. Daha önce 4-5 kez benzer şikâyetlerle çocuk yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gördüğü, 1,5 yaşından beri aralıklı olarak kusmanın eşlik etmediği, ateşli hastalık dönemlerinde artış gösteren mukuslu hafif sıvı karakterde ishal yakınması olduğu öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri sorulduğunda; 38. gestasyonel haftada spontan vajinal yol ile 3100 gram ağırlığında doğduğu, doğum sonrasında hemen anne yanına verildiği ve bir sorun olmadığı, motor ve bilişsel gelişim basamaklarının en başından itibaren yaşına göre geri olduğu, 8 aylıkken başını tutabildiği, on sekiz aylıkken destekli oturabildiği ve hiç yürüyemediği belirtildi. Daha önce hiç nöbet geçirmediği, tetkiklerinde saptanan laktat yüksekliği nedeniyle iki yaşından beri araştırıldığı ifade edildi. Anne ve baba diyebildiği ancak diğer dil gelişim basamaklarını kazanamadığı öğrenilen olgunun, aralarında akrabalık bulunan

sağlıklı 32 yaşında baba ve 31 yaşında annenin üçüncü gebeliğinden yaşayan ikinci çocuğu olduğu öğrenildi. Diğer kardeşleri sağlıklıydı.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 9,2 kg (< 0,02p, -3,95 SDS)

Boy: 83 cm (< 0,02p, -3,95 SDS)

Genel durumu kötü, bilinç uykuya eğilimli, kooperasyonu zayıf ve kussmaul solunum paterni var

Dismorfik bulgu: Yok

Kaba yüz görünümü: Yok

Cilt: Belirgin akrosiyanozu, ekstremiteler ve vücutta özellikle baskı bölgelerinde belirgin olmak üzere peteşileri mevcut.

Hepatosplenomegali: Yok

Pupiller izokorik DIR/IDIR:++/++

Göz hareketleri: Sağ gözde dışa kayma mevcut

Pitozis: Yok

Fasiyal asimetri: Yok

Fasikülasyon: Yok

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD., İstanbul



Kaynaklar

1. Bulut FD, Kor D, Seker-Yilmaz B, Gul-Mert G, Kilavuz S, Onenli-Mungan N. Turkish case of ethylmalonic encephalopathy misdiagnosed as short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Metab Brain Dis.* 2018;33(3):977-9.
2. Kitzler TM, Gupta IR, Osterman B, Poulin C, Trakadis Y, Waters PJ, et al. Acute and Chronic Management in an Atypical Case of Ethylmalonic Encephalopathy. *JIMD Rep.* 2019;45:57-63.
3. Kilic M, Dedeoglu O, Gocmen R, Kesici S, Yuksel D. Successful treatment of a patient with ethylmalonic encephalopathy by intravenous N-acetylcysteine. *Metab Brain Dis.* 2017;32(2):293-6.
4. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol.* 2010 May. 6(5):274-85.
5. Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Dec:472.
6. Hodson E. Metabolic acidosis and growth in children. *Nephrology.* Dec 2005. 10:S221-2.

Danışman: Neslihan ÖNENLİ MUNGAN¹

¹ Prof. Dr, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Adana

Ayfer SAKARYA GÜNEŞ¹**OLGU**

Yirmi iki aylık erkek çocuk, antiepileptik ilaçlara dirençli nöbetleri olması nedeniyle getirildi. Üç aylıkken spazm tipinde nöbetler, motor ve bilişsel gerilik ve elektroensefalografi (EEG) incelemesinde hipsaritmi bulguları olması üzerine West sendromu tanısıyla tedavisi düzenlenerek izleme alındığı ve çoklu oral antiepileptik ve ACTH tedavisine yanıt alınamayan dirençli nöbetlerinin devam ettiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 38 haftalık olarak, C/S ile 3200 gram ağırlığında doğduğu belirtildi. Doğduktan sonra ölçülen baş çevresinin 31 cm (<3 p) olduğu, doğar doğmaz ağladığı, sarılık, siyanoz, hipoglisemi öyküsü olmadığı, gelişim basamakları tam olarak bilinmemekle birlikte her zaman yaşitlarına göre geri olduğu, destekli oturabildiği, desteksiz oturamadığı, yürüyemediği ve anlamlı kelimesinin olmadığı ifade edildi. Olgumuzun aralarında 2. derece akrabalık bulunan sağlıklı 38 yaşında baba ve 34 yaşında annenin çocuğu olduğu, 6 yaşında, benzer şekilde ilk

6 ayda başlayan dirençli nöbetleri, mikrosefali ve nöromotor gelişme geriliği nedeni ile takip edilmekte olan erkek kardeşi olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 6,7 kg (<3p)

Boy: 76 cm (<3p)

Baş Çevresi: 38 cm (<3p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, çevreye ilgisi yetersiz olmakla birlikte, yakınlarıyla kısıtlı da olsa iletişimi mevcuttu.

Dismorfik bulgu: yok Ciltte leke yok

Hepatosplenomegali: yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Pitozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Kas gücü: 4 ekstremitte spontan hareketi var. Objektif kavrama ve el koordinasyonu geri.

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Kocaeli



beyin gelişimsel malformasyonları, ekstremitte anomalileri, karakteristik yüz ve cilt özellikleri ile diğer konjenital anomalilerle karakterize ölümcül seyirli en ağır klinik tablodur. Daha hafif klinik bulgularla seyreden ara formda tipik olarak konjenital mikrosefali, IUGR, beslenme güçlükleri, irritabilite, spastisite ve yaşamın ilk haftaları ile ayları arasında ortaya çıkan nöbetler (infantil spazm, miyoklonik nöbetler) görülmektedir. En hafif fenotipte ise çocukluk çağında ortaya çıkan hafif - orta mental gerilik, epilepsi, davranış sorunları, ataksi ve polinöropati vardır. Genotip-fenotip korelasyonu henüz saptanmamış olup, fenotip değişkenliğinin rezidüel enzim aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak şüphe duyulan olgularda BOS'ta serin, glisin ve 5-metilentetrahidrofolat düzeylerinin düşük bulunması ile tanı konulur ve genetik analizle doğrulanır. Tedavide; hafif formlarda sadece L-serin, daha ağır formlarda ise L-serin ve glisin kullanılmaktadır. Tedaviye özellikle erken başlanması

durumunda prognoza olumlu etkileri olmaktadır. Hafif fenotipte nöbetler, davranış bozuklukları ve okul performansını iyileştirirken; infantil fenotipte nöbetler, irritabilite, spastisite, beyaz cevher hacmi ve miyelinasyon üzerinde faydalıdır.

Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
2. Ayman W. El-Hattab, Ranad Shaheen, Jozef Hertecant, Hassan I. Galadari, Badi S. Albaqawi, Amira Nabil, Fowzan S. Alkuraya. On the phenotypic spectrum of serine biosynthesis defects. J Inherit Metab Dis. DOI 10.1007/s10545-016-9921-5
3. Jain P, Sharma S, Tripathi M. Diagnosis and management of epileptic encephalopathies in children. Epilepsy Res Treat. 2013;2013:501981. doi: 10.1155/2013/501981. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23970964; PMCID: PMC3736403.

OLGU-A

Altı yaşında erkek çocuk, istemsiz hareketleri, yürümesinde zorluk, konuşma ve anlamada gerilik olması nedeniyle getirildi. Bağımsız yürümeye 3 yaşında başladığı ve en baştan itibaren dengesiz yürüdüğü, son 2 yıl içinde yürümesinin giderek bozulduğu, 3 yaş civarı konuşmaya başladığı ve dil gelişim becerilerinin yaşlarına göre her zaman geri olduğu belirtildi. Yürürken ve ellerini kullanırken istemsiz hareketlerinin olduğu, el kaba ve ince motor becerilerinde ve koordinasyonunda zorlandığı ifade edildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edebildiği, sese yöneldiği, yarı katı ve sıvı besinlerle beslenebildiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, term gebelik sonrası, spontan vajinal yol ile doğduğu, doğum ağırlığının bilinmediği, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, erken gelişim basamakları tam olarak bilinmemekle birlikte 3 yaşında yürümeye ve 3 yaşında konuşmaya başladığı ama gelişim

basamaklarının her zaman yaşlarına göre geri olduğu öğrenildi. Bilinen ek hastalığı olmayan olgunun, aralarında 2. derece akrabalık bulunan anne ve babanın çocuğu olduğu, 3 yaşında benzer şekilde etkilenmiş kız kardeşinin olduğu, 1 kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut ağırlığı: 18 kg (10-25p) Boy: 106 cm (<3 p)
Baş çevresi: 53,5 cm (90 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu ve oryantasyonu geri

Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++ Göz hareketleri her yöne serbest, nistagmus yok, Pitozis yok

Fasikülasyon yok. Fasiyal asimetri yok, kranial sinir patolojisi yok

Kas gücü kabaca doğal, diskinezisi mevcut. Ekstremitelerinde distonik hareketleri var

Periferik tonus minimal artmış. DTR normal, klonus yok.

Yürüyüş paterni distonik ve ataksik, HSM, üfürüm, cilt lekesi yok

¹ Doç. Dr. , Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Düzce



ensefalopati (MLC). Bu hastalıklarda açık silviyan fissürler yoktur ve eşlik eden ek görüntüleme bulguları vardır.

Tedavi

Tedavinin ana prensipleri, lizin oksidasyonunu azaltmak ve glutaril-CoA'nın fizyolojik detoksifikasyonunu arttırmaktır. Kombine metabolik tedavi, katabolizmayı önlemek ve MSS'nin lizin ve toksik metabolik yan ürünlerine maruz kalmasını en aza indirmek amacıyla lizin ve triptofandan kısıtlı özel diyet 6 yaşa kadar olan olgularda verilir. 6 yaştan sonra lizinden zengin gıdalar çocuğa ve aileye öğretilerek, doğa proteinlerle beslenme sağlanır. Plazma serbest karnitini normal sınırlarda tutmak için karnitin takviyesi, maksimum enzim işlevi için riboflavin tedavisi yapılır. Lizin normal sınırlarda, hatta biraz altında (60-90 umol/L), karnitin normal sınırların üzerinde (60-100 umol/L) tutulmalıdır.

Katabolik sürece neden olabilecek bulgusu olan hastaların acil servise hemen başvurusu sağlanmalı, bu dönemde yeterli glukoz sağlanmalı ve sıvı elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Böyle durumlarda karnitin iv olarak başlanmalı ve ateş düşürülmelidir.

Gereken olgularda distoni tedavisi baklofen, benzodiazepin türevleri, triheksifenidil gibi ajanlarla yapılabilir. Botulinum toksini uygulanabilir.

Hastaların beslenmelerinin düzenlenmesi, gereken hastaların fizyoterapi alması, konuşma ve özel eğitim gerekliliğinin değerlendirilmesi, psikolojik ve sosyal sorunlarla mücadele edilmesi için multidisipliner yaklaşım gereklidir.

GA 1 nörolojik belirtilerin başlangıcından sonra teşhis edildiğinde bilinen tedavi yöntemlerinin etkisi sınırlıdır. Bununla birlikte, tedavi ile olguların bazılarında ilave ilerleyici nörolojik bozulma önlenir. Erken tanı ve tedaviye uyum ile GA1'li bireylerin %80-90'ı büyük ölçüde asemptomatik kalmaktadır.

Kaynaklar

1. Aydın K, Nörometabolik hastalıklar olgularda klinik ve görüntüleme ipuçları. Medical Kitabevi. 2021. s:211-220
2. Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3rd edition. Berlin: Springer Science & Business Media; 2005. Pp:294-299.
3. Gallagher RC, Enns GM, Cowan TM, Mendelsohn B, Packman S. Aminoacidemias and Organic Acidemias. In: Swaiman KF, Aswal S, Ferriero DM, eds. Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice, 6th edn. Elsevier Saunders, UK/USA. pp:295-296
4. Barkovich AJ, Patay Z. Metabolic, Toxic, Inflammatory Brain Disorders. In: Barkovich AJ, Raybaud C Pediatric Neuroimaging Dis. 2018 6th edition Lipincott Williams &Wilkins Philadelphia : Wolters Kluwer USA. pp: 282-284
5. Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546575/>
6. Bouchereau J, Schiff M. Inherited Disorders of Lysine Metabolism: A Review. J Nutr. 2020 Oct 1;150(Suppl 1):2556S-2560S. doi: 10.1093/jn/nxaa112. PMID: 33000154.
7. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, Dixon M, Fleissner S, Greenberg CR, Harting I, Hoffmann GF, Karall D, Koeller DM, Krawinkel MB, Okun JG, Opladen T, Posset R, Sahm K, Zschocke J, Kölker S; Additional individual contributors. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 2017 Jan;40(1):75-101. doi: 10.1007/s10545-016-9999-9. Epub 2016 Nov 16
8. Kendirci M, Kardaş F, Üstköyüncü PS, Gökay S. Organik Asidemiler. Yurdakök M. Pediatri.2017 Güneş Tıp Kitabevi Ankara. Sayfa: 1976-1678.

Ayşe Ergül BOZACI¹**OLGU-A**

Dört yaşında kız çocuk, boy kısalığı, büyüme ve gelişme geriliği yakınmaları ile getirildi. Büyüme ve gelişmesinin bir yaşına kadar yaşitları ile uyumlu olduğu, sonrasında boy uzamasında yavaşlama, gelişim basamaklarında duraklama olduğu öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal dönemde gebelik muayenelerine düzenli olarak gitmediği, zamanında 3600 gram olarak vajinal yolla hastanede doğduğu, doğar doğmaz ağladığı ve bir sorun olmadığı öğrenildi. Başını tutmaya iki aylıkken, desteksiz oturmaya sekiz aylıkken başladığı iki yaşında bağımsız yürümeye başladığı belirtildi. Konuşmasının 10 kelime ile sınırlı olduğu, cümle kuramadığı, solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle daha önce üç kez hastaneye yatırılarak tedavi edildiği, 3 yaşında iken işitme azlığı saptandığı ve seröz otit nedeniyle her iki kulak zarına ventilasyon tüpü takıldığı ifade edildi.

Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı 32 yaşındaki baba ile 28 yaşındaki anne-

nin ikinci gebeliğinden ikinci canlı doğan çocuk olarak dünyaya geldiği, annenin birinci gebeliğinden doğan bebeği hidrops fetalis nedeniyle doğum sonrası birinci gün kaybedildiği belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut ağırlığı: 14 kg (10-25 p)

Boy: 89 cm (0.11p)

Baş çevresi: 51,4 cm (75-90 p)

Genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere idi.

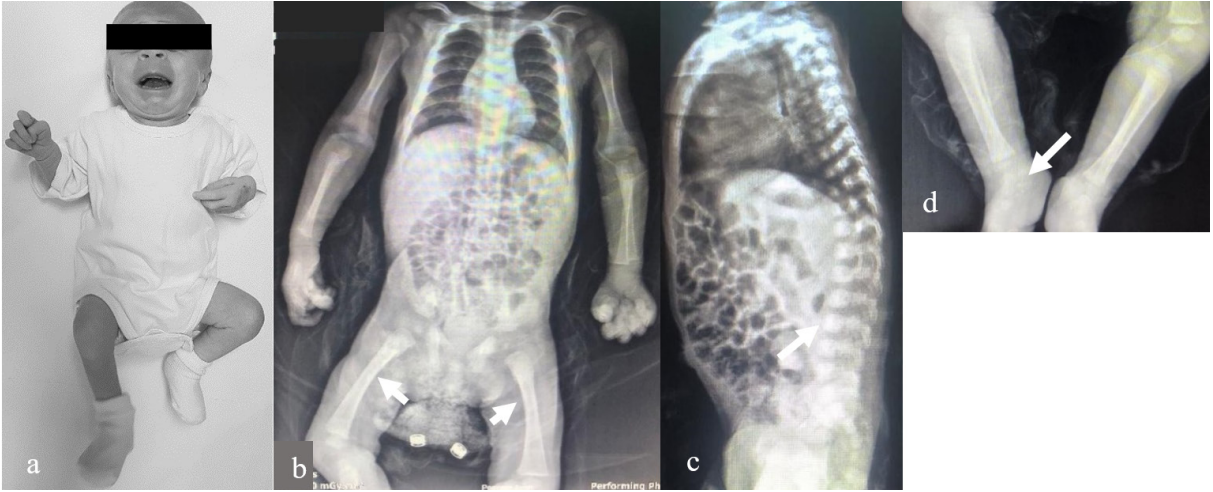
Dismorfik bulgular: Frontal belirginleşme, basık burun kökü, dışa dönük burun kanatları, kaba yüz görünümü, dil büyüklüğü, seyrek ve anormal yerleşimli dişler, diş eti hipertrofisi, ağız açıklığının kısıtlanması başlıca dismorfik bulgular idi.

Deri: Sakral bölgede 3x4 cm'lik Mongol lekesi ve tüm vücutta hipertrikozis mevcuttu.

Solunum sistemi: İnspiratuvar stridor ve nazone konuşması vardı. Pektus karinatum deformitesi saptandı.

Mezokardiyak odakta 2/6 sistolik üfürüm duyuldu.

¹ Uzm. Dr., Manisa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., Manisa



Şekil 10. Mukolipidoz tip II a: Kaba yüz, dış eti hipertrofisi, dışa dönük burun kanatları b: Femurda 'cloaking' (ok) c: Vertebra korpuslarında yuvarlaklaşma d: Talokalkaneal noktanma

*Hastalardan fotoğraf kullanımı için izin alınmıştır.

Nörolojik muayenesi hafif aksiyel hipotonisite dışında normaldi. Radyolojik görüntülemelerinde femurda 'cloaking', talokalkaneal noktanma, vertebral cisim yuvarlaklığı ve vertebral cisim yüksekliğinde yaşına göre artış görüldü. Ekokardiyografisi ve göz değerlendirmesi normaldi. İşitsel beyin sapı yanıtılık (Auditory Brainstem Response - ABR) testinde bilateral dalga latansları uzamış olarak saptandı. Hastada kaba yüz görünümü, erken başlangıç yaşı dikkate alınarak mevcut radyolojik değişiklikler ile birlikte ön planda mukolipidoz tip II (I-cell) hastalığı düşünüldü. Plazmada lizozomal enzim düzeyleri yüksek bulundu. GNPTAB geninde c.3504-3504delTC homozigot mutasyonun saptanması ile I-cell hastalığı tanısı doğrulandı. Aileye genetik danışma verildi.

Kaynaklar

1. Jones S, Wijburg FA. Mucopolysaccharidoses, oligosaccharidoses and sialic acid disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH (ed). Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 6th ed. Springer, Berlin, Heidelberg. 2016: 577-590
2. Canda E, Er E, Eraslan C, Uçar SK, Çoker M. Clinical Presentation and Follow Up of Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Single Center Experience. The Journal of Pediatric Research 2018;5(1): 28.
3. Velho RV, Harms FL, Danyukova T et al. The lysosomal storage disorders mucopolidosis type II, type III alpha/beta, and type III gamma: Update on GNPTAB and GNPTG mutations. Human mutation. 2019;40(7): 842-864.

Danışman: Turgay COŞKUN¹

¹ Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara

Didem SOYDEMİR¹

OLGU

Otuz günlük kız çocuk, aşırı ağlama, huzursuzluk ve emme güclüğü şikâyetleriyle getirildi. On gün-lükken başlayan, genellikle uyanıklıkta ve gün içinde sık tekrarlayan, 5-10 saniye süreli bilateral eşzamanlı önce aşağı deviasyon ardından nötral pozisyona dönme şeklinde göz hareketlerinin ol-duğu öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde sezar-yen ile term bir gebelik sonrası 2600 gram ağırlı-ğında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, postnatal ilk saatlerinde solunum sıkıntısı nedeniyle nonin-vazif solunum desteği aldığı ve bir hafta boyunca yenidoğanın geçici takipnesi nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi edildiği öğ-renildi. Sarılık veya fototerapi öyküsü bulunma-maktaydı. Ayına uygun olarak sese ve ışığa tepki verdiği, gülümsemesinin olduğu, kısa süreli göz takibinin bulunduğu ve yüzükoyun yatırıldığında başını kısmen kaldırabildiği öğrenildi.

Soy geçmiş bilgileri sorulduğunda aralarında akrabalık olan ailenin ilk çocuğu olarak doğduğu, ailede bilinen başka nörolojik hastalık, ani bebek ölümü öyküsü olmadığı belirtildi.

Fizik Muayene

Genel durumu orta, uykuya eğilimli, vital bulgu-ları stabildi. Cilt muayenesinde ödem, ikter siya-noz, peteşi, purpura benzeri döküntü veya hipo/hiperpigmente lekesi yoktu. Baş boyun muayene-sinde lenfadenopatisi bulunmamaktaydı. Emme-sinde azalma olmasına rağmen turgoru normal ve kapiller dolun süresi < 2 saniye idi. Solunum sesleri bilateral eşit ve her iki hemitoraks solunu-ma eşit katılıyordu. Ral veya ronküs duyulmadı. Kalp tepe atımı normal/ritmik olan, ek ses veya üfürümü olmayan hastanın barsak sesleri nor-moaktif ve organomegalisi yoktu. Genitoüriner sistem muayenesi doğaldı.

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., İzmir



Biyotin Tiamin Yanıtlı Bazal Ganglion Hastalığı

- SLC19A3 geni ilişkili otozomal resesif geçişli tedavi edilebilir nörometabolik bir hastalıktır.
- Sıklıkla erken infantil (letal), erken çocukluk çağı ensefalopatisi (en sık) ve geç başlangıçlı Wernike benzeri ensefalopati olmak üzere üç fenotipte görülür.
- Genellikle febril hastalık, travma, stres gibi durumlarla tetiklenen akut/subakut epizodik ensefalopati, miyoklonik nöbetler ve epileptik spazmlar başta olmak üzere dirençli nöbetler (bazen status epileptikus), ve distoni (status distonikus) hastalığın majör semptomlarıdır. Eksternal oftalmopleji, ataksi ve bulber semptomlar (disfaji, dizartri gibi) tabloya eşlik edebilir.
- Karakteristik beyin MRG bulguları mamiller cisimlerin korunduğu, bilateral simetrik bazal gangliyon (özellikle korpis striyatim) ve mediyal talamus tutulumu ile değişken derecede beyin sapı ve serebellum tutulumunun eşlik ettiği serebral korteks ve subkortikal bölgelerde T2 ağırlıklı görüntülerde sıklıkla gadolinyum kontrast tutmayan sinyal artışlarıdır.
- Beyin görüntülemelerde sık görülen bulgular akut fazda diffüz ve ağır vazojenik ödem iken kronik dönemde beyinde atrofi, nekroz ve gliozistir.
- Erken infantil ensefalopati formu ve beyin görüntülemelerde beyin sapı ve globus pallidus tutulumu kötü prognoz lehinedir.
- Tedavi dozları tartışmalı olmakla beraber ömür boyu yüksek doz biyotin (5-10 mg/kg/gün ve tiyamin (10-40 mg/kg/gün veya 300-900 mg/gün) replasmanı ile metabolik dekompanzasyondan korunma amacı ile rutin aşıllama önerilmektedir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Kamaşak, T, Havalı C, İnce H et al. Are diagnostic magnetic resonance patterns life-saving in children with biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease? *European Journal of Paediatric Neurology* 2018, 22(6), 1139-1149.
3. Bindu PS, Noone ML, Nalini A, Muthane UB, Kovoor JME. Biotin-responsive basal ganglia disease: a treatable and reversible neurological disorder of childhood. *J Child Neurol* 2009; 24:750-752.
4. Alfadhel M, Almuntashri M, Jadah RH et al. Biotin-responsive basal ganglia disease should be renamed biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: a retrospective review of the clinical, radiological and molecular findings of 18 new cases. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:83.
5. Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. Epileptik ensefalopatiler ve doğuştan metabolizma hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012, 55, 141-2.
6. Mastrangelo M, Celato A, Leuzzi V. A diagnostic algorithm for the evaluation of early onset genetic-metabolic epileptic encephalopathies. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 179-191.
7. Tonduti D, Panteghini C, Pichiecchio A et al. Encephalopathies with intracranial calcification in children: Clinical and genetic characterization. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2018, 1, 135
8. Fernando, M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. *Archives of disease in childhood* 2020, 105(5), 499-505.
9. Bonfante E, Koenig MK, Adejumo RB et al. The neuroimaging of Leigh syndrome: case series and review of the literature. *Pediatric radiology* 2016, 46(4), 443-451.
10. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014, 85(3), 257-265.
11. Aravamuthan, B.R.; Waugh, J.L. Localisation of basal ganglia and thalamic damage in dyskinetic cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2016, 54, 11-21.
12. Tsao CY, Mendel JR, Lo WD et al. Mitochondrial respiratory chain defects presenting as non-specific features in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 445-448.
13. Paprocka J, Machnikowska-Sokołowska M, Gruszczynska K et al. Neuroimaging of basal ganglia in neurometabolic diseases in children. *Brain Sciences* 2020, 10(11), 849.
14. Kelsch RD, Nolan DA, Krishnan A. Unusual case of biotin-thiamine responsive encephalopathy without basal ganglia involvement. *Pediatric Radiology* 2021, 51(3), 485-488.
15. Hegde AN, Mohan S, Lath N, Lim, CT. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *Radiographics* 2011, 31(1), 5-30.
16. Yamada K, Miura K, Hara K, et al. A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. *BMC Med Genet* 2010;11:171.

OLGU

Üç yaşında erkek olgu, bağımsız yürüyememe ve ağızdan salya akması nedeni ile getirildi. Sadece anne ve mama olmak üzere iki kelimesi olduğu, yaşlarına göre 2 ay gecikerek destekli oturabildiği, hareketlerinin yaşlarına göre yavaş olduğu belirtildi. Altı aylıkken, oturmada gecikme ve doğumdan itibaren fark edilen genel hareketlerinde yavaşlık nedeni ile getirildiği, baş kontrolünün, sosyal gülümsemesinin, kendi etrafında dönmesinin zamanında olduğu o dönemde yapılan metabolik hastalıklara yönelik yapılan tetkiklerinde ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgu olmaması üzerine takibe alındığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; bebeğin doğumdan itibaren sadece anne sütü ile beslendiği ve emmesinde sorun olmadığı, motor gelişim basamaklarında yaşı ilerledikçe yaşlarından geride kaldığı ve hareketlerinin diğer bebeklere kıyasla daha yavaş olduğunun fark edildiği ifade edildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özelliği olmadığı, miadında spontan olarak vajinal yol ile 4000 gram doğduğu, doğumda herhangi bir istenmeyen durum olmadığı, küvöz bakımı almadığı, tarama testlerinin alınması sonrası taburcu edildiği, hastane yatışı, ameliyat, travma öyküsü olmadığı öğrenildi.

Soy geçmişinde; aralarında 3. derece akrabalık bulunan sağlıklı 29 yaşında baba ve 25 yaşında annenin 3 gebeliğinden yaşayan 2. çocuğu olarak dünyaya geldiği, 6 ve 1,5 yaşlarında sağlıklı 2 kardeşinin olduğu, annenin 20 yaşındaki kuzeninde ismini bilmedikleri bir kas hastalığı olduğu belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı:	12 kg (5.7 p)	(z skoru:-1.58)
Boy:	90 cm (3.5 p)	(z skoru: -1.8)
BMI:	14.8 (26.4p)	(z skoru: -0.6)
Baş Çevresi:	48 cm (13.9p)	(z skoru:-0.9)

Genel durumu iyi, bilinç açık, aktif, etraf ile ilgili, oryantasyon kooperasyon değerlendirilemedi

¹ Uzm. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., Kırıkkale



organ tutulumu ve ilerleme hızına göre infantil, juvenil ve yetişkin formlar olarak gruplandırılır.

Infantil form

Sıklıkla yaşamın ilk ayında hipotoni, hipertrofik kardiyomiyopati, sol ventrikül çıkış yolu darlığı ile bulgu vermeye başlar. Kaslarda ve visseral organlarda glikojen birikimi sonucu makroglossi, disfaji, hepatomegali, düz kaslarda zayıflık ve nöromotor gelişme geriliği görülebilir. Sol ventrikül arka duvarı ve interventriküler septumda hipertrofi tipik bulgu olmakla beraber sol ventrikül çıkış yolu darlıklarına neden olabilir. Ayrıca, konjestif kalp yetmezliği gelişmesiyle sistolik ve diyastolik disfonksiyon görülebilir. Tedavi edilemeyen infantil formdaki hastalar 1 yaşından önce kardiyopulmoner yetmezlik veya aspirasyon pnömonisi gibi nedenler ile kaybedilir (2,3).

Juvenil form

Yaygın iskelet kası tutulumuna bağlı motor ve solunum işlevlerinde bozulma ile bulgu verir. Kardiyak tutulum çok nadirdir. Miyopatinin ve solunum kasları tutulumunun artması hastayı yatağa ve mekanik ventilatöre bağımlı hale getirebilir (2). Hastalığın ilerleme hızına, solunum kasının tutulum derecesine ve eşlik eden komorbid faktörlere göre erken çocukluktan yetişkinliğe kadar geniş bir zaman diliminde mortalite ve morbidite değişkenlik gösterir (4).

Yetişkin form

Genellikle hayatın 3. ve 4. dekadında proksimal kas güçsüzlüğü ile başlar. Bu hastalarda diyafragma tutulumu sıktır ve akut solunum yetmezliği ilk başvuru bulgusu olabilir. Kalp genellikle etkilenmez (5).

Klinik şüphe halinde α -1,4 glukozidaz enzim aktivitesinin düşüklüğü ve GAA gen analizinde mutasyon gösterilmesi ile hastalar tanı almaktadır.

Kaynaklar

1. Jean-Marie Saudubray Matthias R. Baumgartner John Walter Eds. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis And Treatment 6th Edition

2. Georg F. Hoffmann Johanneszchocke, Williaml.Nyhan Editors; Inherited Metabolic Diseases A Clinical Approach; Second Edition ISBN 978-3-662-49410-3. DOI 10.1007/978-3-662-49410-3
3. Nenad Blau, Marinus Duran, K. Michael Gibson, Carlo Dionisi-Vici Editors Physician's Guide To The Diagnosis, Treatment, And Follow-Up Of Inherited Metabolic Diseases. ISBN978-3-642-40336-1 DOI 10.1007/978-3-642-40337-8
4. Leyenaar, J., Camfield, P., & Camfield, C. (2005). A Schematic Approach To Hypotonia In Infancy. Paediatrics & Child Health, 10(7), 397-400. <https://doi.org/10.1093/Pch/10.7.397>
5. 5- Prasad AN, Prasad C. The Floppy Infant: Contribution Of Genetic And Metabolic Disorders. Brain Dev. 2003 Oct;25(7):457-76. Doi: 10.1016/S0387-7604(03)00066-4. PMID: 13129589.
6. Sibel Üstün Özek, Canan Emir, Selma Aygünoğlu, Cihat Örken. Miyopatinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni: Hipotiroidi. Turk J Neurol. 2018; 24(4) 346-347 | DOI: 10.4274/Tnd.79999
7. Ercan DEMİR*, F. Müjgan AYNACI**, Haluk TOPALOĞLU*** Hipotonik İnfant. Türkiye Klinikleri J Pediatr-Special Topics. 2003;1(2):106-12
8. Rohrbach M, Vandersteen A, Yiş U, Serdaroglu G, Ataman E, Chopra M, Garcia S, Jones K, Kariminejad A, Kraenzlin M, Marcelis C, Baumgartner M, Giunta C. Phenotypic Variability Of The Kyphoscoliotic Type Of Ehlers-Danlos Syndrome (EDS VIA): Clinical, Molecular And Biochemical Delineation. Orphanet J Rare Dis. 2011 Jun 23;6:46. Doi: 10.1186/1750-1172-6-46. PMID: 21699693; PMCID: PMC3135503.
9. Hipotonik İnfantların Ayırıcı Tanısında Algoritma Faydalı Mıdır? 53 Olgunun Değerlendirilmesi Eda ÖZAYDIN1 , Turgut ÜREY2 , Mehmet GÜNDÜZ3 , Alev GÜVEN4 , Gülşen KÖSE Türkiye Çocuk Hast Derg/ Turkish J Pediatr Dis / 2013; 3: 128-133
10. Çocuk Ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı 2015 Çocuk Ve Ergen Nörolojisi Çalışma Grubu Adına, Editörler Aysin Dervent Semih Ayta Özlem Çokar Derya Uludüz. Türk Nöroloji Derneği 2015
11. Kurapati R, Soos MP. CPK-MB. [Updated 2020 Apr 29]. In: Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2021 Jan-. Available From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557591/>
12. Daitx VV, Mezzalira J, Goldim MP, Coelho JC. Comparison Between Alpha-Galactosidase A Activity In Blood Samples Collected On Filter Paper, Leukocytes And Plasma. Clin Biochem. 2012 Oct;45(15):1233-8. Doi: 10.1016/J.Clinbiochem.2012.04.030. Epub 2012 May 5. PMID: 22569598.
13. Civallo G, Michelin K, De Mari J, Viapiana M, Burin M, Coelho JC, Giugliani R. Twelve Different Enzyme Assays On Dried-Blood Filter Paper Samples For Detection Of Patients With Selected Inherited Lysosomal Storage Diseases. Clin Chim Acta. 2006 Oct;372(1-2):98-102. Doi: 10.1016/J.Cca.2006.03.029. Epub 2006 May 18. PMID: 16712827.

Danışman: Selda BÜLBÜL¹

¹ Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD, Kırıkkale

OLGU

On beş aylık kız çocuk, uzun süren uyku dönemleri, tekrarlayıcı uyku hali, gözlerinde kayma, kollarda kasılma, halsizlik, kol ve bacaklarda hareketsizlik atakları, nöbet geçirme ve otururken dengesizlik şikâyetleri ile getirildi. İlk kez 25-30 günlükken kucaktan düz bir yere yatırılırken gözlerde kırıştırma ve korkmuş gibi göz hareketleri fark edildiği, sonraki 6 aylık dönemde göz kırpma, gözlerini kocaman açma, kollarını ve bacaklarını yanlara ve yukarı doğru açarak (x işareti gibi kalma) kalıp, göz bebeklerinin aşağı yönde tonik deviasyonda kalması, gözbebeklerini dairesel olarak döndürme, bazen de hızlı bir şekilde aşağıya yukarıya hareket ettirme şeklinde hareketlerinin aralıklı olarak devam ettiği öğrenildi. Bu anormal hareketlerin özellikle tam emzirme öncesinde veya emzirme sırasında ortaya çıktığı, ilk kez 7 aylık ve ikinci kez 11 aylıkken, sabah saatlerinde gece uzun süre açlıktan sonra kısa süren nöbetleri olduğu ve okskarbazepin tedavisi başlandığı ve nöbetlerin kontrol altına alındığı belirtildi. Birkaç

kez uyandıktan sonra tek taraflı olarak kolunu hareket ettiremediği, bu sırada hareket ettirmeye çalışıldığında dirsekten bükülemediği ve birkaç dakika kasılı şekilde kaldığı ifade edildi. Bazen de kol ve bacaklarda hareketlerin azaldığı dakikalar içinde normale döndüğü belirtildi. Desteksiz oturmaya yeni başlayan hastanın sürekli düşecekmiş gibi dengesizliği olduğu öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; aralarında akrabalık bulunmayan, sağlıklı 32 yaşında baba ve 28 yaşında annenin ilk gebeliğinden doğan ilk çocuk olduğu, prenatal döneme ait özellik olmadığı, term, spontan vajinal yol ile 3160 gram ağırlığında, boyu 50 cm ve baş çevresi 34 cm olarak doğduğu, doğum sırasında ve sonrasına ait istenmeyen durum olmadığı öğrenildi. Gelişim basamakları sorgulandığında, baş kontrolü ve desteksiz oturmasının zamanında olduğu ancak 12. ayından sonra motor gelişim basamaklarında duraksama olduğu, 15 aylıkken halen yardımsız yürüyemediği ve anlamlı kelimesinin olmadığı öğrenildi.

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Kocaeli



sahip olabileceği, ancak asla normal olmayacağı kabul edilmektedir.

Nörogörüntüleme; yapısal ve nörometabolik epileptik ensefalopati nedenlerini dışlama açısından yararlıdır. Hastaların dörtte birinde, subkortikal u liflerinde hiperintensite, gecikmiş miyelinizasyon ve perivasküler Virchow boşluklarının belirginleşmesi gibi özgül olmayan MR bulguları saptanır. 18 F-deoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (18F-FDG-PET) yararlı bir ek tanı aracı olabilir. Serebellum, talamus ve serebral kortekste azalmış FDG yayılımı ve striatumda, özellikle kaudat çekirdekte ise glukoz birikiminde belirgin bir artış olması Glut1 eksikliğinin özgül bulgusu olarak kabul edilmektedir.

Genetik analiz; hastaların %81-%89' unda SLC2A1 gen dizi analizi ile heterozigot (veya nadiren biallelik) patojenik varyant saptanmaktadır. Geri kalan %11-%14 hasta delesyon / duplikasyon analizi ile tanı doğrulanır. Hastaların %5-10' unda genetik incelemeler normal saptanmaktadır. SLC2A1-negatif hastalarda ketojenik diyet tedavisine iyi yanıtları varsa, hipoglikorazi ve özgün klinik bulgularla tanı konmaktadır. Genetik mutasyon tipi ile fenotipin ağırlığı arasında bir korelasyon saptanmıştır. Missense mutasyonlar hafif veya orta şiddette; çerçeve kayması, nonsense mutasyonlar ve insersiyon, delesyon ve ekzon delesyonu orta ve ağır şiddette; tüm gen mikrodelesyonunda ağır şiddette klinik ortaya çıkmaktadır.

Tedavi

Ketojenik diyet; Glut1 eksikliğinde birinci basamak tedavidir. Gelişmekte olan beyinde enerji eksikliğinin olası zararlarını önlemek adına mümkün olan en kısa sürede başlanması ve erişkin yaşlara kadar devam edilmesi önerilmektedir. Klasik ketojenik diyet veya modifiye Atkins diyetinin nöbet kontrolündeki etkinliği kanıtlanmıştır. Hastaların yarısından fazlasında antikonvülzan ilaç gereksinimi kalmadığı bildirilmiştir. Hareket bozuklukları ve kognitif fonksiyonlar

ketojenik diyet tedavisinden fayda görmektedir. Düşük glisemik indeks diyeti çok düşük düzeyde keton sağladığı için Glut1 eksikliği hastalarında tedavi seçeceği olarak önerilmemektedir.

Antikonvülzan ilaç; hastalığa özgü etkinliği gösterilmiş bir ilaç yoktur. Altta yatan metabolik sorunu arttırma ve ketojenik diyet tedavisi ile birlikte kullanımında ciddi yan etkilere yol açma olasılığı nedeni ile antikonvülzan seçimine dikkat edilmesi gerekmektedir. Barbitüratlar, diazepam, sodyum valproat ve kloralhidrat, in vitro koşullarda Glut1 fonksiyonunun spesifik olmayan inhibitörleridir. Klinikteki etkileri belirsiz olmakla birlikte bazı kaynaklarda kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır. Topiramamat, asetazolamid ve zonisamid, özellikle Ketojenik diyet alan hastalarda ürolitiazis riskini artırabilir. Lamotrijinin ketojenik diyet etkinliğini azalttığı bildirilmiştir.

Keton tuzları ve ketoesterler; diyet kısıtlaması yapmadan kan ketonunu arttırıp beyin için ek enerji kaynağı sağlayan moleküllerdir. Ancak pratikte kullanılamamaktadırlar. 5-karbon keton cisim ketozu sağlayan triheptanoin ile ilgili çalışmalar etkinliğinin düşük olması nedeni ile faz 3 aşamasında sonlandırılmış.

Tedavide Glut1 ekspresyonunu ve fonksiyonunu arttırmaya yönelik küçük moleküller ve diğer biyolojik ajanları hedef alan yeni yaklaşımlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
2. Klepper J, Akman Ç. and collegous.. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia Open. 2020;5:354-365.
3. Klepper J. Absence of SLC2A1 mutations does not exclude Glut1 deficiency syndrome. Neuropediatrics. 2013;44(4):235-6.

Danışman: Bülent KARA¹

¹ Prof. Dr. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Kocaeli

OLGU-A

Dokuz aylık kız çocuk, irkilmeler ve gelişme geriliği nedeniyle getirildi. İlk kez 4 aylıkken fark edilen, özellikle sırt üstü yatırıldığında daha çok ortaya çıkan, günde en az 10 kez tekrar eden irkilmelerinin olduğu ve bu irkilmelerinin kollarında daha belirgin olduğu, birkaç dakika arayla ortaya çıktığı ve ellerini ritmik şekilde yumruk yapıp açtığı belirtildi. Yapılan tetkiklerinde vitamin B12 düzeyinin düşük saptanması üzerine B12 tedavisi verildiği, metilmalonik asit düzeyinin idrarda yüksek saptanması nedeniyle tedavisine düşük doz karnitin eklendiği öğrenildi. Başvuru esnasında 2 haftadır vitamin B12 tedavisi almakta olan olgunun tepkilerinin ve algılamasının daha iyi olduğu belirtildi.

Yirmi sekiz yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 1. yaşayan olarak, miadında, sezaryen (C/S) ile 3500 gram ağırlığında doğduğu prenatal döneme ait özellik ya da maternal sistemik hastalık öyküsü belirtilmedi. Yenidoğanın geçici takipnesi nedeniyle yoğun bakım ünitesinde 2 saat izlen-

dikten sonra anne yanına verildiği, sarılık geçirmediği, başını 3 ay civarında tuttuğu, destekli oturabildiği belirtildi. Henüz desteksiz oturamadığı ve hiç kelimesinin olmadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık olmayan ailede benzer hastalık öyküsü, gelişme geriliği, mental retardasyon belirtilmedi. Hastanın işitme testinden geçtiği, doğumdan itibaren aşılmasının ve çocuk izlemlerinin düzenli şekilde yapıldığı, obje takibinin olduğu ve yaşlarına göre hafif geri olması dışında bilinen sistemik bir hastalığının olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 9,2 kg (50-75 p)

Boy: 71 cm (25-50 p)

Baş Çevresi: 43 cm (3-10 p)

Ön ve arka fontanel kapalı

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu iyi, etrafla ilgili, göz teması var. Basit komutları yerine getirebiliyor.

¹ Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

olarak subakut başlangıçlı uzamış ensefalopati, aralıklı ateş öyküsü, nörolojik gerileme, beslenme problemleri, irritabilite ve letarji ile ortaya çıkabilmektedir. Bunların yanında periyodik ateş, cilt bulguları, kaslarda güçsüzlük, beslenme problemleri görülebilmektedir.

Hastalığın erken evrelerinde tedavinin daha etkin olduğu gösterilmiş olup bu hastalara hızlı tanı koymak ve etkin tedavi yöntemlerine başvurmak oldukça önemlidir. Bunun yanında hastalığı progresif seyreden hastalarda ve/veya geç başlangıçlı AGS fenotiplerinde tedavi verilmesinin süreci yavaşlatabileceği düşünüldüğünden tedavi önerilmektedir. Glukokortikoid tedavisi (prednizon, metilprednizolon) ile Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, JAK1/2 inhibitörü gibi yeni nesil ilaçlar interferonopatilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca SAMHD-1 ilişkili AGS'lerde deoksiribonükleotid trifosfat birikimini engellemek için hidroksiüre kullanımı gibi alternatif hedefe yönelik tedavilerle ilgili çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle hastalarda genotipin hızlı bir şekilde ortaya konması hedefe yönelik tedaviler açısından literatürün gözden geçirilmesi önerilmektedir.

Aicardi-Goutières sendromu ile izlenen hastalarda solunum ve beslenme problemleri görülebilmektedir. Ayrıca hastalar izlem süreçlerinde kardiyomiyopati, pulmoner hipertansiyon, glökom, skolyoz, eklem çıkıkları, diyabetes insipidus ile tiroid bozuklukları gibi endokrin nedenler açısından da mutlaka değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018; 755-56.
2. Severino M, Geraldo AF, Utz N, Tortora D, Pogledic I, Klonowski W, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain*. 2020;143:2874-94. doi: 10.1093/brain/awaa174
3. https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-infant-with-hypotonia-and-weakness?search=hypotonia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Saade C, Najem E, Asmar K, Salman R, Achkar B.E., Naffaa L. Intracranial calcifications on CT: an updated review. *Radiology Case*. 2019 Aug; 13(8):1-18. doi: 10.3941/jrcr.v13i8.3633
5. Samanta D, Ramakrishnaiah R, Cray S.E, Sukumaran S, Burrow T.A. Multiple Autoimmune Disorders in Aicardi-Goutières Syndrome. *Ped. Neurology*. July 2019; 96:37-39. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.017>.
6. Tonduti D, Izzo G, D'Arrigo S., Riva D, Moroni I, Zorzi G et. al. Spontaneous MRI improvement and absence of cerebral calcification in Aicardi-Goutières syndrome: Diagnostic and disease-monitoring implications. *Elsevier*. April 2019;126:489-494. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.02.006>
7. https://www.uptodate.com/contents/autoinflammatory-diseases-mediated-by-interferon-production-and-signaling-interferonopathies?search=aicardi%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=3~15&usage_type=default&display_rank=3#H2125495279

Danışman: İlknur EROL¹

¹ Prof. Dr., Adana Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Adana

Emine GÖKSOY¹**OLGU-A**

On beş yaşında erkek çocuk, dengesiz yürüme, konuşma bozukluğu nedeniyle yönlendirildi. Bir yaşında oturmaya, üç yaşında yürümeye başladığı, tek kelimelerle konuşmaya iki yaşında, cümle kurmaya üç yaşında başladığı öğrenildi. Son üç yıldır yürümesinde bozulma olduğu, dengesiz yürüdüğü, sık düşüp yaralandığı, konuşmasında gerileme olduğu öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; zamanında, spontan vajinal yol ile 3500 gram ağırlığında doğduğu, doğum salonunda bir sıkıntı yaşanmadığı, doğum sonrası üçüncü günde sarılık nedeniyle yaklaşık bir hafta süreyle kuvözde izlendiği, fototerapi almadığı, gelişim basamaklarının her zaman yaşına göre geri olduğu, inguinal herni, adenoid hipertrofi, ureteropelvik bileşke darlığı nedenleri ile operasyonlar geçirdiği, eko-kardiyografide biküspit aorta tespit edildiği, göz muayenesinde miyopi saptandığı, sık bronşiyolit öyküsü olduğu, sık otit geçirmesi nedeniyle iki kez ventilasyon tüpü takıldığı öğrenildi.

Birinci dereceden kuzen olan anne ve babanın ikinci çocuğu olarak dünyaya geldiği, yirmi beş yaşında sağlıklı bir erkek kardeşi olduğu belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 46 kg (3,67 p)

Boy: 150 cm (0,23 p)

Baş Çevresi: 58 cm (80,23 p)

Dismorfik bulgular: Kaba yüz görünümü, kalın alt dudak, sinorfi, yüzde tüylenme artışı

Konuşması nazone

Aort odağında 1/6 sistolik üfürümü vardı.

İskelet sistemi: Eklemlerde hareket kısıtlılığı ve lomber skolyoz saptandı.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., Aydın



lıdır. Elde edilen fetal hücrelerde enzim aktivite ölçümleri ile ya da moleküler analiz ile prenatal tanı yapılabilir.

Lizozomal depo hastalıklarında gelişme gösteren tedavilere rağmen oligosakkaridozların henüz özgül bir tedavisi bulunmamaktadır. Mannosidoz hastaları için enzim replasman tedavisi (velmanase alfa) klinik çalışmalar tamamlandıktan sonra bazı ülkelerde kullanılmaya başlanmış olsa da henüz ülkemizde uygulanamamaktadır. Tedavi seçenekleri esas olarak semptomları iyileştirmeye yöneliktir. Kemik iliği nakli (KİT) sadece birkaç fukozidoz, siyalidoz, mannosidoz ve aspartilglukozaminüri vakası için rapor edilmiştir. Biyokimyasal belirteçler ve MRG beyaz cevher sinyalleriyle ilgili bazı iyileşme vakaları gösterilmiş olsa da, nakil sonrası komplikasyonlar rapor edilmiştir. Tüm bu nedenlerden KİT tedavisi tartışmalıdır.

Kaynaklar

1. Jones S, Wijburg FA. Mucopolysaccharidoses, oligosaccharidoses and sialic acid disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Springer, Berlin, Heidelberg. 2016: 577-590
2. Lukacs Z, Beck M. Oligosaccharidoses and Sialic Acid Disorders. In: Blau N, Duran K.M, Gibson M, Dionisi-Vici C (eds). *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014: 437-448
3. Malm D, Monica F.H, Stensland R, Nilssen Ø. Glycoproteinoses. In: Mehta A, Winchester B (eds). *Lysosomal Storage Disorders A Practical Guide*. Wiley-Blackwell; 1st edition 2012: 107-114
4. d'Azzo A, Bonten EJ. Defect in Protective Protein/ Cathepsin A: Galactosialidosis. In: Mehta A, Winchester B (eds). *Lysosomal Storage Disorders A Practical Guide*. Wiley-Blackwell; 1st edition 2012: 115-120

Danışman: Turgay COŞKUN¹

¹ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara

OLGU

Altı aylık erkek çocuk, dismorfik görünümü ve motor gelişiminde gerilik olması nedeni ile getirildi. Başvuru esnasında baş tutma, yattığı yerden dönme, destekli oturma becerilerini hiç kazanamadığı ancak annesini tanıyıp gülümsediği, objeleri takip ettiği ve seslere tepki verdiği öğrenildi.

Özgeçmişinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, zamanında, spontan vajinal yol ile 3700 gram ağırlığında doğduğu, doğum esnasında sorun olmadığı öğrenildi. Postnatal dönemde fototerapi ihtiyacı olmadan gerileyen sarılığı olduğu, 20 günlükken alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle 9 gün hastanede yatarak tedavi aldığı, 6 aylık olana kadar 5 kez bronşiyolit sebebiyle hastaneye yatışı olduğu belirtildi. Aralarında 2. derece akrabalık bulunan sağlıklı 32 yaşında baba ve 28 yaşında annenin 3. gebeliğinden yaşayan ilk çocuğu olduğu, daha önceki 2 gebeliğin düşükle sonlandığı, babanın mental gerilik tanısıyla izlenen kardeşi olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 9,65 kg (75 P)

Boy: 72 cm (50-75 P)

Baş Çevresi: 44 cm (50 P)

Dismorfik bulgu: Kaba yüz görünümü mevcut

Genel durumu iyi, bilinç açık, çevreyle ilgisi, gülümsemesi yaşına göre geri

Pupiller izokorik

DIR/İIR: +++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Pitozis yok, nistagmus yok

Obje takibi kısıtlı

Göz dibi incelemesi: normal

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Kas gücü: 4 ekstremitte spontan simetrik hareketli

Tonus: Aksiyel hipotoni mevcut

Baş traksiyonda geri kalıyor, destekli oturma yok

DTR normoaktif,

Klonus yok Babinski -/-

Hepatomegali: yok

Splenomegali: Kot altı 3 cm palpabl

¹ Uzm. Dr., Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Samsun



Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Ön Tanıların Birlikte Yorumlanması

Klinik ön tanıları şu şekilde belirlenmiştir

Kortikal gelişim malformasyonları (holoprozen-sefali, lizensefali, pakigiri)

Kromozomal bozukluklar ve genetik sendromlar (trizomiler ve Prader Willi sendromu)

Peroksizomal hastalıklar (Neonatal Adrenolökodistrofi)

Lizozomal depo hastalıkları (infantil Gaucher hastalığı, Niemann-pick tip A, GM1 ve GM 2 Gangliosidozlar, mukopolisakkaridozlar)

Geçirilmiş serebral zedelenme (serebrovasküler olaylar, hemoraji, enfeksiyon, hipoksi)

Metabolik hastalıklar (organik asidemiler, üre siklus defektleri)

Hipotiroidi, bilirubin toksisitesi

Olgunun beyin MRG örneklerinde mevcut serebral beyaz cevher tutulum paterni, bazal gangliya, tutulumu olması, kortikal gelişim malformasyonu bulgusuna rastlanmaması nedeniyle yaşına uygun peroksizomal hastalıklar, üre siklus defektleri ve organik asidürilerden uzaklaşılabilir.

Splenomegali, kaba yüz görünümü, iskelet sistemi bulguları nedeniyle olası ve radyolojik bulgular birleştirildiğinde büyük ölçüde olgunun GM1 gangliosidoz ile uyumlu olduğu anlaşılmaktadır.

Beta Galaktozidaz enzim aktivitesi 4,7 (N: >100) GM1 gangliosidoz ile uyumlu bulundu.

Genetik analiz

GLB1 (NM_000404) geninde p.Arg59His (c.176G>A) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Bu genin homozigot mutasyonları GM1, Gangliosidoz (OMIM NO:611458) sendromuna neden olmaktadır. Hastada saptanan varyant daha önce literatürde bildirilmiştir (HGMD:CM990696)

GM1 Gangliosidozlar

GM1 gangliosidoz (OMIM 230500), lizozomal beta Galaktozidaz enzim aktivitesindeki eksiklikle karakterize, nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır. Bu enzimin eksikliği beyinde GM1

gangliyozid ve asialo-GA1 ve abdominal iç organlarda oligosakkarit birikimi ile sonuçlanır (1). Kromozom 3p21.33 üzerinde bulunan GLB1 geninin mutasyonlarının sonucu oluşan bu hastalığın üç formu tanımlanmıştır (1, 2, 3).

İlgi çekici olarak, aynı genin mutasyonları, Morquio tip B hastalığına neden olmaktadır. Bu durum, hastalıklar arasında klinik örtüşmeye neden olmaktadır (4).

GM1 gangliosidozun en yaygın formu olan infantil formda, hastalarda dismorfik yüz özellikleri, kemik displazileri, hepatosplenomegali, hipotoni, zekâ geriliği ve nöbetler vardır. Geç infantil / juvenil formlar, erken çocuklukta (tipik olarak 1 ila 5 yaş arasında) başlayan, nöbet, spastisite ve hareket bozukluğu ile birlikte ilerleyen psikomotor gerilikle prezente olurlar ve birkaç yıl içinde ölüm gerçekleşir. Kronik formu olan çocuklar veya yetişkinler yavaş ilerleyen distoni, dizartri, ataksi, miyoklonus ve ekstrapiramidal belirtilere sahiptir (1,2). Geç infantil ve kronik formlarda sahip hastalar yüz dismorfizmi, hepatosplenomegali ve dizostozis bulunmayabilir.

GM1 gangliosidozlu hastaların tedavisi semptomatik ve destekleyicidir. Substrat azaltma tedavisi, geç başlangıçlı formlarda klinik araştırmalar için potansiyel bir yaklaşımdır.

Kaynaklar

1. Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A. Beta galaktosidaz eksikliği (betagalaktosidoz): GM1 gangliosidoz ve Morquio B hastalığı. İçinde: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. Kalıtsal Hastalığın Metabolik ve Moleküler Temelleri. New York: McGraw-Hill, 1995: 2785–2823.
2. Chen C-Y, Zimmerman RA, Lee C-C, vd. Geç infantil GM1 gangliosidozunda nörogörüntüleme bulguları. Am J Neuroradiol 1998; 19: 1628–1630.
3. Takano T, Yamanouchi Y. İnsan beta-galaktosidaz-A geninin 3p21.33'e floresan in situ hibridizasyon ile atanması. Hum Genet 1993; 92: 403–404.
4. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: klinik, moleküler ve terapötik yönlerin gözden geçirilmesi. Mol Genet Metab 2008; 94: 391–396.

Danışman: Ebru ARHAN¹

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

OLGU

Bir buçuk yaşında erkek çocuk başını tutamama, oturamama, göz teması kurmama, nöbet geçirme ve bacaklarını birbirinin üzerine atma şikâyetiyle getirildi. İlk kez 11 aylıkken ateşi yüksekken ve uyanıkken beş dakika süren, dudaklarda morarma, tüm vücudunda kasılma ve gözlerinde yukarıya kayma şeklinde nöbet geçirdiği, uykudayken sıklıkla bacaklarını kastediği ve birbirinin üzerine attığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; odanın ışığı açılınca gözlerini kırptığı, kişi ve nesnelere takip etmediği, sese yönelmesinin anlamadığı, ensefalopati atağı olmadığı, sıvı besinlerle beslenebildiği, nesnelere uzanamadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 9 aylık, C/S ile 2800 gram ağırlığında doğduğu, annenin kalp rahatsızlığı nedeniyle normal doğum yapılamadığı öğrenildi. Doğumdan sonra anne yanına verildi-

ği, anne sütü ile beslendiği, ilk aylarda annesinin yüzüne bakarken sonraki aylarda boş bakmaya başladığı, son aylarda her beslenme sırasında uzun öksürük atakları olduğu, baş tutma, oturma becerilerini hiç kazanamadığı belirtildi.

Aralarında akrabalık bulunan sağlıklı 28 yaşında baba ve 25 yaşında annenin çocuğu olduğu, ailenin ilk bebeği olduğu, akrabalarında kalıtsal bir hastalık veya benzer bir durum olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 10 kg (10- 25 p)

Boy: 76 cm (25-50 p)

Baş Çevresi: 50 cm (> 97 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu geri, oryantasyonu değerlendirilemedi.

Dismorfik bulgu: yok. Ciltte leke yok Hepatosplenomegali: yok

¹ Uzm. Dr., Özel Medikal Park Samsun Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Samsun



ve doğum öncesi testler için de kritik önem taşımaktadır. ASPA geni, 17p13.2 konumunda 17. kromozomun kısa kolunda otozomal resesif kalıtımla aktarılmaktadır. Çok sayıda mutasyonu tanımlanmış olsa da Aşkenazi Yahudi'lerinde E285A ve Y231X olarak bilinen alellerinin yaklaşık %98'ini iki mutasyonun oluşturduğu, Avrupa kökenli Yahudi olmayan hastalarda, A305E mutasyonu alellerin %50'sinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Patojenik varyantın tanımlanmasından sonra, yüksek riskli akrabaların test edilmesi önerilmektedir. Spesifik bir varyant bilinmiyorsa, doğum öncesi tanı için, amniyotik sıvıdaki NAA ölçümleri yapılmaktadır. Aşkenazi Yahudi popülasyonları arasındaki taşıyıcıların sıklığı 1:37 ile 1:40 arasında değiştiği için Aşkenazi Yahudi bireyler için nüfus taraması önerilmektedir.

CH için spesifik bir tedavisi yoktur ancak hastaların yaşam kalitesini artırmak için; yeterli beslenme, hidrasyon, antikonvülzanlarla nöbetlerin kontrolü ve asetazolamid tedavisiyle kafa içi basıncın düşürülmesi önerilmektedir. Lityum sitrat kullanımının CH'li hastaların beynindeki NAA'yı azalttığı, kaba motor fonksiyonda ve uyanıklıkta iyileşmeyi sağladığı; Gliseril triasetat tedavisinin asetatı arttırdığı ve erken dönemde kullanılmasının faydalı olabileceği, Topiramet kullanımıyla kafa büyüme hızının azaldığı bildirilmektedir (4).

NAA, kalsiyum asetat, etanol, lipoik asit, lityum klorür, pirazol ve türevleri, sodyum valproat ve triheptanoin kullanımı ile farklı sonuçlar elde edilmiş, araştırmalar devam etmektedir. Gen tedavisi ile ASPA geni eklenerek ASPA aktivitesini arttırmayı amaçlamaktadır ancak çelişkili sonuçlar nedeniyle henüz kullanılmamaktadır.

Kaynaklar

1. Fenichel, Gerald M. Chapter 5. Psychomotor Retardation and Regression. Clinical pediatric neurology : a signs and symptoms approach / Gerald M. Fenichel. pp 119-152. 6th ed.
2. Fenichel, Gerald M. Chapter 18 Disorders of Cranial Volume and Shape. Clinical pediatric neurology : a signs and symptoms approach / Gerald M. Fenichel. pp 369-386. 6th ed.
3. Pleasure D, Guo F, Chechneva O, et al. Pathophysiology and treatment of Canavan disease. Neurochem Res. 2020;45(3):561-565.
4. Dirik MA, Sanlidag B, Dirik E, Bulakbası N. Canavan Disease and Recent Advances. Cyprus J Med Sci. 2021; 6(3): 273-278.

Serçin TAŞAR¹

OLGU-A

On aylık erkek olgu, desteksiz oturamama, kollarında ve bacaklarda sertlik ve kasılmalar olması nedeniyle getirildi. Doğumdan sonra ilk gün nöbet geçirdiği ve küvözde solunum yetmezliği nedeniyle takip edildiği, ilk nöbetinden itibaren fenobarbital kullandığı öğrenildi. Başvuru anına kadar olan dönemde nöbeti olmadığı, baş ve boyun kontrolünü tam sağlayamadığı belirtildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edebildiği, sese yöneldiği, yarı katı ve sıvı besinlerle beslenebildiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 38 hafta, 2400 gram ağırlığında sezaryen ile doğduğu, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, ilk gün nöbet geçirmesi ve solunum sıkıntısı nedeniyle kuvöze alındığı ve 22 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği öğrenildi. Olgunun başını 8 aylık olduktan sonra ara ara dik tutabildiği, destekli oturabildiği, bilinen ek hastalığı olmadığı öğrenilen, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı 38 yaşında baba ve 33 yaşında annenin çocuğu olduğu, diğer 2 kardeşinin sağlıklı oldukları öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 8500 g (25-50 p)

Boy: 75 cm (75 p)

Baş Çevresi: 40 cm (<3 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, göz teması ve çevreyle ilgisi mevcut.

Boyun kontrolü tam değil.

Dismorfik bulgu: yok

Ciltte leke: yok

Hepatosplenomegali: yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /DIR:++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus: yok

Pitozis: yok

Fasiyal asimetri: yok

Fasikülasyon: yok

Tüm ekstremitelerde tonus artışı mevcut

Kas gücü: 4 ekstremitede spontan hareketi var, hipoaktif.

Yürüyemiyor. Destekle oturabiliyor.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara



Serebral palsi riskini arttıran birçok neden bulunmaktadır. Bu nedenlerin çoğu doğum öncesi döneme ait durumlardır. Prematüre doğum, çoğul gebelikler, plasenta ve kordon anormallikleri, preeklampsi, perinatal plasental kanamalar, postnatal enfeksiyonlar, intrakraniyal kanama, stroke en sık görülen nedenler arasındadır.

Kernikterus; Rh veya ABO uyumsuzluğuna sekonder eritroblastozis fetalise veya hepatik glukronil transferaz enzimi eksikliğine bağlı olarak gelişir. Serum bilirübini çoğunlukla 25 mg/dL'nin üzerindedir. Kernikterusla ilgili yenidoğan dönemindeki olguları içeren yapılan çalışmalarda beyin MR görüntüsünün oldukça tipik olduğu, başlıca globus palliduslarda hiperintens görünüm saptandığı bildirilmiştir. Erken dönemde globus pallidus, subtalamik nükleus, talamus, hipokampus, putamen ve kraniyal sinirlerde (özellikle 3, 4, 6) tutulum izlenebilmektedir. Erken dönemde T1 hiperintens tutulum önemlidir. Kronik dönemde globus palliduslarda bilateral simetrik hiperintensite izlenmektedir.

Serebral palsi olan çocukların üçte birinde epilepsi eşlik eder. Epilepsi nöbetleri hayatın ilk yıllarında başlayabilir ya da ileriki yaşlarda ortaya çıkabilir. Çeşitli nöbetler görülebilir. Bazı çocuklarda epilepsi tek ilaçla kontrol altına alınabilirken bazılarında birden çok ilaç kullanmayı gerektirecek kadar şiddetli ve dirençli olabilir.

Çoğu çalışmada serebral palsi etiyojisinde perinatal asfiksi ilk sırayı almaktadır. Kernikterus nedeniyle oluşan SP genellikle koreatetoid tipte ve sensörinöral tipte işitme kaybıyla birlikte.

Kaynaklar

1. Maryam Oskoui, Michael I. Shevell, Kenneth F. Swaiman. Cerebral Palsy, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018.
2. M.S. van der Knaap, J.Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition. 2005
3. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy- definition, classification, etiology and early diagnosis. Indian Journal of Pediatrics 2005;72: 865-868.
4. Serdaroğlu A, Cansu A. Prevalance of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. Dev Med Child Neurol 2006;48: 413-416.

Danışman: Cengiz HAVALI¹

¹ Doç. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa

Habibe KOÇ UÇAR¹
Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ²

OLGU

On dört yaşında erkek çocuk, dört antipsikotik ilaca rağmen devam eden saldırganlık şikâyeti ile yönlendirildi. Bir yaşından itibaren davranış problemleri, motor ve bilişsel gerilik ve dirençli epilepsi nedeni ile izlenmişti. Dört antipsikotik ve üç anti-epileptik ilaç (AEİ) kullanmakta idi. Öyküsünde nöbetlerinin ilk olarak ateşsiz dönemde 1,5 yaşında başladığı, bu nedenle çeşitli antiepileptik ilaç tedavileri aldığı buna rağmen başlangıçta 2-3 ayda bir nöbetlerinin devam ettiği ancak son üç yıldır nöbeti olmadığı belirtildi. Nöbetlerinin hem uykuda hem uyanıkken olabildiği, nöbet tipinin, jeneralize tonik-klonik ve zaman zaman dalma, boş bakma şeklinde olduğu, süresinin değişken olmak ile birlikte 3-5 dakika kadar sürdüğü öğrenildi. Bağımsız yürümeye 6 yaşında başladığı ve başta dengesiz yürüdüğü, 9 yaşından itibaren normal yürüme yeteneğini kazandığı, bu yaşına kadar hiç konuşma yeteneği kazanamadığı, anlamsız sesler ile tepki verdiği belirtildi. Erken gelişim basamaklarında gerilik ve davranış prob-

lemleri baştan beri olmasına rağmen 9 yaş sonrası saldırganlık şikâyetlerinin arttığı ve kendine zarar vermeye başladığı ve başvuru anında en büyük sorunun bu davranış sorunları ve saldırganlık olduğu öğrenildi. Göz temasının kısıtlı olduğu, yaşlıları ile oynamadığı, zaman zaman amaçsız stereotipik hareketlerinin ve takıntılarının olduğu kaydedildi.

Sistem sorgulamasında; yürüme yeteneğini geç kazandığı, ince beceri gerektiren işleri yapmadığı, kendi öz bakımını yapamadığı, konuşma bozukluğu olduğu, anlamlı kelime kullanımının olmadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında, C/S ile 2700 gr doğduğu, doğuma ait komplikasyon olmadığı, ancak bir yaşa kadar hipotonik ve beslenme sorunlarının olduğu öğrenildi. Protein reddi yoktu. Yoğun bakım yatış öyküsü yoktu.

Bilinen ek hastalığı olmayan hastamız, aralarında akrabalık olmayan bir ailede doğmuştu. Sağlıklı bir kız kardeşe sahipti. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi, Adana

² Doc. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., Ankara



Kaynaklar

1. Paciorkowski A.R, Seltzer L.E, and Neul J.L. Developmental Encephalopathies. In: Swaiman KF, Ashwall S, Ferriero DM, Schor NE, Finkel R, Gopman AL, et al, eds. Swaiman's Pediatric Neurology (Principles and Practice). 6 th ed. New York: Elsevier Inc., 2018. p. 242-48.
2. Desikan R.S, Barkovich A.J. Malformations of Cortical Development. *Ann Neurol* 2016; 80: 797-810.
3. Rad E, Tee AR. Neurofibromatosis type 1: Fundamental insights into cell signalling and cancer. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2016; 52: 39-46.
4. Dobyns W.B, Guerrini R, and Barkovich A.J. Overview of Human Brain Malformations. In: Swaiman KF, Ashwall S, Ferriero DM, Schor NE, Finkel R, Gopman AL, et al, eds. Swaiman's Pediatric Neurology (Principles and Practice). 6 th ed. New York: Elsevier Inc., 2018. p. 179-198.
5. Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain & Development* 2009; 31: 104-113.
6. Emma M, Wright M.B, Bronwyn Kerr B. RAS-MAPK pathway disorders: important causes of congenital heart disease, feeding diffi culties, developmental delay and short stature. *Arch Dis Child* 2010; 95: 724-730.
7. Wong LC, Singh S, Wang HP, Hsu CJ, Hu SC, Lee WT: FOXG1-Related Syndrome: From Clinical to Molecular Genetics and Pathogenic Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20: 4176-96.
8. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561-570.
9. Kale A, Shah K, Hallikerimath S. Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2008; 26: 11-13.
10. Cauwels RG, Martens LC. Self-mutilation behaviour in Lesch-Nyhan syndrome. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 573-575.
11. Fardi K, Topouzelis N, Kotsanos N. Lesch-Nyhan syndrome: a preventive approach to self-mutilation. *Int J Paediatr Dent* 2003; 13: 51-56.
12. 5. Nyhan WL. Inherited hyperuricemic disorders. *Contrib Nephrol* 2005; 147: 22-3
13. Mercimek-Mahmutoglu S, Salomons GS (2009) [updated 2015] Creatine deficiency syndromes. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K (eds) GeneReviews® [internet]. Seattle: University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/>. Accessed Nov 2016
14. Koç Uçar H, Altunbaşak Ş. Çocuklarda nörogelişimsel ensefalopati. Altunbaşak Ş, editör. Çocuklarda Ensefalopati. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-9.

Rabia TÜTÜNCÜ TOKER¹

OLGU

Beş aylık kız bebek, nöbet yakınması ile getirildi. Olgunun ilk kez nöbet geçirdiği, nöbetin ateşsiz dönemde 1-2 dakika kadar süren jeneralize tonik klonik vasıfta olduğu öğrenildi. Aralarında akrabalık (amca çocukları) olan 28 yaşındaki baba ile 26 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden miadında vajinal yol ile 2650 gram olarak doğan olgunun annesinin gebeliğinin takipli ve sorunsuz olduğu, anne karnında fetal hareketlerin normal olduğu öğrenildi. Olgunun yenidoğan döneminde hastanede yatış ve uzamış sarılık öyküsü yoktu. İlk üç ay anne sütü ile beslendiği, baş ve boyun kontrolünün başladığı, baş çevresi ölçümlerinin normal olduğu, obje takibinin başladığı, çevreye ilgili olduğu ancak üçüncü aydan sonra anne memesini almamaya, beslenmeyi reddetmeye başladığı, tekrarlayan, bir iki gün süren kusma ve ishal ataklarının olduğu, bu dönemlerde çevreye ilgisiz kaldığı, formül mama ile beslenmesinin desteklenildiği ve büyüme geriliği nedeniyle izleme alındığı öğrenildi.

Soygeçmişinde babanın erkek kardeşinin nöbet ve zihinsel yetersizlik nedeniyle izlendiği,

ancak bilinen tanısının olmadığı, babanın amcasının oğullarında farklı seviyelerde zihinsel yetersizliklerin olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 6 kg (SDS: -0,91, Persentil: 18,1)

Boy: 67 cm (SDS: 1,4, Persentil: 91,92)

Baş çevresi: 42 cm (SDS: 0,22, Persentil: 58,71)

Genel durumu orta, aktivitesi düşük, çevreye ilgisi yok

Ön fontanel 1x1 cm, arka fontanel kapalı, fontanel normal bombelikte, artmış pulsasyon yok.

Dismorfik bulgusu yok.

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok, pupiller izokorik, bilateral ışık refleksi mevcut, ptozis yok, göz dibi muayenesinde optik diskler doğal

Solunumu spontan, her iki akciğer solunuma eşit katılıyor, stridor yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm ve ek ses yok

Hepatosplenomegali yok

Dört ekstremitede spontan hareketi var, ekstremitelerde kontraksiyon ya da deformite yok,

¹ Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa



Kaybolan Beyaz Cevher (Vanishing White Matter) Hastalığı

Kaybolan beyaz cevher hastalığı; kalıtsal lökoensefalopatilerden biridir. Doğum öncesi yaşlardan ileri yaşlara kadar her yaştan bireyi etkiler, ancak en çok küçük çocuklarda görülür. Santral sinir sisteminin hipomiyelinizasyonlu çocukluk çağı ataksisi olarak da adlandırılmaktadır. Ökaryotik transkripsiyon başlatıcı faktör 2B (eIF2B)'in alt ünitelerini kodlayan beş genden herhangi birinde meydana gelen mutasyonlara bağlı ortaya çıkar. Patofizyolojisi net anlaşılmamıştır. Makroskopik olarak bakıldığında beyinin gri cevher yapıları normal; beyaz cevher grimsi ve kısmen jellatinimsi görünür, derin beyaz cevherde kistik dejenerasyon belirgindir. Geniş bir klinik spektrumu vardır; klinik ciddiyet başlangıç yaşı ile ters orantılıdır. Erken çocukluk döneminde öncesinde sağlıklı olduğu bilinen çocuklarda ateş, düşme, korku gibi fizyolojik stres sonrası ortaya hipotoni, ataksi hatta bazen komaya giden akut nörolojik bozulma ile kendini göstermektedir. Beslenme sorunları, kusma, kilo alamama gibi özgün olmayan bulgular ile başlayabilir. Bazen bu akut olaylar olmaksızın kazanılmış becerilerin kaybı ve ilerleyici seyir göstermektedir. Nöbetler eşlik edebilir. Uzamış apne atakları ve ciddi bulber işlev bozukluğu ile hastalar iki yıl içinde kaybedilebilir. Bazı durumlarda seyir daha yavaş olabilir ancak her zaman ilerleyici özellik gösterir. Optik atrofi gelişebilir. Beyinden sonra en sık etkilenen organ kız çocuklarda overlerdir. Diğer organlarda tutulum genellikle beklenmez. Serebral MRG'de hipomiyelinizasyon bulguları görülür, T2 kesitlerde hafif hiperintensite gözükürken T1 kesitlerde izointensite ya da hiperintensite gözlenir, serebral beyaz cevher kistik dejenerasyona uğrar ve yerini BOS alır. Serebral beyaz cevher, FLAIR görüntülerde BOS'u düşündürür şekilde gözükür, tüm serebral beyaz cevher kaybolurken ependimal astar ile korteks arasında sıvı dolu bir mesafe var gibi görünür. Serebellar beyaz cevher anormal olabilir, ancak kist içermez. Prognozu kötüdür.

Ateş, enfeksiyon gibi stres faktörlerinden uzak durulması ve genel destek tedavisi dışında özgün bir tedavi yöntemi yoktur. Hastalığa yol açan mutasyonun belirlenmesi açısından prenatal tanı ve genetik danışmanlık olanakları vardır.

Kaynaklar

1. van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf NI. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol.* 2019;18(10):962-972.
2. Brunetti S, Lumsden DE. Rett Syndrome as a movement and motor disorder - A narrative review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:29-37.
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441.
4. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):391-396.
5. Maletkovic J, Schiffmann R, Gorospe JR, et al. Genetic and clinical heterogeneity in eIF2B-related disorder. *J Child Neurol.* 2008;23(2):205-215.
6. van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(5):413-423.
7. Ashrafi MR, Tavasoli AR. Childhood leukodystrophies: A literature review of updates on new definitions, classification, diagnostic approach and management. *Brain Dev.* 2017;39(5):369-385.
8. Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction. *Brain Pathol.* 2018;28(3):408-421.
9. Bugiani M, Boor I, Powers JM, Scheper GC, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: a review. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(10):987-996.

Danışman: Coşkun YARAR¹

¹ Prof. Dr, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Eskişehir

Gülhan KARAKAYA MOLLA¹

OLGU

On bir yaş erkek hasta nöbet geçirme nedeniyle getirildi. Nöbetlerinin uykuda ve jeneralize vasıfta olduğu öğrenildi. Son 1 yılda beş kez nöbet geçirdiği ve valproik asit ve levetirasetam kullandığı ve en son nöbetinin 2 ay önce olduğu ifade edildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, term gebelik sonrası normal doğum ile 3300 gram ağırlığında doğduğu, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, 18 aylıkken yürümeye ve 4 yaşında konuşmaya başladığı, gelişim basamaklarının her zaman yaşıtlarına göre geri olduğu ve ilköğretim 6. sınıfa gittiği, okul başarısının orta düzeyde olduğu öğrenildi. Bilinen ek hastalığı olmayan olgumuzun, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı 30 yaşında baba ve 28 yaşında annenin çocuğu olduğu, diğer iki kardeşinin sağlıklı oldukları öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 43,5 kg (50-75p)

Boy: 147 cm (50-75p)

Baş Çevresi: 53 cm

Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere ve oryante
Dismorfik bulgu: Yok
Ciltte leke: Yok
Hepatosplenomegali: Yok
Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok
Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++
Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok
Pitozis: Yok
Fasiyal asimetri: Yok
Fasikülasyon: Yok
Tüm ekstremitelerde kas tonusu normal
Kas gücü: 4 ekstremitede tam
DTR normoaktif, TDR fleksör, klonus yok

İlk Değerlendirme

Olguyu özetleme

On bir yaşında, son bir yıldır iki antiepileptik ilaç ile kontrol edilebilen epilepsisi, gelişim basamaklarında hafif düzeyde geriliği olan olgunun muayenesinde, bilişsel fonksiyonlarının hafif geri, hareket fonksiyonlarının normal, olduğu görülmüştür. Diğer sistemik muayene bulguları normal olarak kaydedilmiştir.

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., Kocaeli



nükleusları) varlığı, atrofi varlığı, kortikal gelişim malformasyonu varlığı, metal birikimlerin varlığı tek tek ya da kombinasyonlar halinde karşımıza çıkabilir ve etiyoloji hakkında ipuçları verebilir.

Bu tür hastalarda elektroensefalografi ile zemin ritmi değerlendirmesi yapılarak beyin elektiriksel fonksiyonu hakkında bilgi edinilebilir ve gelişim anormallikleri ve beyin zedelenmesi yapan (iskemik, hipoksik, enfeksiyöz, enflamatuvar, endojen metabolik ya da ekzojen toksinler, ilaçlar) etkenler öngörülebilir. Epileptik aktivite saptanırsa, paterni, şiddetinin derecesi yararlı ipuçları sağlayabilir. Bazen ise anormal dalgalar (periyodik deşarjlar, trifazik dalga) olası etiyoloji hakkında bilgi verebilir.

Distoni, hareket bozukluğu, okulojirik krizlerin ön planda olduğu hastalarda temel görüntüleme ve elektrofizyolojik teknikler genellikle bulgu verememektedir. Bu tür hastalarda Beyin omurilik sıvısı örneğinde biopterin metabolizma ürünleri, nörotransmitter ölçümü, kandan fenilalanin düzeyi ve doğrudan ilgili enzim tayini ve genetik araştırmalarla tanıya gidilebilir.

Metiyonin Adenosiltransferaz I/III Eksikliği (MAT I/III)

MAT1A genindeki mutasyonların neden olduğu hipermetiyoninemi ile karakterize kalıtsal metabolik bozukluktur. Tamamen asemptomatikten beyin demiyelinizasyonu ile ilişkili nörolojik problemlere kadar değişen klinik belirtileri vardır. Büyük çoğunluğunun asemptomatik olması

hastalığın iyi huylu olduğunu düşündürmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olup genişletilmiş topuk kanı taraması yapılan merkezlerde tanı almaktadır. Plazmadaki metiyonin düzeyinin yüksek olması, homosistein veya S-adenosilmetioninde (SAM) belirgin bir artış olması MAT I/III eksikliğini düşündürür. Semptom gösteren hastaların beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) derin beyaz cevherde ve santral tegmental traktlarda yaygın T1 ve T2 uzaması, frontal beyaz cevherde tutulum görülebilir. Hastaların çoğunluğu asemptomatik olduğu için tedavi genellikle gerekmez. Ancak ciddi MAT I/III eksikliği olanlarda nörolojik problemler görülür ve metiyonin kısıtlama tedavisi önerilmektedir. Metionin kısıtlı diyet ile hipermetiyonineminin nörotoksik etkisi azaltılır ve hastaların nörolojik semptomları önlenmiş olur.

Kaynaklar

1. Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, Kubo T. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):253-6.
2. Kido J, Sawada T, Momosaki K, et al. Neonatal methionine adenosyltransferase I/III deficiency with abnormal signal intensity in the central tegmental tract. *Brain Dev.* 2019;41(4):382-388.
3. Bannick A, Chase S, Miner A, et.al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Long-term follow-up and treatment of 3 adult siblings. *Eur J Med Genet.* 2020;63(12):104076.
4. Hirabayashi K, Shiohara M, Yamada K, et.al. Neurologically normal development of a patient with severe methionine adenosyltransferase I/III deficiency after continuing dietary methionine restriction. *Gene.* 2013;530(1):104-8.

Danışman: Elif ACAR ARSLAN¹

Danışman: Özlem ÜNAL UZUN²

¹ Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Trabzon

² Doç. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., Kocaeli

OLGU

Elli dokuz yaşında miyokardiyal infarktüs nedeni ile kardiyoloji tarafından takip edilmekte olan kadın hastanın birden çok kez miyokardiyal infarktüs öyküsü olduğu, uzun süredir devam eden eklem, kol ve bacak ağrıları olduğu öğrenildi. Ağrıları nedeniyle çok kez başvurusu olduğu ve çeşitli ağrı kesiciler kullandığı ancak ağrılarında gerileme olmaması üzerine psikolojik nedeni olabileceği düşünülerek antipsikotik ilaçlar verildiği belirtildi. Kardiyoloji tarafından metoprolol, asetilsalisilik asit ve rivraoksaban verilen ve halen bu ilaçları kullanmakta olan hastanın aralıklarla olan baş ağrısı, baş dönmesi, görmede geçici bulanıklaşma ve yürümede zorlanma şikâyetleri olduğu, nöroloji ve romatoloji bölümlerinde araştırıldığı ancak henüz bir kesin tanıya ulaşamadığı ifade edildi.

Hastanın özgeçmişinde prenatal ve natal öyküsünde özellik olmadığı, doğuma ait bilinen bir istenmeyen durum yaşanmadığı, süt çocukluğu döneminde ciddi bir hastalık geçirmediği, hastanın yataş öyküsü olmadığı öğrenildi. Okula hiç

gitmediği ve okuma yazma bilmediği belirtildi.

Hastamızın anne babası arasında akrabalık yoktu. Altı kardeş (2 kız 4 erkek) sağlıklı idi.

Hastamız evliydi ve 2 oğlu (32 ve 33 yaşında) vardı. Her iki çocuğunda yaygın vücut ağrısı ve baş ağrısı gibi benzer şikâyetler mevcuttu. Birinci çocuğun eklem ağrısı şikâyeti nedeni ile çok kez hastaneye başvurusu olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 75 kg

Boy: 165 cm

Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere, oryantasyon mevcut.

Dismorfik bulgu: yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /IDIR:+++ /+++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Ptozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Kas gücü: 5/5 normal

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Bursa



Klinik ön tanıları şu şekilde belirlenmiştir

Romatizmal hastalıklar
Vaskülitler
Hiperlipidemi
Diyabetes mellitus
Hipertansiyon
Trombofili
Metabolik depo hastalıkları (Danon hastalığı, Pompe hastalığı, Hurler sendromu, Fabry hastalığı),
Fibromiyalji

Alfa-Galaktozidaz Enzim düzeyi: 2.11 (N>1.37)

Genetik analiz: GLA(NM_000169) geninde hemizigot c.547G>A(p.G183S) mutasyonu

Tanı: Fabry Hastalığı

Hastanın tüm kardeşlerine Fabry enzim ve genetik analiz yapıldı. Hastalık ile ilgili bulguya rastlanmadı. Oğullarından birinde yapılan testlerle Fabry hastalığı tanısına ulaşıldı. Proteinürisi saptandı. Halsizlik yorgunluk, akroparestezi şikâyetleri mevcuttu.

Fabry hastalığı

Anderson-Fabry: X e bağlı doğuştan kalıtım ile gelen lizozomal hidrolaz alfa-Galaktozidaz Adaki (alfa-Gal A) eksiklik veya kusur nedeni ile oluşan lizozomal depo bozukluğudur.

Değerlendirme, özellikle tanıyı düşündüren klinik özelliklerden en az birine sahip erkeklerde veya kadınlarda yapılmalıdır. Bunlar; ekstremitelerde ağrı atakları, kasta fasikülasyon, kutanöz vasküler lezyonlar, hipohidroz ve anhidroz, karakteristik kornea ve lentiküler opasiteler, genç yetişkinlikte etiyolojisi bilinmeyen karın ağrısı, bulantı, ishal varlığı, etiyolojisi bilinmeyen sol ventrikül hipertrofisi, anjina, göğüs ağrısı, elekt-

rokardiyografik değişiklikler, hipertansiyon, miyokardiyal enfarktüs, konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler, nedeni bilinmeyen serebral infarkt, etiyolojisi bilinmeyen proteinüri, insidental saptanan renal sinüs kistidir. Korneanın tutulum derecesi erkeklerde ve kadınlarda yaklaşık olarak aynı seyretmektedir. Yuvarlak korneal opasiteler (kornea vertisillata), dar ve arka lineer lentiküler katarakt dalgalı parmak uçları ve konjonktival ve retina damarlarının genişlemesi ve kıvrılması sıklıktır. Kornea ve mercek opasiteleri görme keskinliğini bozmaz. Santral retina arter tıkanıklığı akut körlüğe neden olabilir. Kornea vertisillata Fabry hastalığına ek olarak antimalaryal ilaç atabrin ve antiaritmik ilaç olan amiodarona bağlı gelişebilmektedir.

Fabry hastalığının teşhisi tipik olarak biyokimyasal ve moleküler genetik testlerin bir kombinasyonu veya aile öyküsü ile konulur, ancak böbrek veya kalp biyopsilerindeki tesadüfi bulgular tanıya ulaşılabilir. Alfa-Galaktozidaz A aktivitesi için enzimatik test yapılabilir. Genetik test - Alfa-Gal A (Galaktozidaz alfa [GLA]) geninin mutasyon analizi Fabry hastalığının teşhisini doğrulamak için altın standart testtir.

Kaynaklar

1. Ahsan N. Fabry Disease. Medscape. 2018
2. Cintia L. Marchesoni, MD, Norma Roa. Misdiagnosis in Fabry Disease, The journal of pediatrics. (2010)
3. Boötcher T. Arndt Rolfs A. Fabry Disease – Underestimated in the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis? Plusone. 2013.
4. Lidove O, Zeller V. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. ScienceDirect. 2015.

Danışman: Sevil DORUM¹

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD., Bursa

OLGU

Üç aylık erkek çocuk, ishal, kusma, beslenmede azalma nedeniyle getirildi. Hipoglisemi ve metabolik asidozu olduğu belirtilen olgu çocuk yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken görüldü.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 40. gestasyonel haftada spontan vajinal yol ile 3300 gram ağırlığında doğduğu, ilk gününde beslenememe nedeniyle ölçülen kan şekerinin düşük ve kan gazı incelemesinde metabolik asidozunun saptandığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki izleminde, kan şekeri takibinin ve metabolik hastalıklara yönelik yapılan testlerinin normal, genel durumu ve beslenmesinin iyi olması üzerine poliklinik kontrolüne çağrılarak taburcu edildiği belirtildi.

Eşyle aralarında akrabalık bulunan annenin 3. gebeliğinden 3. yaşayan çocuğu olduğu, diğer iki kardeşinin sağlıklı oldukları öğrenildi.

Fizik Muayene

Boy: 57 cm (SDS : -1,6; Persentil: 5,5)

Ağırlık: 5,46 kg (SDS : -0,724; Persentil: 23,5)

Baş Çevresi: 40 cm (SDS : -0,767; Persentil: 22,2)

Kalp tepe atımı:194 /dakika, SPO2: %92, Solunum sayısı: 38/dakika

Genel durumu kötü, letarjik ve ağır dehidrate görünümde

Pupiller izokorik, ışık refleksleri: ++/++

Solunum sesleri eşit alınıyor,

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Barsak sesleri aktif, karaciğer 4 cm ele geliyor

Dört ekstremitede spontan hareketi var.

DTR normoaktif,

Dismorfik bulgu: Sol ayak 1. falanksta tırnak aplazisi dışında özellik yok

¹ Uzm. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD.



nil, yetişkin formu şeklinde başlangıç yaşına, organ tutulumunun derecesine göre isimlendirilir (11). Klasik çocukluk formunda hipotoni, hipertrofik kardiyomiyopati görülür (12). Çocuk formları şu özelliklere sahiptir, iskelet kası disfonksiyonu, solunum problemleri vardır nadiren kalp tutulumu görülür. Erkek çocuklarda Duchenne musküler distrofiyi taklit edebilir. Yetişkin formu 3. veya 4. dekatta gelişir gövde ve proksimal uzuv kaslarını etkiler kalıtsal limb girdle distrofilerini taklit eder (13).

Kaynaklar

1. Gierke EV. Hepato-nephro-megalia-glycogenica (Glykogen speiche rkrankheit der LeberundNieren). Beitr Pathol Anat 1929;82:497-513.
2. Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. J Biol Chem 1952;199:661-667
3. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics Priya S. Kishnani, MD1, Stephanie L. Austin, MS, MA1, Jose E. Abdenur, MD2, Pamela Arn, MD3, Deeksha S. Bali, PhD1, Anne Boney, MED, RD1, Wendy K. Chung, MD, PhD4, Aditi I. Dagli, MD5, David Dale, MD6, Dwight Koeberl, MD, PhD1, Michael J. Somers, MD7, Stephanie Burns Wechsler, MD1, David A. Weinstein, MD, MMSc5, Joseph I. Wolfsdorf, MB, BCh7 and Michael S. Watson, MS, PhD8 American College of Medical Genetics and Genomics ACMG Standards and Guidelines; advance online publication 6 November 2014. doi:10.1038/gim.2014.128
4. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP; European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on GlycogenSt
5. Kishnani PS. Glycogen storage diseases. In: Ekvall SW, Ekvall VK (eds). Pediatric Nutrition in Chronic Diseases and Developmental Disorders: Prevention, Assessment, and Treatment, 2nd edn. Oxford University Press: New York, 2005: 350-355.
6. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. J Am Diet Assoc 1993;93:1423-1430.
7. Kishnani PS, Chuang TP, Bali D, et al. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenoma associated with type Ia glycogen storage disease. Hum Mol Genet 2009;18:4781-4790.
8. Chen, YJ, Chen, PJ, Lee, MC, Yeh, SH, Hsu, MT, Lin, CH. Chromosomal analysis of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia by comparat
9. Inborn metabolic diseases Diagnosis and Treatment 6. Edith Jean-Marie Saudubray Matthias R. Baumgartner John Walter Eds , The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders 121-135
10. Froissart R, Piraud M, Boudjemline A, et al. (2011) Glucose-6-phosphatase deficiency. Orphanet J Rare Dis 6:27
11. Van der Ploeg AT, Reuser AJ (2008) Pompe's disease. Lancet 372:1342-1353
12. Van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP et al. (2003) The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics 112:
13. Makos MM, McComb RD, Hart MN, Bennett DR. Alpha glucosidase deficiency and basilar artery aneurysm: report of a sibship. Ann Neurol 1987; 22:629-633
14. Yurdakök Pediatri Kalıtsal metabolizma Hastalıkları Kısım 9 Bölüm 10 Karbonhidrat metabolizma bozuklukları 2018;10-161

Yaşar CESUR¹

¹ Prof. Dr., Bezm-İ Âlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD.

OLGU-A

On sekiz aylık erkek çocuk, yürümede gecikme nedeniyle getirildi. Destekli oturabildiği, yattığı yerden kendi başına dönebildiği ancak desteksiz oturamadığı, emekleyemediği ve yürüyemediği öğrenildi.

Sistem sorgulamasında göz teması kurduğu ve objeleri takip edebildiği, çiğneme fonksiyonunun iyi gelişmediği, sıvı ve yarı katı gıdaları çiğneme-den yutabildiği ve anlamlı kelimesinin olmadığı belirtildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, term gebelik sonrası 3000 gram ağırlığında sezaryen ile doğduğu, doğumda istenmeyen durum olmadığı, 2 hafta boyunca emmeme nedeniyle küvöz bakım öyküsünün olduğu belirtildi. On aylıkken destekli oturmaya başladı ve henüz desteksiz oturamadığı, el ve ayaklarında polidaktilisinin olması nedeniyle 4 aylıkken opere edildiği ve 6 aylıkken bir kez basit febril konvülsiyon öyküsünün bulunduğu kaydedildi.

Hastanın annesinin 27 yaşında ve sağlıklı, babasının 31 yaşında ve sağlıklı olduğu ve kuzen oldukları (hala-dayı çocuğu), annenin diğer iki gebeliğinin abortusla sonuçlandığı, olgunun yaşayan kardeşinin olmadığı ve ailede bilinen herhangi bir nörolojik hastalık olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 9200 gr (3-10 p)

Boy: 77 cm (3-10 p)

Baş Çevresi: 46,5 cm (10 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, göz teması kuruyor, çevreyle ilgili

Dismorfik bulgu: Alın belirgin, düşük kulak mevcut
Pupiller izokorik DIR/IDIR:++/++ , sağda korneal bulanıklık mevcut (travmaya sekonder)

Göz hareketleri: okülomotor apraksi mevcut, strabismus yok, pitozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon yok

Kas gücü: 4 ekstremitte spontan hareketli. Objeye uzanıyor ve kavıyor.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., Ankara



Kaynaklar

1. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al. Swaiman's Pediatric Neurology E-Book: Principles and Practice: Elsevier Health Sciences; 2017.
2. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome. 2003 Jul 9 [Updated 2017 Jun 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
3. Shaik L, Ravalani A, Nelekar S, et al. (August 13, 2020) Joubert Syndrome: A Molar Tooth Sign in Disguise. *Cureus* 12(8): e9718. doi:10.7759/cureus.9718
4. Gleeson JG, Keeler LC, Parisi MA et al. Molar tooth sign of the midbrain- hindbrain junction occurrence in multiple distinct syndromes. *Am J Med Genet A* 2004;125:125-134

Danışman: Bülent ÜNAY¹

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

Zeynep Beyza KUŞKU¹

OLGU

İki buçuk yaşında kız çocuk, yürümede dengesizlik, yavaş yürüme ve sık düşme şikâyetleri ile getirildi. Oturduğu yerden destek alarak kalkabildiği, bağımsız olarak küçük adımlarla yürüyebildiği, çabuk yorulduğu ve merdiven çıkarken zorlandığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; görme, işitme, çiğneme ve yutma işlevlerinde, konuşma ve anlamasında sorun olmadığı ve nöbet geçirme öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında gebelik sonrası, vajinal yol ile 3500 gram ağırlığında doğduğu, doğuma ait istenmeyen bir durum olmadığı, dokuz aylıkken desteksiz oturabildiği, 1,5 yaşında yürümeye başladığı, gelişim basamaklarının her zaman yaşitlarına göre geri olduğu öğrenildi. Bilinen ek hastalığı olmayan olgunun, aralarında 2. derece akrabalık bulunan sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğu olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 13 kg (3-10p)

Boy: 95 cm (3-10p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, göz teması mevcut, çevreyle ilgili, komutlara uyuyor

Dismorfik bulgu: yok, Ciltte leke yok, Hepatosplenomegali: yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /IDIR:+++ Göz hareketleri her yöne serbest, Pitozis yok

Fasiyal asimetri yok, Fasikülasyon: yok

Kas gücü: 4 ekstremitte spontan hareketi var, hi-poaktif

Bilateral alt ekstremitte distalinde tonus artışı mevcut, DTR'ler normoaktif

Yavaş dengesiz küçük adımlar ile yürüyor

¹ Uzm. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Karasu Devlet Hastanesi, Sakarya

Yetişkin başlangıçlı (yaş> 16) tipinde ise entelektüel ve davranışsal değişiklikler, yavaş ilerleyen motor işlev bozukluğu saptanır.

Beyin MRG'de ilk bulgu genellikle korpus kallozumda ortaya çıkar. Periventriküler alanda daha belirgin diffüz tutulum görülür. İlerleyen vakalarda beyin sapında piramidal trakt tutulumu eklenir. Serebellar beyaz cevher tutulumu görülebilir. Bu radyolojik bulguların tümünün görüldüğü hastalarda erken başlangıçlı Krabbe ile radyolojik ayırım zor olabilir.

Semptomatik tedavi, fizyoterapi, Hematopoetik Kök Hücre Nakli tedavi seçenekleri arasındadır. Genetik tedavi uygulamaları denenmekte ve uygulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
2. M.S. van der Knaap, J.Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition. 2005
3. Rosenberg JB, Kaminsky SM, Aubourg P, Crystal RG, Sondhi D. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. J Neurosci Res. 2016 Nov;94(11):1169-79.

Danışman: Cengiz HAVALI¹

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa

OLGU-A

İki yaşında erkek çocuk, yürüyememe ve konuşamama yakınmalarıyla getirildi. Doğduğundan itibaren gevşek bir bebek olduğu ve bu durumun ilerleyen aylarda daha belirgin hale geldiği ifade edilen olgunun başını hiç tutamadığı, oturamadığı, yürüyemediği ve konuşamadığı, öğrenildi.

Yaşamının ilk aylarında beslenmesinin iyi olduğu, 3. aydan sonra emerken zorlandığı, kilo alımının yavaşladığı ifade edildi. Bir yaş civarında kaşıkla az da olsa ek gıdaları alabildiği, son zamanlarda sadece biberonla formüle mama ile beslenebildiği ve beslenmesinin 30 dakikadan uzun sürdüğü öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal dönemde 2. trimesterde annede alt ekstremitelerde derin ven trombozu ve sonrasında subkutan enoksaparin sodyum kullanımı öyküsü dışında özellik yoktu. Yirmi sekiz yaşında annenin birinci gebeliğinden birinci yaşayan çocuk olarak 39 haftalık, elektif sezaryen ile 3350 gram

ağırlığında doğduğu, doğumunda sorun olmadığı, küvöz bakımı almadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu ve babanın ilk evliliğinden olan 5 yaşındaki kızı sağlıklıydı. Ailede benzer hastalık öyküsü olan birey yoktu.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 9,8 kg (<3 p)

Boy: 81,5 cm (<3-10 p)

Baş Çevresi: 47 cm (3-10 p)

Dismorfik bulgu: Büyük kulaklar, geniş alın mevcut.

Genel durumu iyi, bilinç açık, göz teması çevreyle ilgisi yok.

Pupiller izokorik, DIR/IDIR: ++/++

Obje takibi yok,

Bilateral strabismus +

Horizontal Nistagmusu mevcut

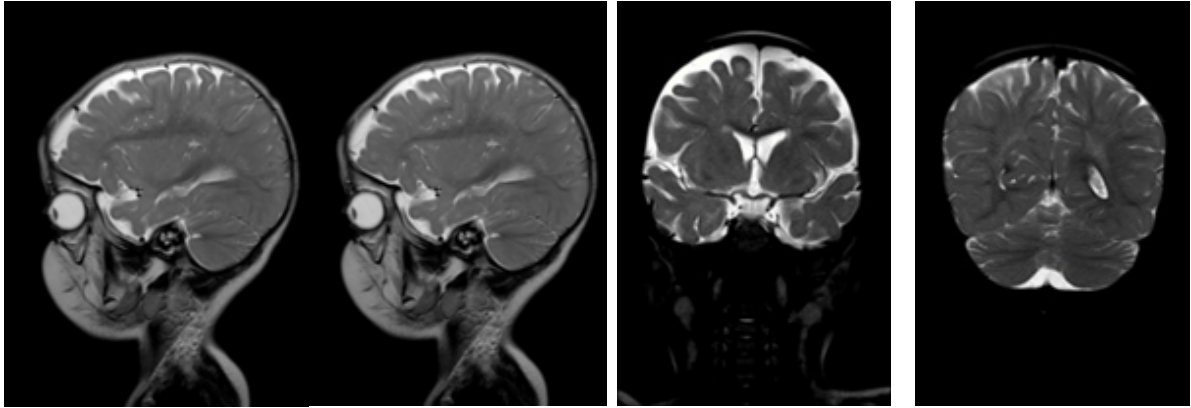
Pitozis: Yok

¹ Uzm. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD. Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa.

hipotoni, bilişsel gerilik, spastisite ve ekstrapiramidal bulgularla karakterize, sadece erkek bireylerin etkilendiği, X-linked bir hastalıktır. Allan-Herndon-Dudley sendromu olarak da bilinir. 1944 yılında, 6 jenerasyondan 23 erkek bireyde ağır psikomotor gerilik tespit edilen bir ailede tanımlanmıştır.

T3 yüksek, T4 normal veya hafif düşük, TSH normal veya hafif yüksektir. Tiroid hormonu T3 ve T4 şeklinde iki formda bulunur. Her iki formu tiroid bezinde foliküler hücreler tarafından üreti-

li ve sekrete edilir. Hedef hücrede T3'ün nükleer tiroid hormon reseptörüne bağlanmasıyla tiroid hormon etkisi ortaya çıkar. Bu yüzden tiroid hormonunun biyolojik etkisi hücredeki T3 düzeyi ile ilişkilidir. MCT8 proteini selektif olarak nöronlarda eksprese olduğu için santral sinir sistemi düşük tiroid etkisi altında olduğu halde diğer dokularda tiroidin etkisi normal devam etmektedir. Bu nedenle periferik hipotiroidi bulguları görülmez. Konjenital hipotoni ve mental retardasyon her hastada mutlaka saptanır. Mikrosefali, uzun



Şekil 2: Beyin MRG incelemesi

yüz, bitemporal daralma, büyük kulaklar, pektus ekskavatus gibi dismorfik bulgular görülebileceği gibi dizartrik konuşma, konuşamama, kas atrofi-si, astenik görünüm, kilo alamama, hiperrefleksi, spastik paraparezi, distonik/atetoid hareketler, rijidite, eklem kontraktürleri hastalığa eşlik edebilir. Hastaların %25'inde nöbet görülür. Beyin MRG'de atrofi bulguları ve gecikmiş miyelinizasyon izlenir. MCT8 eksikliği nadir bir hastalık olmakla beraber konjenital hipotiroidi ve bilişsel gerilik ile gelen her erkek olgunun sT4 ve TSH düzeylerine ek olarak sT3 düzeyinin incelenmesi önerilebilir.

Kaynaklar

1. Graeme A.M. Nimmo and Ronald D. Cohn, The Floppy Infant in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 2351-2364.
2. Friesema, Edith C H et al. "Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation." Lancet (London, England) vol. 364,9443 (2004): 1435-7. doi:10.1016/S0140-6736(04)17226-7
3. Bialer, M G et al. "Allan-Herndon-Dudley syndrome: clinical and linkage studies on a second family." American journal of medical genetics vol. 43,1-2 (1992): 491-7. doi:10.1002/ajmg.1320430173

Danışman: Bülent ÜNAY¹

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

Beyza Belde DOĞAN¹

OLGU

On dört aylık erkek çocuk, 10 aylık olduğundan itibaren fark edilen ve giderek artan karın şişliği şikâyetiyle getirildi. Altı aylık iken başlayan ve yaklaşık 4 ay devam eden ishali olduğu ve 1 yaşında iken splenomegali saptandığı ve yönlendirildiği öğrenildi. İshalin 6 aylıktan 10 aylık olduğu arasındaki dönemde sürekli olduğu ve kusma eşlik etmediği, bu nedenle hastanede yatırılarak bir süre tetkik edildiği, ancak bir tanıya varılamadığı ve herhangi bir ilaç başlanmadığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; Görme işlevlerinde sorun fark edilmediği, kişi ve nesnelere takibinin normal olduğu, işitme taraması olarak yapılan oto akustik emisyon testinde sorun saptanmadığı, seslere tepki ve yöneliminin normal olduğu, anne sütü ve ek gıda ile normal beslenebildiği, nöbet geçirmediği, ensefalopati atağının olmadığı belirtildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında, 3500

gram ağırlığında, spontan olarak vajinal yolla evde doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı öğrenildi. Yenidoğan döneminde sarılığının 7 gün sürdüğü ve fototerapi gerekmediği, motor gelişiminin yaşına uygun olduğu, başını 1 aylıkken dik tutmaya başladığı, destekli oturmaya 4 aylıkken, desteksiz oturmaya 6 aylıkken, bağımsız yürümeye 13 aylıkken ve anlamlı tek kelimelerle konuşmaya 13 aylıkken başladığı belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 10 kg (SDS: -0,53, Persentil: 29,81)

Boy: 78 cm (SDS: -0,35, Persentil: 36,32)

Baş Çevresi: 47 cm (SDS: -0,39, Persentil: 34,83)

VKİ: 16,44 kg/m² (SDS: -0,41, Persentil: 34,09)

Genel durumu iyi, bilinç açık, göz teması, çevreyle ilgisi ve gülümsemesi yaşına uygun.

Dismorfik bulgu: Yok

Ciltte leke: Yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., Mersin



da, SMPD1 gen analizi yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Henüz spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Organ nakli denenmiştir, ancak sınırlı bir başarı elde edilmiştir. Genel olarak destek tedavisi uygulanmaktadır. Enzim replasman tedavileri ve gen terapileri deneme aşamasındadır ve gelecekte tedavinin temel dayanağı haline gelebilir.

Kaynaklar

1. Hamza Bajwa; Waqas Azhar. Niemann-Pick Disease, StatPearls Publishing [Internet]; 2021 Jan-. PMID: 32310589
2. Gregory M. Pastores. Lysosomal Storage Disorders Principles and Practice. 2010

OLGU

Otuz iki aylık erkek çocuk, uykuya meyil, bilinç bulanıklığı, yürümede dengesizlik şikâyetleriyle getirildi. Birkaç gündür olan huzursuzluk, sürekli ağlama, halsizlik, yürümede dengesizlik, konuşmasında bozulma şikâyetleri ile götürüldüğü dış merkezde soğuk algınlığı denilerek reçete verildiği, bu sürede ateşinin hiç olmadığı ifade edildi. Bilinç bozukluğu olması nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan olgunun karaciğer enzimleri, protrombin zamanı, INR ve amonyak düzeylerinin yüksek saptandığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; Görme işlevlerinde sorun fark edilmediği, kişi ve nesnelere takibinin normal olduğu, işitme taraması olarak yapılan oto akustik emisyon testinde sorun saptanmadığı, seslere tepki ve yöneliminin normal olduğu, ek gıda ile normal beslenebildiği, nöbet geçirmediği, belirtildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, term gebelik

sonrası, 3775 gram ağırlığında spontan olarak vajinal yol ile doğduğu, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, bir yaşında yürümeye başladığı, bir yaşında iken tek kelimeleri söylemeye başladığı fakat konuşmasının yaşitlarına göre geri olduğu öğrenildi. Bilinen ek hastalığı olmayan olgunun, aralarında 2. derece akrabalık bulunan sağlıklı 21 yaşında anne ve 31 yaşında babanın 2. çocuğu olduğu, diğer 1 kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi. On dört aylıkken başvuru anındakine benzer fakat daha hafif ve kısa süren benzer şikâyetleri olduğu belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 11,4 kg (SDS : -0,383; Persentil: 35,1)

Boy: 79,5 cm (SDS : -1,027; Persentil: 15,2)

Baş Çevresi: : 48,5 cm (SDS: 0,422; Persentil: 66,3)

Dismorfik bulgu: yok

Genel durumu iyi, bilinç konfüze

¹ Uzm. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., İstanbul



OTC Eksikliği

OTC (ornithine transcarbamylase) üre siklusunun mitokondride gerçekleşen, Karbamoil fosfat ve ornitinin sitrülline dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Diğer otozomal resesif geçişli Üre Siklusu defektlerinin aksine X'e bağlı resesif geçen bir bozukluktur. X'e bağlı geçiş nedeniyle defekt erkek çocuklarda daha çok görülürken kadınlarda X'lerden birinin inaktivasyonu durumunda heterozigot hastalık kliniği gelişebilir. Hastalığın tanısı aile öyküsü, klinik ve laboratuvar testleriyle konur. Hastalık akut karaciğer disfonksiyonu, hatta akut ve/veya kronik karaciğer yetmezliği tablosuyla ortaya çıkabilir. Klinik tablo sıklıkla hepatik ensefalopati şeklinde, nadiren inme benzeri epizodlarla ortaya çıkar. Erkek OTC hastaları daha çok neonatal dönemde ortaya çıkarken (%60), kızlarda bu oranların daha düşük (%7) olduğu belirtilmektedir. Ailede açıklanamayan yenidoğan ölümleri, nörolojik bozukluklar ve proteinden kaçınma tanıda önemli ipuçlarıdır. Hiperamonyemi, düşük veya normal serum üre düzeyi, yüksek glutamine ve alanin düzeyleri ve solunumsal alkalozdan oluşan üre siklus defektlerinin genel belirti ve bulgularına ilave olarak, düşük plazma sitrüllin ve yüksek idrar orotik asit atılımı ayırt edici önemli özellikleridir.

Neonatal başlangıçlı OTC eksikliğinde hiperamonyemi komasının ciddi beyin hasarı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hasara yol açan mekanizmalar arasında glutamin (Gln) ile indüklenen serebral ödem, mitokondriyal enerji yetersizliği ve nörotransmitterlerdeki değişiklikler bulunur. Neonatal başlangıçlı OTCD'de nöropatoloji, kortikal atrofi, ventrikülomegali, hipomiyelinasyon veya miyelinasyon gecikmesi ve beyaz cevherdeki kistik değişiklikler ile kendini gösterir. Geç başlayan OTC eksikliğinde geri dönüşümlü beyaz cevher lezyonları görülür.

Tipik klinik ve biyokimyasal laboratuvar bulgularına ek olarak tanıyı destekleyen radyolojik bulguların varlığında yapılacak genetik analizlerle nihai tanı konulabilir.

Kaynaklar

1. Neuroradiology Inga Harting and Nicole I. Wolf Inherited Metabolic Diseases Second Edition
2. Van Karnebeek C, Haberle J (2015) Carbonic Anhydrase VA Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. (eds) GeneReviews. Seattle, Washington, University of Washington] (7 Bölüm 26). Inborn Metabolic Diseases 6th edition
3. Linda De Meirleir, Nenad Blau • Marinus Duran K. Michael Gibson • Carlo Dionisi-Vici Editors, Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases
4. M.S. van der Knaap, C. Jakobs, J. Valk, Magnetic resonance imaging in lactic acidosis, J. Inherit. Metab. Dis. 19 (1996) 535–547.
5. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2014; 113:127.
6. Braissant O. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2010; 100 Suppl 1:S3.
7. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.1909.
8. Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. N Engl J Med 1996; 335:855.
9. Gardeitchik T, Humphrey M, Nation J, Boneh A. Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders. J Pediatr 2012; 161:328.
10. Waisbren SE, Stefanatos AK, Kok TMY, Ozturk-Hismi B. Neuropsychological attributes of urea cycle disorders: A systematic review of the literature. J Inherit Metab Dis 2019; 42:1176.
11. Serrano M, Martins C, Pérez-Dueñas B, et al. Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. J Child Neurol 2010; 25:352.
12. Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. Neurology 2001; 57:911.
13. Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. Mol Genet Metab 2012; 106:12.

Danışman: Yaşar CESUR¹

¹ Prof. Dr., Bezm-İ Âlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD.

OLGU

Yirmi aylık kız çocuk, 5 aylıktan itibaren epilepsi tanısıyla takip edilirken nöbet sıklığında artma nedeni ile getirildi. Nöbetlerinin 5 aylıkken başladığı, günde 1 defa 20 dakika süren, ağızda sağa kayma, kollarda tonik kasılma vasfında nöbet geçirdiği, 3 ay önce başlanan fenobarbital ve levitirasetaminin aile tarafında kesildiği ve daha önceki döneme göre nöbetlerinin sıklığının arttığı öğrenildi. Başvurusunda nöbetlerin başlamasından sonra baş kontrolünü zamanla yitirdiği, destekli ve desteksiz oturamadığı ve bir ay öncesine kadar annesine gülümsediği, takip ettiği ve seslere tepki verdiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; takipsiz bir gebelik sonunda, zamanında, spontan vajinal yol ile 3000 gram ağırlığında doğduğu, doğum esnasında sorun olmadığı öğrenildi. Postnatal dönemde 2. ayda başını tutabilmeye başladığı 5. ayda nöbetlerin başlamasından sonra gerilediği belirtildi. Aralarında 2. derece akrabalık bulunan sağlıklı 26 yaşında baba ve 19 yaşında annenin 2. gebeliğinden yaşayan ikinci çocuğu olduğu, 1. ge-

beliğinden doğan 4 yaşında sağlıklı kız çocukları olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 8,5 kg (3 P)

Baş Çevresi: 48 cm (75 P)

Genel durumu orta, göz teması, ışık ve obje takibi yok

Dismorfik bulgu: yok

Pupiller izokorik

Direk ve indirekt ışık refleksi:++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Ptozis yok, nistagmus yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Kas gücü: 4 ekstremitede spontan hareketi var.

Tonus: Aksiyel hipotonisi ve ekstremitelerde distallerinde tonus artışı mevcut

Baş traksiyonda geri kalıyor, destekli oturma yok

DTR canlı klonus yok babinski işareti -/-

Hepatomegali: yok

Splenomegali: yok

Ciltte leke yok

¹ Uzm. Dr., Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Samsun



Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
2. Matsuzawa F, Aikawa S, Sakuraba H, et al. Structural basis of the GM2 gangliosidosis B variant. *J Hum Genet* 2003;48:582.
3. M.S. van der Knaap, J.Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition. 2005
4. Grosso S, Farnetani MA, Berardi R, et al. GM2 gangliosidosis variant B1 neuroradiological findings. *J Neurol* 2003;250(1):17.
5. Tutor JC. Biochemical characterization of the GM2 gangliosidosis B1 variant. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:777.
6. Zhang B, Dearing L, Amos J. DNA-based carrier screening in the Ashkenazi Jewish population. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004;4:377.

Danışman: Ebru ARHAN¹

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD. Ankara

Serkan KIRIK¹

OLGU

Beş yaş dokuz aylık erkek çocuk, yürümede bozukluk, son 1 yıldır yürürken sık düşme nedeniyle getirildi. Son bir yılda giderek belirginleşen ağız ve çene bölgesinde kasılmalarının olduğu ve konuşmada bozulma olduğu, kelimelerinin anlaşılmadığı belirtildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edebildiği fakat geceleri görmesinde sorun yaşadığı, sese yöneldiği, katı ve sıvı besinlerle beslenebildiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 40 haftalık gebelik sonrası, spontan vajinal yol ile doğduğu, doğum ağırlığının bilinmediği, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, 2 yaşında yürümeye ve 3 yaşında konuşmaya başladığı, gelişim basamaklarının her zaman yaşitlarına göre geri olduğu ve cümle kuramadığı öğrenildi.

Aralarında akrabalık bulunan sağlıklı 32 yaşında baba ve 30 yaşında annenin çocuğu olduğu, ailede etkilenmiş benzer birey olmadığı, diğer 2 kardeşinin sağlıklı oldukları öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 15 kg (<3 p)

Boy: 103 cm (<3 p)

Baş Çevresi:

Dismorfik bulgu: yok

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu normal, oryantasyonu normal

Pupiller izokorik dır /ıdır:+++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Pitosis yok

Fasyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Kas gücü: 4 ekstremitede spontan hareketi var. Obj

¹ Doç. Dr., Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Elazığ



talığın başlangıcı, hastaların neredeyse % 90'ında altı yaşından önce meydana gelir. Tipik olarak yürüme güclüğü vardır. Piramidal özellikler (spasite, hiperrefleksi ve Babinski yanıtı) ve sıklıkla orolingual-mandibüler tutulum ile ekstrapiramidal özellikler (belirgin distoni) vardır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bilişsel gerileme ve davranış değişikliklerine sıkça karşılaşılır. Parkinsonizm, kore ve nöropsikiyatrik özellikler gibi diğer ekstrapiramidal özellikler görülebilir. Okülomotor anormallikler yaygındır. Hastaların yaklaşık % 70'inde retinopati söz konusudur.

T2 ağırlıklı MR görüntülerde globus pallidus ve substantia nigra'nın zona retikularisinde hipointensite ve anterior mediyal globus pallidusda demir birikimine ikincil T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintensite gözlenir. Bu görünüme klasikleşen ifadeyle ``Kaplan gözü'' işareti denmektedir ve klinik ile örtüşen görüntüleme bulgularının varlığında genetik incelemelerle tanı koymak mümkündür.

Kaynaklar

1. Klein C, Lohmann K, Marras C, et al. Hereditary Dystonia Overview. 2003 Oct 28 [Updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Table 4. [Complex Dystonias: Inherited Neurodegenerative/Metabolic Disorders].
2. Amaral LLE, Gaddikeri S, Chapman PR, et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation: clinicoradiological approach to diagnosis. *J Neuroimaging* 2015; 25(4): 539-51.
3. Bokhari MR, Zulfiqar H, Bokhari SRA. Hallervorden Spatz Disease. 2020 Sep 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28613462.
4. Marshall RD, Collins A, Escobar ML, Jinnah HA, Klopstock T, Kruer MC, et al. Diagnostic and clinical experience of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jul 12;14(1):174.
5. Asim K. Bag, Aparna Singhal, Lázaro Luís Faria do Amaral. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) in *Advanced Neuroradiology Cases: Challenge Your Knowledge*. L. Amaral, A. Bag, F. Gonçalves, & P. Hanagandi, Editor. Cambridge: Cambridge University Press. 2016. 10-14.

Ayşe Nur COŞKUN¹

OLGU-A

Altı yaşında erkek çocuk, nöbet geçirme yakınımasıyla getirildi. İlk olarak 12 aylıkken, bir hafta içerisinde iki kez iki dakika süren jeneralize tonik-klonik vasıfta nöbet geçirdiği, fenobarbital (5 mg/kg/gün) tedavisi başlandığı, on iki aylıkken baş çevresinin 41,5 cm (-3,7 SD) olduğu, izleminde tedavi alırken ayda bir kez olan nöbetlerinin devam etmesi nedeniyle levetirasetam (20 mg/kg/gün) tedavisine geçildiği öğrenildi. Son nöbetinin jeneralize tonik-klonik nöbet vasıfta olduğu ve nöbet sonrası yarım saat boyunca uyku hali olduğu öğrenildi.

Sistem sorgulamasında görme ve işitme değerlendirmelerinin yapıldığı ve normal olduğu öğrenildi.

Prenatal döneminde ultrasonografide baş çevresinin sınırda küçük olduğu söylenen olgunun, 38 haftalık gebelik sonrası vajinal yol ile 2750 gram ağırlığında (10-25 persentil) ve baş çevresi 30 cm (<3 persentil) olarak doğduğu, doğuma ait komplikasyon olmadığı, doğum sonrası akciğer

enfeksiyonu nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi edildiği, infant ve erken çocukluk döneminde sık bronşiyolit geçirdiği öğrenildi. Ayrıca inmemiş testis nedeniyle hastanın opere edildiği ve kromozom analizi ile hastaya Klinefelter sendromu tanısı konulduğu, erken gelişim basamakları tam olarak bilinmemekle birlikte 1,5 yaşında yürümeye ve konuşmaya başladığı, parmak ucuna basarak yürüdüğü, koşamadığı ve gelişim basamaklarının tüm alanlarda her zaman yaşitlarına göre geri olduğu öğrenildi.

Aralarında akrabalık bulunan (amca çocukları) sağlıklı 27 yaşında baba ve 31 yaşında annenin çocuğu olduğu, bir sağlıklı erkek ve bir sağlıklı kız kardeşi olduğu ve ailede 21 yaşında bir erkek kuzende şüpheli kas hastalığı öyküsü (zihinsel ve motor yetersizlik) olduğu öğrenildi. Anne ve babada bilinen bir hastalık yoktu.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 17 kg (3-10 persentil)

Boy: 110 cm (10-25 persentil)

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., Ankara



Kaynaklar

1. Ghayda M. Mirzaa and William B. Dobyns. Disorders of Brain Size, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 494-518.
2. Shaheen R., Hashem A., Abdel-Salam GM. ve arkadaşları. "Mutations in CIT, encoding citron rho-interacting serine/threonine kinase, cause severe primary microcephaly in humans." *Human genetics*. 135.10 (2016): 1191-7.
3. Li H., Bielas SL., Zaki MS., Ismail S. Et al. "Biallelic Mutations in Citron Kinase Link Mitotic Cytokinesis to Human Primary Microcephaly." *American journal of human genetics*. 99.2 (2016): 501-10.
4. Basit S., Al-Harbi KM., Alhijji SA. ve arkadaşları. "CIT, a gene involved in neurogenic cytokinesis, is mutated in human primary microcephaly." *Human genetics*. 135.10 (2016): 1199-207.
5. Nguyen-Minh S, Bührer C, Hübner C, Kaindl AM. Is microcephaly a so-far unrecognized feature of XYY syndrome? *Meta Gene*. 2014 Jan 31;2:160-3.
6. Ghayda M. Mirzaa and William B. Dobyns. Disorders of Brain Size, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 494-518.
7. Létard P., Drunat S., Vial Y., Duerinckx S., Ernault A., Amram D., et al. "Autosomal recessive primary microcephaly due to ASPM mutations: An update." *Human mutation*. 39.3 (2018): 319-332.
8. Faheem M., Naseer MI., Rasool M., Chaudhary AG., Kumosani TA., Ilyas AM., et al. "Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview." *BMC medical genomics*. 8 Suppl 1 (2015): S4.
9. Laugel V. Cockayne Syndrome. 2000 Dec 28 [updated 2019 Aug 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.

Danışman: Bülent ÜNAY¹

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD., Ankara

OLGU

On üç günlük kız bebek, nöbet geçirme nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinden danışıldı. Nöbetlerinin doğumdan sonra 24. saatte başladığı, ardışık, fokal motor (miyoklonik, tonik, klonik) nöbetler olduğu, 5 ila 30 dakika sürdüğü, gün içinde 10 nöbeti gözlenmesi ve nöbetlere eşlik eden apne atakları nedeniyle entübe edildiği belirtildi. Kan gazı incelemesinde (pH:7.09 CO₂:59 HCO₃:12,9 BE:-10.8 laktat:7) asidoz saptandığı ve Sarnat & Sarnat skorlamasına göre hipoksik iskemik ensefalopati (HİE- Evre I) kabul edildiği, nöbetleri nedeniyle sırasıyla levetirasetam, fenobarbital, fenitoin tedavilerinin başlandığı öğrenildi. Her yeni başlanan tedavi sonrasında kısa süreli nöbet kontrolü sağlanmasına rağmen yeniden başlayan fokal nöbetleri nedeniyle intravenöz midazolam infüzyonu başlandığı ancak fokal motor nöbetlerin devam ettiği öğrenildi. Konvansiyonel EEG’de zemin aktivitesinde amplitüdüde baskılanma ve fokal epileptik aktivite olduğu kaydedildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal takiplerinde herhangi bir sorun saptanmadığı, 39. Gebelik haftasında ilerlemeyen doğum eylemi nedeni ile sezaryen (C/S) ile 3050 gram ağırlığında APGAR skoru (1.dk/5.dk): 5/7 ile doğduğu öğrenildi. Gebelik sırasında, annede ilaç kullanımı veya geçirilmiş enfeksiyon hikayesi olmadığı bildirildi.

Aralarında 3.derece akraba evliliği bulunan sağlıklı 24 yaş anne ve 29 yaş babanın üçüncü çocuğu olduğu, diğer kardeşinin sağlıklı olduğunu, ancak annenin ilk gebeliğinden doğan çocuğun doğum sonrası perinatal asfiksi nedeni ile ilk günde kaybedildiği öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 3470 kg (50- 75 p),

Boy: 47 cm (3- 10 p),

Baş Çevresi: 33 cm (3- 10p)

Genel durumu iyi, bilinç uykuya eğilimli, ön fontanel 3,5 x3cm, doğal bombe, non-pulsatil, arka

¹ Dr Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Balıkesir



Kaynaklar

1. Shellhaas R.A, Glass H.C, Chang T. Neonatal Seizures, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. e318-30.
2. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-628.
3. Chau V, Ferriero D.M, Miller S.P. Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Term Newborn, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. e331-46.
4. Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(5):a022392. Published 2015 May 1.
5. Plouin P, Anderson VE. Benign familial and non-familial neonatal seizures, in *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, Roger J, Bureau M, Dravet CH, et al ,Editors, John Libbey & Company, 2005. 3.
6. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2012;47(5):317-323.
7. Plecko B, Steinfeld R. Disorders of Vitamin Metabolism, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. e933-34.
8. Ficicioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatr Neurol*. 2011;45(5):283-291.
9. Tekin H.G, Demir M, Aktan G, Tekgül H, Gökben S. The case of pyridoxine dependent epilepsy misdiagnosed as non-ketotic hyperglycinemia. *Turk J Pediatr*. 2019;61(4):599-603.
10. Mills PB, Footitt EJ, Ceyhan S, et al. Urinary AASA excretion is elevated in patients with molybdenum cofactor deficiency and isolated sulphite oxidase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(6):1031-1036.
11. Serin H , Yılmaz S , Şimşek E , Kanmaz S , Aykut A , Durmaz A , Aktan G , Tekgül H , Gökben S. Dirençli Epilepsinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni: Piridoksin Bağımlı Epilepsi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2020; 14(6): 461-464.
12. Gül-Mert G, İncecik F, Hergüner MÖ, Ceylaner S, Altunbaşak Ş. Pyridoxine-dependent epilepsy in two Turkish patients in Turkey and review of the literature. *Turk J Pediatr*. 2015;57(4):394-397.
13. de Rooy RLP, Halbertsma FJ, Struijs EA, et al. Pyridoxine dependent epilepsy: Is late onset a predictor for favorable outcome?. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(4):662-666.
14. Mahajnah M, Corderio D, Austin V, et al. A Prospective Case Study of the Safety and Efficacy of Lysine-Restricted Diet and Arginine Supplementation Therapy in a Patient With Pyridoxine-Dependent Epilepsy Caused by Mutations in ALDH7A1. *Pediatr Neurol*. 2016;60:60-65.

Danışman: Hasan TEKGÜL¹

¹ Prof. Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., İzmir

OLGU-A

Yirmi aylık erkek hasta, yürümede gecikme, konuşamama, başını sallama şeklinde anormal hareketleri nedeniyle getirildi.

Sistem sorgulamasında; görme, işitme, beslenme ve yutma ile ilgili sorun olmadığı belirtildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında, C/S ile 2,850 gram ağırlığında doğduğu, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, 9 aylık başını tuttuğu, 15 aylık destekli, 18 aylık desteksiz oturduğu ve anlamlı kelimesinin olmadığı ilk aylardan başlayarak nörolojik gelişiminin yaşitlarına göre geri seyrettiği ve halen yürüyemediği öğrenildi.

Anne ve babası arasında akrabalık olmadığı, aile ve akrabalarında benzer bulguları olan birey bulunmadığı, bir sağlıklı kız kardeşi olduğu ve ailenin kaybedilen çocuğu olmadığı ifade edildi.

Fizik Muayene

Genel durumu iyi, bilinç açık, etrafla ilgili, göz teması var.

Dismorfik bulgu: Yok

Pupiller: İzokorik. Direkt ve indirekt ışık refleksleri iki taraflı pozitif.

Göz hareketleri: Tüm yönlere serbest. Rotatuvar nistagmus mevcut, strabismus yok.

Pitozis: Yok, Fasiyal asimetri: Yok

Fasikülasyon: Yok

Ciltte leke: Yok Hepatosplenomegali: Yok

Kalp sesleri: Ritmik, üfürüm yok.

Kas gücü: Dört ekstremitede spontan hareketler yeterli. Obje kavrama var, el koordinasyonu geri.

Tonus: Tüm ekstremitelerde tonus artışı mevcut.

DTR'ler canlı, klonus yok. Babinski refleksi iki taraflı negatif.

¹ Doç. Dr. , Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Düzce



damak, iletim veya sensörinöral işitme kaybı olan dar veya atretik kulak kanalları bulunur. Hastamızda bu bulguların yokluğu dışlayıcıdır.

Fotosensitivite ile trikotiyodistrofi (Tay sendromu): Anormal kırılğan saç, fotosensitivite ve iktiyotik deriye ek olarak, etkilenen hastaların çoğunda gelişimsel gecikme / zihinsel bozukluk, kısa boy ve mikrosefali, büyük kulaklar veya mikrogmati gibi kraniofasiyal dismorfizmeler mevcuttur. Hastamızda bu bulguların yokluğu dışlayıcıdır.

Genetik analiz: Tüm bu klinik ve radyolojik ayırıcı tanıya rağmen daha çok sayıda HLD tipi mevcuttur. Bu nedenle hastamızda yapılan tüm ekzom sekanslama yapılmıştır.

Sonuç: TMEM 106B c.754G>A/p.Asp252Asn Class 2 heterozigot mutasyonu saptanmıştır. HLD 16 (OMIM:617964) OD hastalık ile uyumludur.

Hipomiyelinizan lökodistrofi tip 16: TMEM-106B'nin heterozigot mutasyonu sonucu hastalık ortaya çıkar. TMEM106B, lizozomal membran yapısal bir bileşenidir ve lizozom asidifikasyonunda önemli bir rol oynar. İntraselüler trafiğin düzgün işleminde görevlidir. Bugüne kadar bildirilen, yaşları 3-38 arasında değişen, değişik bilişsel yetide, nistagmus, hipotoni, serebellar bulgular, konuşma geriliği, beyin MRG'de hipomiyelinizasyon bulguları olan toplam 6 olgu bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Aydın K, Nörometabolik hastalıklar olgularda klinik ve görüntüleme ipuçları. Medical Kitabevi. 2021. s:144-149
2. Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. Berlin: Springer Science & Business Media; 2005.
3. Vanderver A, Wolf N.I, Genetic and metabolic disorders of white matter. In: Swaiman KF, Aswal S, Ferriero DM, eds. Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice, 6th edn. Elsevier Saunders, UK/USA. pp:474-758
4. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, Bizzi A, de Koning TJ, Mancini GM, van Wieringen WN, Barkhof F, Wolf NI, van der Knaap MS. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. Brain. 2010 Oct;133(10):2971-82
5. Wolf NI, Ffrench-Constant C, van der Knaap MS. Hypomyelinating leukodystrophies - unravelling myelin biology. Nat Rev Neurol2021 Feb;17(2):88-103
6. Singh R, Samanta D. Pelizaeus-Merzbacher Disease. 2020 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
7. Osório MJ, Goldman SA. Neurogenetics of Pelizaeus-Merzbacher disease. Handb Clin Neurol. 2018;148:701-722
8. Wishnew et al. Umbilical cord blood transplantation to treat Pelizaeus-Merzbacher Disease in 2 young boys. Pediatrics. 2014 Nov;134(5):e1451-7
9. Gupta N. Neural stem cell engraftment and myelination in the human brain. Sci Transl Med. 2012 Oct 10;4(155):155ra137
10. Barkovich AJ, Deon S. Hypomyelinating disorders: An MRI approach. Neurobiol Dis. 2016 Mar;87:50-9.
11. Simons C, Dymont D, Bent SJ, Crawford J, D'Hooghe M, Kohlschütter A, et al. A recurrent de novo mutation in TMEM106B causes hypomyelination leukodystrophy. Brain 2017;140:3105-11.
12. Yan H, Kubisiak T, Ji H, Xiao J, Wang J, Burmeister M. The recurrent mutation in TMEM106B also causes hypomyelinating leukodystrophy in China and is a CpG hotspot. Brain 2018;141:1-3.
13. Ikemoto S, Hamano SI, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H. A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay. Brain Dev. 2020 Sep;42(8):603-606.

OLGU

Üç yaşında erkek çocuk yürüyememe yakınması ile getirildi. On sekiz aylıkken yürüyememe şikâyeti ile dış merkezde değerlendirildiği, hastada ALT ve AST enzimlerinde yükseklik saptandığı, 2 yaşında daha önceden kazanmış olduğu desteksiz oturma becerisini kaybettiği öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edemediği, sese yöneldiği, katı ve sıvı besinlerle beslenebildiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait sorun olmadığı, 39 haftalık gebelik sonrası vajinal yol ile 3200 gram ağırlığında ve baş çevresi 34 cm olarak doğduğu öğrenildi. Gelişim basamakları sorgulandığında başını 2 aylıkken tuttuğu, 7 aylıkken desteksiz oturduğu, ilk kelimesini 10 aylıkken söylediği, hiç yürüyemediği, 2 yaşından itibaren desteksiz oturma becerisinin gerilediği öğrenildi.

Aralarında akrabalık bulunan yirmi sekiz yaşında sağlıklı anne ve 30 yaşında sağlıklı babanın çocuğu olduğu, ailede zihinsel veya fiziksel yetersizliği olan birey olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Ağırlık: 13 kg (% 10-25)

Boy: 93 cm (% 10-25)

Baş çevresi: 48,4 cm (%10-25)

Dismorfik bulgu: yok

Genel durumu iyi, bilinç açık

Kooperasyon ve konuşma yaşına göre geri, oryantasyonu değerlendirilemedi

Pupiller izokorik DIR /IDIR: ++/++

Göz dibi: Normal

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Ptozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Kas gücü: Bilateral üst ekstremitelerde 5/5 bilateral alt ekstremitelerde 4/5

Alt ekstremitelerde belirgin spastisite ve bilateral klonus mevcut

Destekle yürüyor. Destekle oturabiliyor.

DTR (Patellar refleksi) ++++/++++,

Duyu muayenesinde değerlendirilebildiği kadarıyla patoloji yok

Serebellar testler normal olarak değerlendirildi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., Ankara



heterozigot mutasyonlarına bağlı gelişebilir. Tedavi edilmeyen kişilerde seyrek olarak yaşamı tehdit edecek veya ölüme neden olacak kadar şiddetli, değişken dereceli epizodik hiperamonyemi ile karakterizedir. Çoğunlukla infantil dönemde bulgu vermez. Tedavi edilmeyen hastalarda büyümede yavaşlama, özellikle alt ekstremitelerde spastisite, gelişme geriliği ve regresyon izlenir. Tedavi edilmezse genellikle şiddetli spastisiteye, ambulasyon kaybına, bağırsak ve mesane kontrolünün tamamen kaybına ve ciddi zihinsel yetersizliğe ilerler. Nöbetler sık görülür, genellikle tedavi ile kontrol edilebilir.

Arjinaz eksikliği teşhisi, klinik ve/veya biyokimyasal ve metabolik tetkiklerin bulguları arjininemi düşündüren hastalarda ARG1 genindeki patojenik varyantların tanımlanması veya eritrositlerde düşük arjinaz enzim aktivitesinin saptanması ile (<%1) konulur.

Arjininemi beyin MRG bulguları literatürde nadir olmakla birlikte genellikle vakalar üzerinden tanımlanmıştır. Arjininemisi olan 10 vakanın görüntüleme bulgularının tartışıldığı bir çalışmada, arjininemili 9 hastada değişken derecelerde serebral atrofi gözleendiği ve bu hastalarda 3'ünde serebellar atrofının olduğu rapor edilmiştir.

Tedavi ile öncelikle diyet proteininin kısıtlanması ve hiperamonyemi tedavi etmek için gerekli olan oral nitrojen tutucu ilaçların kullanılması yoluyla mümkün olduğunca normale yakın plazma arjinin konsantrasyonu sağlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu hiperarjininemiyi ve muhtemelen hiperamonyemi riskini ortadan kaldırır, ancak arjinin eksikliğinde nadiren gereklidir.

Akut atak sırasında amaç hiperamonyenin düzeltilmesidir. Nöbetler, gelişme geriliği/ zihinsel yetersizlik, spastisite ve eklem kontraktürleri için gerekli tedaviler uygulanır. Bu hastalarda nöbet tedavisinde valproik asitten kaçınılmalıdır. Karaciğer fonksiyon anormallikleri olan hastalarda, cerrahi prosedürlerden önce taze donmuş plazma düşünülmelidir.

Yaşa ve metabolik kontrolün derecesine göre belirlenen aralıklarla düzenli takip yapılmalıdır. Yaşamın ilk yılı için en az ayda bir ve yaşamın ilk yılından sonra bir metabolizma uzmanı tarafından belirlendiği şekilde metabolik kontrolün (plazma amonyak, amino asit profili) değerlendirilmesi; her altı ila 12 ayda bir guanidinoasetat ve karaciğer fonksiyon testleri; her ziyarette büyüme ve gelişimsel ilerlemenin izlenmesi planlanmalıdır.

Risk altındaki akrabalarda plazma kantitatif amino asit analizi, moleküler genetik test (aileye özgü patojenik varyantlar biliniyorsa) veya bir hastanın tüm kardeşlerinde (özellikle daha genç olanlar) bulunanların erken teşhis ve tedavisine olanak sağlamak için enzimatik test ile değerlendirme yapılabilir.

Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
2. Wu TF, Liu YP, Li XY. Ve arkadaşları. Five novel mutations in ARG1 gene in Chinese patients of argininemia. *Pediatric neurology*. 49.2 (2013): 119-23.
3. Carvalho DR, Farage L, Martins BJ, et al. Brain MRI and magnetic resonance spectroscopy findings in patients with hyperargininemia. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*. 24.2 (2014): 155-60.

Selen HAS ÖZHAN¹

OLGU

Yedi yaşında erkek çocuk, ellerde titreme ve yürümede dengesizlik şikâyetiyle getirildi. İlkokulun ilk günlerinde ellerindeki titreme nedeniyle yazmada zorlandığı fark edildiği, dengesiz yürüdüğü ve sık düştüğü öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; görme, işitme işlevlerinde fark edilen sorun olmadığı ağızdan normal beslenebildiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde, prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında gebelik sonrası doğduğu, doğum ağırlığının bilinmediği, doğuma ait komplikasyon olmadığı, erken gelişim basamakları tam olarak bilinmemekle birlikte 24 aylıkken yürümeye 20 aylıkken konuşmaya başladığı ama gelişim basamaklarının her zaman yaşlarına göre geri olduğu ve okuma ve yazmayı öğrenemediği belirtildi.

Aralarında akrabalık bulunan sağlıklı 30 ya-

şında baba ve 25 yaşında annenin birinci gebeliğinden birinci yaşayan çocuğu olduğu, bir tane kız kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 22 kg (25-50 p)

Boy: 124 cm (50 p)

Baş Çevresi: 54 cm (97 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu ve oryantasyonu normal

Dismorfik bulgu: yok

Ciltte leke yok

Hepatosplenomegali: yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik

DIR /IDIR:++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Pitozis: yok

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



larda kısmi bir iyileşme sağlamıştır ve bazı hastalarda L-2-hidroksiglutaratın idrarla atılımını azalttığı görülmüştür. Bilinen en yaşlı hastalar 30 yaşın üzerinde yatağa bağımlı ve ciddi mental retarde hastalardır.

Kaynaklar

1. Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke, William L. Nyhan. *Inherited Metabolic Diseases* 2017
2. Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner, John Walter. *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment* 2016
3. Muthusamy K, Sudhakar SV, Christudass CS, Chandran M, Thomas M, Gibikote S. Clinicoradiological Spectrum of L-2-Hydroxy Glutaric Aciduria: Typical and Atypical Findings in an Indian Cohort. *J Clin Imaging Sci.* 2019 Feb 27;9:3. doi: 10.25259/JCIS-9-3. PMID: 31448154; PMCID: PMC6702895.
4. Steenweg ME, Salomons GS, Yapici Z, Uziel G, Scalais E, Zafeiriou DI, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: Pattern of MR imaging abnormalities in 56 patients. *Radiology.* 2009;251:856-65.
5. Rzem R, Vincent MF, Van Schaftingen E, Veiga-da-Cunha M. L-2-hydroxyglutaric aciduria, a defect of metabolite repair. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:681-9.
6. Kranendijk M, Struys EA, Salomons GS, Van der Knaap MS, Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:571-87.
7. Saidha S, Murphy S, McCarthy P, Mayne PD, Hennessey M. L-2-hydroxyglutaric aciduria diagnosed in an adult presenting with acute deterioration. *J Neurol.* 2010;257:146-8.
8. Fourati H, Ellouze E, Ahmadi M, Chaari D, Kamoun F, Hsairi I, et al. MRI features in 17 patients with l2 hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Radiol Open.* 2016;3:245-50.
9. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TA, Soares BP. Neuroimaging findings of organic acidemias and aminoacidopathies. *Radiographics.* 2018;38:912-31.
10. Sener RN. L-2 hydroxyglutaric aciduria: Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:38-43
11. M.S. van der Knaap, J.Valk. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders* Third Edition. 20005
12. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. (2004) *Nature reviews. Molecular cell biology.* 5 (7): 554-65. doi:10.1038/nrm1423
13. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. (1999) *JAMA.* 281 (3): 249-54. doi:10.1001/jama.281.3.249 -
14. Bell D, Skalina T, Weerakkody Y, et al. Lysosomal storage disorders. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 16 Dec 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-68999>
15. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion.* 2008 Dec;8(5-6):396-413. doi: 10.1016/j.mito.2008.05.003. Epub 2008 May 23. PMID: 18590986; PMCID: PMC2600593.
16. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14:1119-1137.
17. Barragan-Campos HM, Valee J-N, Lo D, Barrera-Ramirez F, Argote-Greene M, Sanchez-Guerrero J, Estanol B, Guillevin R, Chiras J. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies. *Arch. Neurol.* 2005;62:737-742.
18. Boddaert N, Romano S, Funalot B, Rio M, Sarzi E, Lebre AS, Bahi-Buisson N, Valayannopoulos V, Desguerre I, Seidenwurm D, Brunelle F, Brami-Zylberberg F, Rotig A, Munnich A, de Lonlay P. 1H MRS spectroscopy evidence of cerebellar high lactate in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Mol. Genet. Metabol.* 2008;93:85-88.
19. Terae S, Takahashi C, Kikuchi Y, Miyasaka K, Abe S, Minowa K, Sawamura T. MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. *Neuroradiology.* 1999;41:759-764.

Danışman: Asburce OLGAC¹

¹ Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara.

OLGU

3 yaşında erkek, bacaklarında ağrı, yürümede zorluk ve ayaklarının üzerine basamama şikâyetleri ile getirildi. Benzer şikâyetlerin ilk defa başvuru-
dan 2-3 ay önce başladığı, o dönemde herhangi
bir sağlık kurumuna başvurmamış, şikâyetlerinin
zamanla gerilediği ve son günlerde tekrar arttığı
öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde;
prenatal dönemde annenin karaciğer enzimlerin-
de yükseklik saptandığı, miadında, C/S ile 2,850
gram doğduğu, doğuma ait bir sorun olmadığı,
motor gelişim basamaklarının yaşı ile uyum-
lu olduğu öğrenildi. Daha öncesinde bilinen bir
hastalık ve hastanede yatış öyküsü bulunmayan
olgunun herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Hastamızın, anne ve babası arasında akrabalık
mevcuttu. Aile ve akrabalarında benzer bulguları
olan birey bulunmuyordu. Kardeşi yoktu ve aile-
nin kaybedilen çocuğu yoktu.

Fizik Muayene

Vücut ağırlığı: 14,2 kg (25-50 p), Boy: 101 cm (75
p), Baş çevresi: 48,9 cm (0,2 SDS)

Genel durumu iyi, bilinci açık, etrafla ilgili, göz
kontakta var.

Dismorfik bulgu: Yok

Pupiller: İzokorik. Direkt ve indirekt ışık refleksi-
leri iki tarafta pozitif.

Göz hareketleri: Tüm yönlerde serbest. Strabismus
yok.

Göz dibi bakışı: Normal

Pitozis: Yok

Fasiyal asimetri: Yok

Fasikülasyon: Yok

Ciltte leke: Yok

Hepatosplenomegali: Yok

Kalp sesleri: Ritmik, üfürüm yok.

Kas gücü: Dört ekstremitede spontan hareketleri
yeterli.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Balıkesir



İnfant dönemde ateşli bir hastalık ile tetikle- nen şiddetli rabdomiyoliz vakalarında LPIN1 eksikliğinin ayırıcı tanıda unutmamak gerekir.

Tanı

Bazı durumlarda, rabdomiyoliz altta yatan genetik bozukluk ve çevresel tetikleycilerin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir. Rabdomiyoliz ile ortaya çıkan altta yatan genetik bozuklukların belirlenmesi, nadir olmaları, belirgin heterojenlikleri ve yüksek şüphe indeksi gerektiren spesifik olmayan klinik özellikleri nedeniyle tanısız bir zorluk teşkil etmektedir. Tekrarlayan RML, pozitif aile öyküsü, eşlik eden egzersiz intoleransı veya tekrarlayan kas krampları, birincil yağ asidi oksidasyon bozukluklarının dışlanması sonrasında, lipin-1 eksikliği şüphesini artırmalıdır.

Ön kol egzersiz testi ve nörofizyoloji tanısız değildir. Metabolik incelemelerin ilk aşamasında herhangi bir anormal bulgu saptanırsa kas biyopsisi bir seçenektir. Ancak oldukça heterojen olan bu genetik hastalık grubunda kas biyopsisinin tanı değeri sınırlıdır ve akut fazdan 1 veya 2 ay sonra yapılabilir. Moleküler testler, rabdomiyolizin genetik nedenini araştırmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Olgumuzda olduğu gibi; bilinen bir nörolojik hastalığı olmayan ağır rabdomiyoliz ve normal metabolik inceleme sonuçlarında, ayırıcı tanıda yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal patolojiler ve glikojen depo hastalıkları ekarte edilirse tanı moleküler analize dayanır.

Lipin-1 eksikliğinde, iskelet kaslarındaki histopatolojik bulgular arasında; kas hücresi nekrozu, kas liflerindeki lipit damlacıklarının miktar ve boyutunda artış, tip I kas liflerinin baskınlığı ve tip II liflerin atrofi sayılabilir.

Tanı konulduktan sonra hastaya genetik danışmanlık önerilmeli ve akut epizodların erken tanınması ve rabdomiyoliz ile ilgili komplikasyonların erken izlemi ve tedavisinin uygulanmasını kolaylaştırmak için acil durum yönetimini özetleyen bir tanı kartı verilmelidir.

Tedavi

Lipin-1 eksikliğinde rabdomiyolizin semptomatik tedavisi ile ilgili olarak, erken teşhis, hidrasyon, karbonhidratlardan yüksek enerji alımı ve kardiyak aritmilerin izlenmesi açısından genel bir fikir birliği vardır. Deksametazonun lipin eksikliği olan hastaların miyoblastlarındaki lipit damlacıklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir. Akut atak sırasında olası etken ortadan kaldırılmalı ve enfeksiyonlar antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Hayatı tehdit eden aritmilerin gelişebilme riski nedeniyle kardiyak monitörizasyon ve takibi önemlidir. Pichler ve arkadaşları, rabdomiyolizin ilk semptomunda %10 dekstroz solüsyonlarını kullanıldığı hiperhidrasyonun ve hiperglisemi ve hiperkalemiyi kontrol etmek için insülin uygulamasının akut rabdomiyoliz epizodlarının süresini azaltabileceğini öne sürmüştür. Oluşabilecek rabdomiyoliz ataklarını önlemek için, uzun süreli açlık, şiddetli veya uzun süreli fiziksel aktiviteler gibi tetikleyci faktörlerden kaçınılmalıdır. Ayrıca enfeksiyonlar ve aşırı fiziksel aktiviteler gibi katabolizmaya yol açabilecek durumlarda oral karbonhidratlarla yüksek kalori alımını sürdürmek rabdomiyoliz ataklarının sıklığını azaltabilir. Bazı vakalarda, orta zincirli trigliseritler ve L-karnitin ile desteklenmiş yağdan kısıtlı diyetin klinik olarak etkili olabileceği de öne sürülmüştür.

Kaynaklar

1. **Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child*. 2015;100(8):793-797. doi:10.1136/archdischild-2014-307663
2. Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(1):7-18. doi:10.1007/s00467-009-1223-9
3. Han GS, Carman GM. Characterization of the human LPIN1-encoded phosphatidate phosphatase isoforms. *J Biol Chem*. 2010;285(19):14628-14638. doi:10.1074/jbc.M110.117747
4. Michot C, Hubert L, Romero NB, et al. Study of LPIN1, LPIN2 and LPIN3 in rhabdomyolysis and exercise-induced myalgia. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):1119-1128. doi:10.1007/s10545-012-9461-6
5. Reue K. The lipin family: mutations and metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):165-170.



doi:10.1097/MOL.0b013e32832adee5

6. Mitra MS, Schilling JD, Wang X, et al. Cardiac lipin 1 expression is regulated by the peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α /estrogen related receptor axis. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(1):120-128. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.04.009
7. Bergounioux J, Brassier A, Rambaud C, et al. Fatal rhabdomyolysis in 2 children with LPIN1 mutations. *J Pediatr.* 2012;160(6):1052-1054. doi:10.1016/j.jpeds.2012.02.033
8. Minton T, Forrester N, Baba SA, Urankar K, Brady S. A rare case of adult onset LPIN1 associated rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(3):241-245. doi:10.1016/j.nmd.2020.01.004
9. Jaradat SA, Amayreh W, Al-Qa'qa' K, Krayyem J. Molecular analysis of LPIN1 in Jordanian patients with rhabdomyolysis. *Meta Gene.* 2015;7:90-94. Published 2015 Dec 22. doi:10.1016/j.mgene.2015.12.003
10. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:51. Published 2015 May 2. doi:10.1186/s13023-015-0264-3
11. Meijer IA, Sasarman F, Maftai C, et al. LPIN1 deficiency with severe recurrent rhabdomyolysis and persistent elevation of creatine kinase levels due to chromosome 2 maternal isodisomy. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;5:85-88. Published 2015 Nov 8. doi:10.1016/j.ymg-mr.2015.10.010
12. Stepien KM, Schmidt WM, Bittner RE, O'Toole O, McNamara B, Treacy EP. Long-term outcomes in a 25-year-old female affected with lipin-1 deficiency. *JIMD Rep.* 2019;46(1):4-10. Published 2019 Mar 14. doi:10.1002/jmd2.12016
13. Reue K, Dwyer JR. Lipin proteins and metabolic homeostasis. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl(Suppl):S109-S114. doi:10.1194/jlr.R800052-JLR200
14. Michot C, Hubert L, Brivet M, et al. LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat.* 2010;31(7):E1564-E1573. doi:10.1002/humu.21282
15. Topal S, Demir M, Hasan A, et al. A neglected cause of recurrent rhabdomyolysis, LPIN1 gene defect: a rare case from Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2020;62(4):647-651.
16. Pichler K, Scholl-Buergi S, Birnbacher R, et al. A novel therapeutic approach for LPIN1 mutation-associated rhabdomyolysis--The Austrian experience. *Muscle Nerve.* 2015;52(3):437-439. doi:10.1002/mus.24749
17. *Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(1):7-18. doi:10.1007/s00467-009-1223-9
18. *** Reue K, Dwyer JR. Lipin proteins and metabolic homeostasis. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl(Suppl):S109-S114. doi:10.1194/jlr.R800052-JLR200

OLGU

Altı yaşında kız çocuk, tekrarlayan kusma, baş dönmesi ve karın ağrısı şikâyetleriyle Çocuk Gastroenteroloji bölümünden olası siklik kusma ve abdominal epilepsi ön tanıları ile yönlendirildi. Son dokuz aydır, ayda birkaç kez gözlenen, 1-2 gün süren ve gün içinde en az 3-4 kez tekrarlayan şiddetli karın ağrıları ve kusmaları olduğu öğrenildi. İlk dönemde bu ataklara ateşin eşlik ettiği, ancak son ataklarında ateşinin olmadığı, atakların hemen sonrasında çok halsiz olduğu ve birkaç gün kendine gelemediği ancak diğer günlerde tamamen normal olduğu belirtildi. Bu ataklar sırasında baş ağrısı, bulanık veya çift görme, nöbet geçirme, bilinç kaybı ve değişiklikleri gibi eşlik eden ek belirtilerin olmadığı, kusma atağı öncesi atak başlayacağını habercisi olabilecek herhangi bir ek şikâyetinin ortaya çıkmadığı belirtildi. Bu ataklar esnasında hastane başvurularında enfeksiyona yönelik tüm laboratuvar belirteçlerinin araştırıldığı ve normal saptandığı görüldü. Başlanan anti reflü tedaviden fayda görmediği, atak sıklığı ve süresinin zamanla arttığı belirtildi.

Sistem sorgulamasında; kusma, karın ağrısı ve baş dönmesi olduğu, ancak ataklar arasında tamamen normal olduğu, ek şikâyetin olmadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında spontan vajinal doğum ile 3,500 gram ağırlığında doğduğu, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, doğar doğmaz ağladığı, küvöz ihtiyacı olmadığı öğrenildi. Gelişim basamaklarını normal zamanında kazandığı bildirildi. Bilinen ek hastalığı olmayan olgunun, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı 34 yaşında baba ve 27 yaşında annenin çocuğu olduğu, diğer kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi. Ailede epilepsi, migren öyküsü veya bilinen benzer hastalık olmadığı kaydedildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 20,6 kg (50 p)

Boy:116cm (60 p)

Baş Çevresi: normosefalik

Dismorfik bulgu: yok,

Ciltte leke yok

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Konya



falopati bildirilmiştir (6).

Literatürde bir yaşında tekrarlayan ateşli nöbetler ile başvuran ve dört yaşındayken tip 1 MGCA tanısı alan hastanın, on yaşında normal bilişsel işlevlere sahip olduğu, ancak dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Hastanın beyin MR görüntülemesi, derin subkortikal frontal beyaz cevherde U liflerinin korunmasıyla hafif sinyal anormallikleri gösterdiği saptanırken, yazarlar bu değişikliklerin klinik olarak sadece yetişkinlikte sunulan yavaş ilerleyen lökoensefalopatinin (nörodejeneratif bir bozukluğun) en erken aşamalarını temsil edebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu nedenle hastaların ileriye dönük takibinin hastalığın doğal seyri hakkında daha fazla bilgi edinmemize yardımcı olacağı bildirilmiştir (5,6). Başka bir çalışmada 3,5 yaşında santral hipotoni, intensiyonel tremor, normal bilişsel aktivite ve nonspesifik beyin MRG bulguları olan bir çocuğun öyküsünde 22 aylık iken motor ve konuşma geriliği olduğu, hastada lösin kısıtlı diyet ve karnitin tedavisi ile konuşma, nöromotor ve kognitif işlevlerinin tamamen normal izlendiği, hastanın takip beyin MRG'de sadece derin ve subkortikal beyaz cevherde nonspesifik sinyal değişiklikleri olduğu belirtilmiştir (1).

Tip 1 MGCA beyin MRG bulguları nonspesifik veya normal olabileceği gibi, bazal gangliyon lezyonları ve spesifik olmayan beyaz cevher lezyonları olabilir (6). Daha önce nörolojik gelişimi normal olan ancak ateş sırasında status distonikus ve açıklanamayan ensefalopati ile başvuran üç yaşında kız çocukta beyin MRG normal saptandığı, ayrıca hastada lösin kısıtlı diyet ile izlemde hiçbir nörolojik anormallik gözlenmediği ve asemptomatik olduğu bildirilmiştir (9). Bu nedenle açıklanamayan ensefalopatili çocuklarda idrar organik asit analizi tanıya yardımcı olur. Teşhis genellikle idrar organik asit analizi ve AUH gen mutasyon analizi ile doğrulanması ile yapılır.

Tip 1 MGCA patogenezinin enfeksiyon, ateş veya açlık gibi metabolik stresle ilişkili olabileceği, ancak bu durum hastalarda tutarlı bir şekilde

gözlenmediği bildirilmiştir. Şimdiye kadar, belirli bir etkili tedavi bildirilmemiştir, ancak lösin veya protein kısıtlı diyet (60 mg/kg/gün) ve L-karnitin (80-100 mg/kg/gün) önerilmektedir. Lösin kısıtlaması ve karnitin eklenmesi ile erken diyet tedavisi çocuk hastalarda nörolojik durumu iyileştirmede etkili olabilir (6). Bu nedenle erken tanıda 3-MGA -1, Amerika'da bazı yenidoğan tarama (NBS) panellerine dâhil edilmiştir (10).

Kaynaklar

1. Tavasoli AR, Shervin Badv R, Zschocke J, Ashrafi MR, Rostami P. Early infantile presentation of 3-methylglutaconic aciduria type 1 with a novel mutation in AUH gene: A case report and literature review. *Brain Dev.* 2017;39(8):714-716.
2. Duran M, Beemer FA, Tibosch AS, Bruinvis L, Ketting D, Wadman SK. Inherited 3-methylglutaconic aciduria in two brothers--another defect of leucine metabolism. *J Pediatr.* 1982;101(4):551-554.
3. Narisawa K, Gibson KM, Sweetman L, Nyhan WL, Duran M, Wadman SK. Deficiency of 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria. *J Clin Invest.* 1986;77(4):1148-1152.
4. Wortmann SB, Kluijtmans LA, Engelke UF, Wevers RA, Morava E. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(1):13-22.
5. Illsinger S, Lücke T, Zschocke J, Gibson KM, Das AM. 3-methylglutaconic aciduria type I in a boy with fever-associated seizures. *Pediatr Neurol.* 2004;30(3):213-215.
6. Wortmann SB, Kremer BH, Graham A, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology.* 2010;75(12):1079-1083.
7. Mercimek-Mahmutoglu S, Tucker T, Casey B. Phenotypic heterogeneity in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria type I caused by a novel intragenic deletion. *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):410-413.
8. IJlst L, Loupatty FJ, Ruiten JP, Duran M, Lehnert W, Wanders RJ. 3-Methylglutaconic aciduria type I is caused by mutations in AUH [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2003 Sep;73(3):709]. *Am J Hum Genet.* 2002;71(6):1463-1466.
9. Dudipala SC, M P, B KC, Chenalla LK. Acute Encephalopathic Presentation of 3-Methylglutaconic Aciduria Type I With a Novel Mutation in AUH Gene. *Cureus.* 2020;12(12):e11951.
10. Lampret BR, Remec ŽI, Torkar AD, et al. Expanded Newborn Screening Program in Slovenia using Tandem Mass Spectrometry and Confirmatory Next Generation Sequencing Genetic Testing. *Zdr Varst.* 2020;59(4):256-263.

OLGU-A

Üç buçuk yaşında erkek çocuk, başını tutamama, oturamama ve gözlerinde titreme şikâyetleri ile getirildi. Kişi ve nesnelere takibinin olmadığı, katı gıdaları yutarken zorlandığı ve hareketlerinin yavaş ve az olduğu öğrenildi.

Sistem Sorgulanmasında obje takibi olmadığı ışık takibinin zayıf olduğu, katı gıdaları yutmakta zorlandığı, yürüyemediği, konuşamadığı, sosyal etkileşimde bulunmadığı, hipoaktif ve gevşek olduğu ifade edildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; ak-raba olan anne ve babasının 5. çocuğu olarak, takipsiz gebelik sonrası, zamanında normal doğum ile dünyaya geldiği doğar doğmaz ağladı-ğı, doğum sonrası dönemde istenmeyen durum yaşanmadığı öğrenildi. Doğduğundan itibaren gevşek bir bebek olduğu, başını hiçbir zaman dik tutamadığı, oturma, konuşma gibi gelişim basamaklarını kazanamadığı belirtildi.

On yaşında sağlıklı bir kardeşinin olduğu diğer 3 kardeşinde benzer bulguları olduğu ve bir yaş civarında kaybedildikleri öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 13 (3-10 persentil)

Boy: 93 (3-10 persentil)

Baş Çevresi: 46,5 cm (2 persentil)

Genel durumu iyi, kooperasyonu geri, oryantasyonu değerlendirilemedi.

Dismorfik bulgu: Yok,

Ciltte leke yok, hepatosplenomegali yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /IDIR: ++/++

Göz hareketleri değerlendirilemedi, Horizontal nistagmus mevcut

Ptozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Tonus: Tüm ekstremiteler ve gövde hipotonik

Kas gücü: 4 ekstremitede spontan hareketleri hipoaktif. Kaslar atrofik görünümde. Objeye kavrama yok.

Başını tutma, oturma yok

Derin Tendon Refleksleri: hipoaktif, klonus yok.

Babinski işareti -/-

¹ Uzm. Dr., Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, Gaziantep



hemisferlerin füzyonu, korpus kallozum yokluğu ve beyincik ve beyin sapı hipoplazisi bulunur. Oküler bulgular arasında doğuştan katarakt, mikroftalmi, buftalmi ve Peter anomalisi bulunur.

CMD'lerin yönetimi, diğer nöromusküler bozukluklar gibi eklem kontraktürleri, skolyoz, bulber, solunum ve kalp kası tutulumu gibi hastalığa özgü komplikasyonların önceden belirlenmesi ve tedavisi ile kuvvet ve hareket açıklığının korunmasını hedefler.

Kaynaklar

1. Graeme A.M. Nimmo, Ronald D. Cohn. The Floppy Infant, in Swaiman's pediatric neurology: Principles and practice, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 2351-2364
2. Monique M. Ryan, Francesco Muntoni, Kathryn N. North. Muscle Disorders in Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood. A. Arzimanoglou, Editor. 2018. 1267-1270
3. Adré J du Plessis, Michael V. Johnston. Fetal Neurology in Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood, A. Arzimanoglou, Editor. 2018. 43-48
4. J. Eric Pina-Garza, Kaitlin C. James. The Hypotonic Infant in Fenichel's Clinical Pediatric Neurology, 2019. 150-171.
5. Richard S. Finkel, Payam Mohassel, and Carsten G. Bönnemann. Congenital, Limb Girdle and Other Muscular Dystrophies, in Swaiman's pediatric neurology: Principles and practice, K.F. Swaiman, Editor.2018. 2493-2528.
6. A. James Barkovich, Charles Raybaud. Congenital Malformations of the Brain and Skull in Pediatric Neuroimaging, A. J. Barkovich, C. Raybaud, editors. 2019.
7. Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders. Neurobiol Dis. 2010 May;38(2):154-66. doi: 10.1016/j.nbd.2009.02.008. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19245832.
8. W.B. Dobyns, R.J. Leventer, R. Guerrini, Malformations of Cortical Development, in Swaiman's pediatric neurology: Principles and practice, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 520-549.
9. E. Mercuri, F. Muntoni. Congenital Muscular Dystrophies, in Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence, B.T. Darras, H. R. Jones, M. M. Ryan, D. C. De Vivo, editors. 2014. 538-550

OLGU

Üç yaş erkek çocuk nöbet sıklığında artış şikâyetiyle getirildi. Son 3 aydır ayda bir kez olan uyanık iken gözlerini bir noktaya dikme şeklinde tonik kasılma ardından sağ kolda atım şeklinde 7-8 dakika süren ve kusma ile son bulan jeneralize tonik, klonik vasıfta nöbet ve postiktal uyku hali olduğu belirtildi.

İlk kez 2,5 yaşında iken gözlerini bir noktaya dikme, dişlerde kilitleme şeklinde 8-10 dakika süren jeneralize tonik, klonik vasıfta nöbet geçirdiği, EEG'nin normal saptanması üzerine ilaçsız takibe alındığı belirtildi. Bir ay sonra gözlerini bir noktaya dikme ve kollarda ve bacaklarda pedal çevirme şeklinde 10 dakika süreli nöbeti olması ve EEG'de epileptik aktivite tespit edilmesi üzerine valproik asit tedavisi başlandığı, 3 ay nöbet geçirmediği bir dönem sonrası ayda bir olan nöbetlerinin devam ettiği ve son bir haftada nöbet sıklığında belirgin artış olduğu öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; 19 yaşında annenin ilk gebeliğinden yaşayan ilk çocuğu olarak, takipli ve sorunsuz term gebelik süreci sonunda spontan vajinal yol ile 3400 gram ağırlığında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, doğuma ait istenmeyen durum, morarma, küvöz ihtiyacı olmadığı ve anne yanına verildiği öğrenildi. Erken gelişim basamaklarını zamanında kazandığı, kaba motor ve dil alanında ayına uygun gelişim gösterdiği ifade edildi.

Annenin şu anda 22 yaşında ve sağlıklı olduğu, babanın 27 yaşında ve çocukluk döneminde epilepsi tanısı ile antiepileptik ilaç kullanma öyküsünün olduğu ancak şu an herhangi bir şikâyeti ve nöbeti olmadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği (hala-dayı çocukları) mevcuttu. Annenin amcasında çocukluk döneminde epilepsi ve ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Anne ve babanın kuzeni olan ve epilepsi tanısı ile takipli iken 15-20 yıl kadar önce 9-10 yaşlarında kaybedilen bir erkek birey olduğu öğrenildi.

¹ Uzm. Dr., Gazi üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

Kaynaklar

1. Swaiman's Pediatric Neurology E-Book, Principles and Practice Sixth Edition 2018
2. Williams RE, Goebel HH, Mole SE. NCL nomenclature and classification. In: *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)*, 2nd ed, Mole SE, Williams RE, Goebel HH (Eds), Oxford University Press, Oxford 2011. p.20.
3. Götzl JK, Mori K, Damme M, Fellerer K, Tahirovic S, Kleinberger G, Janssens J, van der Zee J, Lang CM, Kremmer E, Martin JJ, Engelborghs S, Kretzschmar HA, Arzberger T, Van Broeckhoven C, Haass C, Capell A. Common pathobiochemical hallmarks of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration and neuronal ceroid lipofuscinosis. *Acta Neuropathol.* 2014;127(6):845-60. doi: 10.1007/s00401-014-1262-6. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24619111.
4. Mink JW, Augustine EF, Adams HR, Marshall FJ, Kwon JM. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *J Child Neurol.* 2013 Sep;28(9):1101-5. doi: 10.1177/0883073813494268. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23838030; PMCID: PMC3979348.
5. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003 Jan;62(1):1-13. doi: 10.1093/jnen/62.1.1. PMID: 12528813.
6. Das AK, Becerra CH, Yi W, Lu JY, Siakotos AN, Wisniewski KE, Hofmann SL. Molecular genetics of palmitoyl-protein thioesterase deficiency in the U.S. *J Clin Invest.* 1998 Jul 15;102(2):361-70. doi: 10.1172/JCI31112. PMID: 9664077; PMCID: PMC508894.
7. Ramadan H, Al-Din AS, Ismail A, Balen F, Varma A, Twomey A, Watts R, Jackson M, Anderson G, Green E, Mole SE. Adult neuronal ceroid lipofuscinosis caused by deficiency in palmitoyl protein thioesterase 1. *Neurology.* 2007 Jan 30;68(5):387-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000252825.85947.2f. PMID: 17261688.
8. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, Trivisano M, de Palma L, Vigeveno F. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia.* 2017 Aug;58(8):1380-1388. doi: 10.1111/epi.13820. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28632327.
9. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich OE, Kosofsky B, Yohay K, Downs M, Slasor P, Ajayi T, Crystal RG, Kohlschütter A, Sondhi D, Schulz A. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Aug;2(8):582-590. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2. Epub 2018 Jul 2. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Sep;2(9):e24. PMID: 30119717; PMCID: PMC7516285.
10. *Pediatric Neuro-Ophthalmology*, Brodsky MC, Baker RS, Hamed LS (Eds), Springer-Verlag, New York 1996.
11. Adams HR, Beck CA, Levy E, Jordan R, Kwon JM, Marshall FJ, Vierhile A, Augustine EF, de Bleeck EA, Pearce DA, Mink JW. Genotype does not predict severity of behavioural phenotype in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Dev Med Child Neurol.* 2010 Jul;52(7):637-43. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03628.x. Epub 2010 Feb 19. Erratum in: *Dev Med Child Neurol.* 2010 Oct;52(10):890. PMID: 20187884; PMCID: PMC2895016.
12. Marshall FJ, de Bleeck EA, Mink JW, Dure L, Adams H, Messing S, Rothberg PG, Levy E, McDonough T, DeYoung J, Wang M, Ramirez-Montealegre D, Kwon JM, Pearce DA. A clinical rating scale for Batten disease: reliable and relevant for clinical trials. *Neurology.* 2005 Jul 26;65(2):275-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000169019.41332.8a. PMID: 16043799.
13. Boehme DH, Cottrell JC, Leonberg SC, Zeman W. A dominant form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain.* 1971;94(4):745-60. doi: 10.1093/brain/94.4.745. PMID: 5132971.
14. Nosková L, Stránecký V, Hartmannová H, Přistoupilová A, Barešová V, Ivánek R, Hůlková H, Jahnová H, van der Zee J, Staropoli JF, Sims KB, Tynnelä J, Van Broeckhoven C, Nijssen PC, Mole SE, Elleder M, Kmoč S. Mutations in DNAJC5, encoding cysteine-string protein alpha, cause autosomal-dominant adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Am J Hum Genet.* 2011 Aug 12;89(2):241-52. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.07.003. Epub 2011 Aug 4. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2011 Oct 7;89(4):589. PMID: 21820099; PMCID: PMC3155175.
15. Santavuori P, Rapola J, Sainio K, Raitta C. A variant of Jansky-Bielschowsky disease. *Neuropediatrics.* 1982 Aug;13(3):135-41. doi: 10.1055/s-2008-1059612. PMID: 7133332.
16. Mancini C, Nassani S, Guo Y, Chen Y, Giorgio E, Brusino A, Di Gregorio E, Cavalieri S, Lo Buono N, Funaro A, Pizio NR, Nmezi B, Kytta A, Santorelli FM, Padiath QS, Hakonarson H, Zhang H, Brusco A. Adult-onset autosomal recessive ataxia associated with neuronal ceroid lipofuscinosis type 5 gene (CLN5) mutations. *J Neurol.* 2015 Jan;262(1):173-8. doi: 10.1007/s00415-014-7553-y. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25359263.
17. Berkovic SF, Oliver KL, Canafoglia L, Krieger P, Damiano JA, Hildebrand MS, Morbin M, Vears DF, Sofia V, Giuliano L, Garavaglia B, Simonati A, Santorelli FM, Gambardella A, Labate A, Belcastro V, Castellotti B, Ozkara C, Zeman A, Rankin J, Mole SE, Aguglia U, Farrell M, Rajagopalan S, McDougall A, Brammah S, Andermann F, Andermann E, Dahl HM, Franceschetti S, Carpenter S. Kufs disease due to mutation of CLN6: clinical, pathological and molecular genetic features. *Brain.* 2019 Jan 1;142(1):59-69. doi: 10.1093/brain/awy297. PMID: 30561534.
18. Arsov T, Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead CJ, Andermann E, Vears DF, Cossette P, Rajagopalan S, McDougall A, Sofia V, Farrell M, Aguglia U, Zini A, Meletti S, Morbin M, Mullen S, Andermann F, Mole SE, Bahlo M, Berkovic SF. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J*



- Hum Genet. 2011 May 13;88(5):566-73. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.04.004. Epub 2011 May 5. PMID: 21549341; PMCID: PMC3146726.
19. Topçu M, Tan H, Yalnizoğlu D, Usubütün A, Saatçi I, Aynacı M, Anlar B, Topaloğlu H, Turanlı G, Köse G, Aysun S. Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopathologic studies. *Turk J Pediatr.* 2004 Jan-Mar;46(1):1-10. PMID: 15074367.
 20. Khan KN, El-Asrag ME, Ku CA, Holder GE, McKibbin M, Arno G, Poulter JA, Carss K, Bommireddy T, Bagheri S, Bakall B, Scholl HP, Raymond FL, Toomes C, Inglehearn CF, Pennesi ME, Moore AT, Michaelides M, Webster AR, Ali M; for NIHR BioResource-Rare Diseases and UK Inherited Retinal Disease Consortium. Specific Alleles of CLN7/MFSD8, a Protein That Localizes to Photoreceptor Synaptic Terminals, Cause a Spectrum of Nonsyndromic Retinal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Jun 1;58(7):2906-2914. doi: 10.1167/iovs.16-20608. PMID: 28586915.
 21. Allen NM, O'hici B, Anderson G, Nestor T, Lynch SA, King MD. Variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis due to a novel heterozygous CLN8 mutation and de novo 8p23.3 deletion. *Clin Genet.* 2012 Jun;81(6):602-4. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01777.x. Epub 2011 Dec 28. PMID: 22220808.
 22. Ranta S, Lehesjoki AE. Northern epilepsy, a new member of the NCL family. *Neurol Sci.* 2000;21(3 Suppl):S43-7. doi: 10.1007/s100720070039. PMID: 11073227.
 23. Haddad SE, Houry M, Daoud M, Kantar R, Harati H, Mousallem T, Alzate O, Meyer B, Boustany RM. CLN5 and CLN8 protein association with ceramide synthase: biochemical and proteomic approaches. *Electrophoresis.* 2012 Dec;33(24):3798-809. doi: 10.1002/elps.201200472. PMID: 23160995.
 24. Hershenson J, Burke D, Clayton R, Anderson G, Jacques TS, Mills P, Wood NW, Gissen P, Clayton P, Fearnley J, Mole SE, Houlden H. Cathepsin D deficiency causes juvenile-onset ataxia and distinctive muscle pathology. *Neurology.* 2014 Nov 11;83(20):1873-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000000981. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25298308; PMCID: PMC4240432.
 25. Huin V, Barbier M, Bottani A, Loblirius JA, Clot F, Lamari F, Chat L, Rucheton B, Fluchère F, Auvin S, Myers P, Gelot A, Camuzat A, Caillaud C, Jornéa L, Forlani S, Saracino D, Duyckaerts C, Brice A, Durr A, Le Ber I. Homozygous GRN mutations: new phenotypes and new insights into pathological and molecular mechanisms. *Brain.* 2020 Jan 1;143(1):303-319. doi: 10.1093/brain/awz377. Erratum in: *Brain.* 2020 Mar 1;143(3):e24. PMID: 31855245.
 26. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, Wreikat AL, Lees AJ. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord.* 2005 Oct;20(10):1264-71. doi: 10.1002/mds.20511. PMID: 15986421.
 27. Smith KR, Dahl HH, Canafoglia L, Andermann E, Damiano J, Morbin M, Bruni AC, Giaccone G, Cossette P, Saftig P, Grötzing J, Schwake M, Andermann F, Staropoli JF, Sims KB, Mole SE, Franceschetti S, Alexander NA, Cooper JD, Chapman HA, Carpenter S, Berkovic SF, Bahlo M. Cathepsin F mutations cause Type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet.* 2013 Apr 1;22(7):1417-23. doi: 10.1093/hmg/dd558. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23297359; PMCID: PMC3596852.
 28. Kousi M, Anttila V, Schulz A, Calafato S, Jakkula E, Riesch E, Myllykangas L, Kalimo H, Topçu M, Gökben S, Alehan F, Lemke JR, Alber M, Palotie A, Kopra O, Lehesjoki AE. Novel mutations consolidate KCTD7 as a progressive myoclonus epilepsy gene. *J Med Genet.* 2012 Jun;49(6):391-9. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100859. PMID: 22693283; PMCID: PMC3773914.
 29. Staropoli JF, Karaa A, Lim ET, Kirby A, Elbalalesy N, Romansky SG, Leydiker KB, Coppel SH, Barone R, Xin W, MacDonald ME, Abdenur JE, Daly MJ, Sims KB, Cotman SL. A homozygous mutation in KCTD7 links neuronal ceroid lipofuscinosis to the ubiquitin-proteasome system. *Am J Hum Genet.* 2012 Jul 13;91(1):202-8. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.05.023. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22748208; PMCID: PMC3397260.
 30. Lewis G, Morrill AM, Conway-Allen SL, Kim B. Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2. *J Child Neurol.* 2020 Apr;35(5):348-353. doi: 10.1177/0883073819895694. Epub 2019 Dec 29. PMID: 31884868.

Danışman: Ebru ARHAN¹

¹ Prof. Dr. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

Beyza Belde DOĞAN¹

OLGU

Yirmi beş günlük kız bebek, sarılık, ciltte morluklar, kanlı dışkılama şikâyetiyle getirildi. Sarılığın 3 günlük iken başladığı, ancak ölçüm yapılmadığı; ciltte morluklar ve bulaş şeklinde kanlı olan dışkılama şikâyetinin 2 gün önce başladığı ve her bezinde görüldüğü öğrenildi. Herhangi bir travma öyküsü olmayan olgunun huzursuzluğu, emmede azalma, kusma, ishal yakınmalarının olmadığı belirtildi.

Sistem sorgulamasında; işitme taraması yapıldığı ve normal saptandığı, emmesinin ve genel hareketlerinin normal olduğu ve nöbetinin olmadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı; miadında gebelik sonrası, 3250 gram ağırlığında, sezaryen ile doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, anne sütüyle beslediği, mama desteği almadığı ve kilo alımının iyi olduğu öğrenildi.

Aralarında ikinci derece akrabalık bulunan sağlıklı 28 yaşında baba ve 25 yaşında annenin

çocuğu olduğu, amcasının benzer şikâyetlerle 1 yaşında kaybedildiği belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 3850 gr (25-50 p)

Boy: 52 cm (25-50p)

Baş Çevresi: 36 cm (25-50p)

KTA: 148/dk

Solunum Sayısı: 50/dk

Genel durumu orta, bilinç açık, aktif, emmesi kuvvetli

Cilt rengi: Kirli sarı,

Cilt: Sağ meme lateralinde 3x3 cm, sırtta 2x3 cm ekimoz alanları

Dismorfik bulgu: yok

Kalp sesleri ritmik, ritmik, S1-S2 doğal, üfürüm yok

Solunum sesleri doğal

Karın hafif distandü görünümde.

Karaciğer midklavikular hatta yumuşak kenarlı , kot altı 3 cm, Dalak kot altı 4 cm ele geliyor.

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD.



psikiyatrik bozukluklar ve yavaş ilerleyen nörolojik bozuklukla kendini gösterir. Hepato- ve / veya splenomegali daha önce mevcutsa, kalır veya yaşla birlikte artıp ve azalabilir. Bebeklik, çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkabilir ve değişken bir süre boyunca izole bir işaret olarak kalabilir. Hatta önemli sayıda hastada (özellikle juvenil ve erişkinler) muayene sırasında splenomegali saptanmaz. Vertikal supranükleer bakış felci, dikey düzlemde bakış başlatma hatasıdır ve genellikle aşağı doğru olur. Hastadan hızla yukarı ve aşağı bakması istenerek tespit edilebilir. Hastalığın geç infant formundan itibaren tüm formlarda görülebilir ve erişkin grubun tümünde mevcuttur.

Tanıda Sfingomiyelinaz enzim analizinin yeri yoktur. Laboratuvar incelemelerinde, kemik iliği incelemesinde depolama hücreleri (köpüklü ve deniz mavisini histiyositler) görülmesi, plazma biyomarkerları olan oksisterollerin ve lizosfingomiyelin analogu olan LysoSM-509'un plazmada arttığı gösterilmesi yol göstericidir. Plazma kitotriozidaz aktivitesi hafif yükselmiş veya normal olarak ölçülür, NPC'ye spesifik değildir. Kesin tanı için NPC1 ve NPC2 gen analizleri yapılmalıdır. En sık NPC1 (Dünya genelinde >% 95) gen mutasyonu görülür. Klinik olarak (ilerleyen ataksi, dizartri, serebellar tutulum ve distoninin supranükleer dikey bakış felci ile kombinasyonu genellikle teşhise götürür) NPC hastalığı şüphesi varlığında NPC1 gen mutasyonu saptanmadığında, NPC2 gen analizinin yapılması gerektiği

unutulmamalıdır. Beyin MR görüntülemesi yapılabilir, ancak bulgular spesifik değildir. Serebellar ve kortikal atrofi (özellikle frontal bölgelerde) görülebilir. NPC için şu anda onaylanmış tek ilaç Miglustat'tır ve hastalığın nörolojik ilerlemesini yavaşlatabilir. Bunun dışında semptomatik destek tedavi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Hamza Bajwa; Waqas Azhar. Niemann-Pick Disease, StatPearls Publishing [Internet]; 2021 Jan-. PMID: 32310589
2. Gregory M. Pastores. Lysosomal Storage Disorders Principles and Practice. 2010
3. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A* 2009; 149A:446.
4. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:16.
5. Thurm A, Farmer C, Farhat NY, et al. Cohort study of neurocognitive functioning and adaptive behaviour in children and adolescents with Niemann-Pick Disease type C1. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:262.
6. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, et al. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr* 1993; 123:242.
7. Griese M, Brasch F, Aldana VR, et al. Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet* 2010; 77:119.
8. Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, et al. Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inher Metab Dis* 2002; 25:491.
9. Klünemann HH, Elleder M, Kaminski WE, et al. Frontal lobe atrophy due to a mutation in the cholesterol binding protein HE1/NPC2. *Ann Neurol* 2002; 52:743.

OLGU-A

Bir yaşında erkek çocuk, gözlerini bir noktaya dikme ve kollarda kasılmaları olması nedeniyle getirildi. Bu şikâyetlerin 2 aylıktan itibaren gözleendiği, serebral palsi ve epilepsi tanılarıyla izlendiği öğrenildi. Beş aylık iken fenobarbital tedavisi başlandığı ancak fayda görmediği, sadece uyanık iken olan kasılmalarının devam ettiği, kasılmalar sırasında bilincinin açık olduğu belirtildi.

Sistem sorgulamasında göz takibinin zayıf olduğu, sese yönelebildiği, beslenmesinin uzun sürede tamamlanabildiği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, term gebelik sonrası 2800 gram olarak, spontan vajinal yol ile doğduğu, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, iki günlük iken sarılık nedeni ile fototerapi aldığı öğrenildi. Halen başını tutamadığı, desteksiz oturamadığı, yürümeye başlamadığı ve anlamlı kelimesinin olmadığı belirtildi. Bilinen ek hastalığı olmayan olgunun, aralarında akrabalık bulunan sağlıklı anne ve babanın çocuğu olduğu, 10

yaşında benzer şekilde etkilenmiş kız kardeşinin olduğu, ailede bilinen benzer hastalığı olan başka kimse olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 9 kg (25-50 p)

Boy: 73 cm (25-50 p)

Baş Çevresi: 46,5 cm (25-50 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, iletişimi yaşına göre kısıtlı

Dismorfik bulgu: yok Ciltte leke: yok Hepatosplenomegali: yok.

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok.

Pupiller izokorik. Işık refleksi direkt ve indirekt bilateral pozitif.

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok.

Pitozis yok.

Fasiyal asimetri yok.

Fasikülasyon yok.

Tüm ekstremitelerde tonus azalmış.

Kas gücü: Alt ve üst ekstremitelerde spontan ha-

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., İzmir



normal neopterin ve biopterin düzeyi ve artmış 3-OMD, L-Dopa ve 5-HTP düzeylerinden oluşur. Hastaların %99'unda düşük HVA ve 5-HIAA bildirilmiştir (12). Hastamızın BOS nörotransmitter metabolitlerinin değerlendirilmesinde yaşa uygun referans aralıkları göz önüne alındığında literatürle uyumlu şekilde HVA, 5-HIAA, THB düzeylerinde azalma ve 3-OMD ve 5-HTP konsantrasyonlarında ise artış saptandı. Literatürde ilaç tedavisine yanıtın değişken ve klinik şiddete bağlı olabileceği, tedavi yanıtı iyi olan hastalarda bile klinik semptomların hiçbir zaman tamamen düzelmediği bildirilmiştir (16). Literatürde dopamin agonistleri, monoamin oksidaz inhibitörleri, piridoksal fosfat, piridoksin, antikolinergik ajanlar, folinik asit, L-Dopa/karbidopa, L-Dopa, 5-hidroksitriptofan, benzodiazepinler, melatonin ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri kullanımıyla ilgili veriler vardır (12). Olgumuzda verilen pramipeksol, selegilin, piridoksin ve folinik asit kombinasyon tedavisi ile okülojirik krizlerin, diskinezi, distoninin ciddiyetinde hafif bir azalma ve göz temasında hafif bir iyileşme gözlemlendi.

Kaynaklar

1. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales SJ, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol*. 2011 Aug;10(8):721-33.
2. Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The pediatric neurotransmitter disorders. *J Child Neurol*. 2007 May;22(5):606-16.
3. 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.
4. Saini AG, Sharma S. Movement Disorders in Inherited Metabolic Diseases in Children. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(3):332-7.
5. Lee W-T, Weng W-C, Peng S-F, Tzen K-Y. Neuroimaging findings in children with paediatric neurotransmitter diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Jun;32(3):361-70.
6. 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.
7. Hyland K. The lumbar puncture for diagnosis of pediatric neurotransmitter diseases. *Ann Neurol*. 2003;54 Suppl 6:S13-7.
8. Pearl PL, Wallis DD, Gibson KM. Pediatric neurotransmitter diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Mar;4(2):147-52.
9. Rodan LH, Gibson KM, Pearl PL. Clinical Use of CSF Neurotransmitters. *Pediatr Neurol*. 2015 Oct;53(4):277-86.
10. Friedman J. Sepiapterin Reductase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
11. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, Chang R, Gasperini S, Saletti V, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol*. 2012 Apr;71(4):520-30.
12. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan;12(1):12.
13. Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010 Jul;75(1):64-71.
14. Alfadhel M, Kattan R. Aromatic amino Acid decarboxylase deficiency not responding to pyridoxine and bromocriptine therapy: case report and review of response to treatment. Vol. 6, *Journal of central nervous system disease*. 2014. p. 1-5.
15. Leuzzi V, Mastrangelo M, Polizzi A, Artiola C, van Kuilenburg ABP, Carducci C, et al. Report of two never treated adult sisters with aromatic L-amino Acid decarboxylase deficiency: a portrait of the natural history of the disease or an expanding phenotype? *JIMD Rep*. 2015;15:39-45.
16. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, Ikonomidou H, Knust A, Laass MW, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Jun;32(3):371-80.

Danışman: Semra HIZ KURUL¹

¹ Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., İzmir

OLGU

Dört aylık erkek hasta nöbet geçirme şikâyeti ile getirildi. Nöbetinin jeneralize tonik klonik vasıfta olduğu, yaklaşık 10 dakika kadar sürdüğü, nöbet anında parmak ucu kan şekerinin 20 mg/dl olduğu ve intravenöz dekstroz uygulanması sonrası nöbetinin durduğu, en son 5 saat önce uykuya yatırılmadan beslendiği öğrenildi. İshal, kusma, ateş ve diğer herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmadığı belirtildi. Eş zamanlı yapılan biyokimyasal değerlendirmelerde kan şekerinin 18 mg/dl ve kan gazı incelemesinin metabolik asidoz ile uyumlu olduğu görüldü.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal dönemde sorun olmadığı, miadında C/S ile 3500 gram ağırlığında doğduğu, doğumda herhangi bir istenmeyen durum olmadığı, küvöz bakımı almadığı, motor gelişiminin yaşına uygun olduğu, sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildi. Aralarında akrabalık bulunan sağlıklı yaşında baba ve 26 yaşında annenin çocuğu olduğu, bir tane sağlıklı erkek kardeşinin olduğu, annenin hipotiroidi nedeni ile takip edildiği öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 7000 gr (34,5 p)

Boy: 63 cm (15,4 p)

Baş Çevresi: 41,5 cm (27 p)

BMI: 17,6 (60 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, aktif, çevreyle ilgili

Baş boyun muayenesi

Doğal, saç ve saçlı deri doğal. Trakea orta hatta tiroid nonpalpable

Orofarinks, tonsiller doğal, yüksek damak mevcut. Bilateral dış kulak yolu ve kulak zarı doğal

Toraks-Solunum sistemi

Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Ral yok, ronküs yok. Deformite yok

Kardiyovasküler sistem

Kalp sesleri ritmik. S1,S2 doğal, üfürüm yok, ek ses yok

Abdomen muayenesi

Batın rahat hassasiyet yok. Karaciğer kot altı 7 cm ele geliyor. Dalak normal. Traube açık.

¹ Uzm. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., Kırıkkale



hiperürisemi beklenmemesine rağmen hepatomegaliye eşlik eden ketoasidoz, hiperlipidemi ve büyüme geriliği ile GSD I ile karışabilmektedir. Kas tutulumunun olduğu Tip 3A olgularında kreatin kinaz (CK) yüksekliği eşlik etmektedir. Kas tutulumu yaş ilerledikçe artmaktadır. Yapılan elektromiyografik testlerde miyopati ile uyumlu bulgular gözlenmektedir.

Tanı için karaciğer, kas dokusu ve fibroblastlarda enzim aktivitesinin düşük olduğu gösterilebildiği halde günümüzde en sık moleküler tanı yöntemleri kullanılarak AGL genindeki mutasyonlar taranmaktadır. Herhangi bir neden ile alınmış kas veya karaciğer biyopsilerinde periyodik asit-Schiff (PAS) boyasının pozitifliği glikojen dokusunu göstermektedir.

Hastalığın spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır ve hipoglisemiyi önlemek üzere yapılan beslenme planları tedavinin en önemli aşamasıdır. Hipoglisemiden korunmak için sık beslenme ve çığ mısırs nişastası önerilmektedir. Bu hastalar glukoneogenez ile ilgili bir problemleri olmaması nedeniyle yüksek proteinli diyetten fayda görebilmektedirler. Yapılan bir çalışmada diyetle toplam enerjinin % 30'unu proteinlerden karşılamak üzere hazırlanmış, aşırı çığ nişasta tüketiminin önlenmesinin amaçlandığı yüksek proteinli diyet ile Tip 3A hastalarında gelişebilecek kardiyomyopatinin önlenildiği gösterilmiştir (1).

Kaynaklar

1. Dagi AI, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Dec;32 Suppl 1(01):S103-6. doi: 10.1007/s10545-009-1088-x. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19322675; PMCID: PMC3808093.

2. Jean-Marie Saudubray Matthias R. Baumgartner John Walter Eds. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment 6th Edition*
3. Georg F. Hoffmann JohannesZschocke, WilliamL.Nyhan Editors; *Inherited Metabolic Diseases A Clinical Approach; Second Edition ISBN 978-3-662-49410-3. DOI 10.1007/978-3-662-49410-3*
4. Nenad Blau, Marinus Duran, K. Michael Gibson, Carlo Dionisi-Vici Editors *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.*
5. <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children?>
6. Austin SL, Proia AD, Spencer-Manzon MJ, Butany J, Wechsler SB, Kishnani PS. Cardiac pathology in glycogen storage disease type III. *JIMD Rep*. 2012;6:65-72. [PMC free article] [PubMed]
7. Bao Y, Dawson TL Jr, Chen YT. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. *Genomics*. 1996;38:155-65. [PubMed]
8. Bao Y, Yang BZ, Dawson TL Jr, Chen YT. Isolation and nucleotide sequence of human liver glycogen debranching enzyme mRNA: identification of multiple tissue-specific isoforms. *Gene*. 1997;197:389-98. [PubMed]
9. Bernier AV, Sentner CP, Correia CE, Theriaque DW, Shuster JJ, Smit GP, Weinstein DA. Hyperlipidemia in glycogen storage disease type III: effect of age and metabolic control. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31:729-32. [PMC free article] [PubMed]
10. Ben Chehida A, Ben Messaoud S, Ben Abdelaziz R, Ben Ali N, Boudabous H, Ben Abdelaziz I, Ben Ameer Z, Sassi Y, Kaabachi N, Abdelhak S, Abdelmoula MS, Fradj M, Azzouz H, Tebib N. Neuromuscular involvement in glycogen storage disease type III in fifty Tunisian patients: phenotype and natural history in young patients. *Neuropediatrics*. 2019;50:22-30. [PubMed]
11. Cheng A, Zhang M, Okubo M, Omichi K, Saltiel AR. Distinct mutations in the glycogen debranching enzyme found in glycogen storage disease type III lead to impairment in diverse cellular functions. *Hum Mol Genet*. 2009;18:2045-52. [PMC free article] [PubMed]
12. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York, NY: McGraw Hill; 2001:1521-51.

Danışman: Selda BÜLBÜL¹

¹ Prof. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD, Kırıkkale

OLGU

On beş aylık kız çocuk, ateş ve kusma nedeniyle getirildi. Laboratuvar incelemelerinde laktik asidoz, hipoglisemi, hiperürisemi ve ketonüri saptandığı belirtildi.

Özgeçmiş sorgulandığında; 40 haftalık gebelik sonrası, 3400 gram ağırlığında, vajinal yolla doğduğu öğrenildi. Postnatal dönemde solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yirmi üç gün boyunca yatışı yapıldığı, solunum desteği verildiği, izlem sırasında hipoglisemi ve metabolik asidoz geliştiği, bu tablonun intravenöz glukoz ile düzeltildiği öğrenildi. On beş aylık oluncaya kadar bir yakınması olmadığı, motor gelişiminin yaşına uygun seyrettiği, anne sütü ve sofra besinleri ile beslendiği ve herhangi bir besin reddi olmadığı belirtildi.

Soy geçmişinde; aralarında kuzen akrabalığı bulunan anne ve babanın ikinci çocuğu olduğu ve beş yaşındaki erkek kardeşinin sağlıklı olduğu ifade edildi.

Fizik Muayene

Vücut ağırlığı: 10,55 kg (SDS: 0,36, persentil: 64,06),

Boy: 78 cm (SDS: -0,16, persentil: 43,64)

Baş çevresi: 45,7 cm (SDS: -0,69, persentil: 24,51),

Vücut ısısı: 39 °C idi.

Genel durumu orta, kussmaul solunumu vardı.

Solunum sesleri eşit ve doğal, ral ve ronküs yoktu.

Kardiyovasküler sistem muayenesi doğaldı.

Batın rahat, hassasiyet yok, karaciğer kot altı dört cm ele geliyordu, sol lob ele gelmiyordu. Genitoüriner sistem muayenesi doğaldı.

Pupiller izokorik, ışık refleksi bilateral alınıyordu.

Derin tendon refleksleri dört ekstremitede normoaktif idi.

İlk Değerlendirme

Olguyu özetleme

Ateş ve kusma şikâyeti ile başvuran olgunun tetkiklerinde hipoglisemi, laktik asidoz, hiperürise-

¹ Uzm. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., İstanbul



talarda atak sırasında hipoglisemi, laktik asidoz, artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis ve hiperürisemi görülür. İdrar organik asit analizinde gliserol ve gliserol 3-fosfat artmıştır. Plazma trigliserid ölçümünde kullanılan testler gliserolü trigliseritten ayıramadığı için psödohipertrigliseridemi görülebilir (8).

Kesin tanı klinik ve laboratuvar olarak şüphelenilen olgularda moleküler ve/veya enzimatik analiz ile doğrulanabilir. FBPaz enzim ölçümü karaciğer dokusu veya mononükleer beyaz kan hücrelerinde yapılabilir. Ancak hem noninvaziv olması hem de kolay ulaşılabilirlik açısından moleküler analiz önerilmektedir. Hastalıkta genotip-fenotip korelasyonu bildirilmemiştir. Tanı için fruktoz yüklem testi tehlikeli olabileceğinden kaçınılmalıdır (2).

Ayrııcı tanıda herediter fruktoz intoleransı, organik asidemiler (beta ketotiyolaz eksikliği, vb), glikojen depo hastalığı tip 1, pirüvat karboksilaz eksikliği, yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal hastalıklar ve PGM1-CDG yer alır.

Ataklar çocukluk döneminde daha sık görülmele birlikte yaş ilerledikçe sıklıkları azalır. Atak sırasında hipoglisemi düzeltmek için oral ve intravenöz glukoz desteği verilmelidir. Kan gazında pH <7,1 ise bikarbonat desteği verilebilir. Fruktoz, sukroz, sorbitol ve gliserol alımından kaçınılmalıdır. Ataklar arası dönemde hipogliseminin önlenmesi için uzun açıklardan kaçınılmalıdır. Bunun için sık beslenme ve bir yaşından sonra çığ mısır nişastası ile desteklenen diyet tedavisi planlanmalıdır (9). Ayrıca enfeksiyon riskini azaltmak için rutin aşılama ve yıllık grip aşısı önerilmektedir. Enfeksiyon dönemlerinde enerji alımının arttırılması konusunda aileler uyarılmalıdır.

Özellikle çocukluk dönemindeki ataklar sırasında fruktoz, sakkaroz, gliserol ve sorbitol içeren gıda maddeleri ve ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hastalar ≤ 2 g/kg/gün fruktozu genellikle iyi tolere ederler ancak özellikle küçük çocuklarda yüksek doz fruktozun (>1g/kg) tek bir seferde alınması önerilmemektedir (2).

Kaynaklar

1. Saudubray Jean-Marie, Baumgartner Matthias, Walter John (Eds.) (2016). Inborn metabolic disease. 6th edition. Springer. ss: 30-31.
2. Bijarnia-Mahay S, Bhatia S, Arora V. Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency. 2019 Dec 5. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020
3. Pinheiro FC, Sperb-Ludwig F, Ligabue-Braun R, Schüler-Faccini L, de Souza CFM, Vairo F, Schwartz IVD. Genetic analysis of patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Gene*. 2019 May 30;699:102-109. doi: 10.1016/j.gene.2019.03.007.
4. Visser G, Bakker HD, de Klerk JBC, Smeitink JAM, Smit GPA, Wijburg FA. Natural history and treatment of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency in the Netherlands. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:207. (abstract)
5. Lebigot E, Brassier A, Zater M, Imanci D, Feillet F, Thérond P, de Lonlay P, Boutron A. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical and genetic features in French patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015 Sep;38(5):881-7. doi: 10.1007/s10545-014-9804-6.
6. Li N, Chang G, Xu Y, Ding Y, Li G, Yu T, Qing Y, Li J, Shen Y, Wang J, Wang X. Clinical and Molecular Characterization of Patients with Fructose 1,6-Bisphosphatase Deficiency. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 18;18(4):857. doi: 10.3390/ijms18040857.
7. Moey LH, Abdul Azize NA, Yakob Y, Leong HY, Keng WT, Chen BC, Ngu LH. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency as a cause of recurrent hypoglycemia and metabolic acidosis: Clinical and molecular findings in Malaysian patients. *Pediatr Neonatol*. 2018 Aug;59(4):397-403. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.006.
8. Afroze B, Yunus Z, Steinmann B, Santer R. Transient pseudo-hypertriglyceridemia: a useful biochemical marker of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2013 Sep;172(9):1249-53. doi: 10.1007/s00431-013-2084-6.
9. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Altınok Y, Bernabei SM, Bernstein L, Bruni G, Caine G, Cameron E, Carruthers R, Cochrane B, Daly A, de Boer F, Delaunay S, Dianin A, Dixon M, Drogari E, Dubois S, Evans S, Gribben J, Gugelmo G, Heidenborg C, Hunjan I, Kok IL, Kumru B, Liguori A, Mayr D, Megdad E, Meyer U, Oliveira RB, Pal A, Pozzoli A, Pretese R, Rocha JC, Rosenbaum-Fabian S, Serrano-Nieto J, Sjoqvist E, Timmer C, White L, van den Hurk T, van Rijn M, Zweers H, Ziadlou M, MacDonald A. International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:21.

Danışman: Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK¹

¹ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Beslenme ve Metabolizma BD., İstanbul

OLGU

On günlük kız çocuk, emmede azalma ve genel durum bozukluğu nedeniyle getirildi. Otuz iki yaşındaki annenin 1. Gebeliğinden 1. Yaşayan olarak, sezaryen ile 32 haftalık (oligohidramniyos nedeniyle), 2500 gram ağırlığında doğduğu, postnatal 3. güne kadar belenmesinin ve aktivitesinin iyi olduğu, 3. gününde emmede azalma olduğu öğrenildi. Postnatal 10. güne kadar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildiği ve letarjik durumda olması, apne gözlenmesi ve nöbet geçirmesi nedeniyle yönlendirildiği, nöbetlerinin pedal çevirir vasıfta olduğu belirtildi. Prenatal öyküsünde bir özellik olmadığı ifade edilen olgunun anne ve babası arasında akrabalık olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 2500 gr (10 p)
 Boy: 48 cm (50 p)
 Baş Çevresi: 33 cm (50–75 p)
 Genel durumu orta, letarjik görünümde, hipoaktif
 Dismorfik bulgu: yok, Ciltte leke yok
 Hepatosplenomegali: yok
 Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,
 Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++
 Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok,
 Pitozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Hipoaktif, aksiyel hipotonisite mevcut

DTR canlı, klonus yok. Babinski işareti -/-

İlk Değerlendirme

Olguyu özetleme

On günlük kız olguda, postnatal 3. gününde başlayan beslenememe, kusma, letarji ve pedal çevirme tarzında nöbet öyküsü yanı sıra fizik muayenede belirgin aksiyel hipotonisitesinin olduğu gözlenmiştir. Derin tendon reflekslerinde canlılık kaydedilmiştir.

Bulguların derlenmesi ve yorumlanması

Olgunun şikâyetlerinin anne sütü ile beslenmeyi takiben, postnatal 3. günden sonra başlaması, nöbet, ensefalopati olması altta yatabilecek intoksikasyon tipi metabolik hastalık olasılığını akla getirmektedir. Anne ve baba arasında akrabalık ve benzer kardeş öyküsü olmamasına rağmen, bu tür bir klinik tabloda doğuştan metabolik hastalıklar ekarte edilmelidir.

Ana Başlıklarla Olası Ön Tanılar

Yenidoğan döneminde nöbet ve ensefalopatiye neden olabilecek;

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara



Peroksizomal hastalıklar (Zellweger spektrumu bozuklukları)

Yaygın beyaz cevher tutulumu yanı sıra kortikal gelişim malformasyonları izlenir. Bazal gangliyonların etkilenimi beklenen bir bulgu değildir.

Vitamin yanıtı epilepsi (B6, piridoksal fosfat, folinik asit)

Çoğunlukla beyin MRG incelemelerinde belirgin patolojik bulgu saptanmaz.

Holokarboksilaz sentaz/biyotinidaz eksikliği,

Beyaz cevherde, derin gri cevher ve beyin sapı yapılarında diffüz tutulumla Leigh benzeri tutulum beklenir.

Molibden kofaktör eksikliği, Sülfid oksidaz eksikliği

Beyin MRG bulguları açısından benzer olan bu hastalıklarda erken yenidoğan döneminde beyaz cevher, korteks, bazal gangliyonlar, talamusta diffüz ödem izlenirken geç dönemde periventriküler beyaz cevherde kistik ensefalomalazik görünüm, bazal gangliyonlar ve talamusta gliyozis ve atrofi görülür.

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Ön Tanıların Birlikte Yorumlanması

Hastada metabolik asidoz ve hiperamonyeminin görülmemesi organik asidemiler ve üre döngüsü bozukluklarını büyük ölçüde dışlamaktadır. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarının birçoğunda görülmemesi gereken keton negatif hipoglisemi, kreatin kinaz yüksekliği ve kardiyak tutulum olgumuzda tespit edilmemiştir. Açıkarnitin profilinin normal olması da bizi bu ön tanılarından uzaklaştırmıştır. Plazma amino asit analizinde tespit edilmiş olan dallı zincirli amino asit yüksekliklerine idrarda organik asit analizinde tespit edilmiş olan ketoasitlerdeki artış ile beraber değerlendirildiğinde, MSUD ön planda düşünülmelidir.

Görüldüğü üzere klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular birleştirildiğinde büyük ölçüde ol-

gunun MSUD ile uyumlu olduğu anlaşılmaktadır.

Maple Syrup Urine Disease

MSUD mitokondri içerisinde yer alan “dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz” adı verilen enzim kompleksinde meydana gelen bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan bir metabolik hastalıktır. Bu enzim kompleksi dallı zincirli amino asitler olan valin, lösin ve izolösinin yıkımından sorumludur. Hastalık otozomal resesif olarak kalıtım göstermektedir. İnsidansının tüm dünyada 1/185.000 olduğu düşünülmektedir. Ülkemiz gibi akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu ülkelerde daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Bu komplekste yer alan enzimlerin aktivitelerinde meydana gelen bozukluk sonucunda vücut sıvılarında dallı zincirli amino asitlerin ve ilgili dallı zincirli ketoasitlerin birikmesine yol açar. Tedavisiz kalması durumunda biriken metabolitlerin nörotoksik etkilerine bağlı olarak geri dönüşümsüz nörolojik hasarlanma meydana gelir. Klasik olarak yenidoğan döneminde gelişme geriliği, beslenme güçlüğü ve idrarda çemen kokusu ile kendini gösterir. Tedavi, katabolik sürecin düzeltilmesi için yüksek oranda enerji (dektroz) replasmanı, toksik metabolitlerin uzaklaştırılması için ekstrakorporeal detoksifikasyon yöntemlerinin kullanılması ve kronik dönemde dallı zincirli amino asitlerin diyet kısıtlanmasından oluşur. Tedavinin erken dönemde başlatılmaması durumunda geri dönüşü olmayan nörolojik hasara neden olacağı için hastalığın erken tanınması ve erken dönemde tedaviye başlanması önem teşkil etmektedir.

Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
2. M.S. van der Knaap, J. Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition. 2005
3. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. [Updated 2020 Apr 23]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®
4. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. J Nutr. 2006;136:243S-9S.

Mehtap KAĞNICI¹**OLGU**

Yirmi üç yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 3. yaşayan çocuk olarak 40 haftalık gebelik sonrası 2800 gram ağırlığında doğan ve yenidoğanın geçici takipnesi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenirken, hipotoni, konvülsiyonlar, korneada ödem, korpus kallozum agenezisi, polikistik böbrekleri saptanmış olan 27 günlük erkek bebek olası metabolik hastalıklar açısından yönlendirildi. Sekiz günlükten itibaren başlayan ve tekrarlayan nöbetleri olduğu belirtildi.

Sistem Sorgulanmasında; emme refleksinin olmadığı, orogastrik sonda ile beslenmeye başlandığı öğrenildi.

Anne ve baba arasında akrabalık olduğu ve diğer iki kardeşinin sağlıklı oldukları belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 3500 gr (< 3 p),

Boy: 55 cm (10p),

Baş Çevresi: 35,5 cm (3-10 p)

Dismorfik bulgular: Yüksek ve çıkık alın, küçük çene, yüksek arklı damak, geniş ön fontanel, arka fontanale kadar açık sütürler, basık burun, epikantal kıvrım, bilateral inmemiş testis, Pes ekino-varus dâhil multipl konjenital anomalisi mevcut. Genel durumu orta - kötü,
Pupiller izokorik DIR/IDIR :+++/
Göz dibinde bilateral optik atrofi,
Retinada yaygın pigmentasyon artışı saptandı.
Pitozis yok
Fasiyal asimetri yok
Fasikülasyon: yok
Kas gücü: 4 ekstremitelerde spontan hareket yok, hipoaktif
Tonus: tüm ekstremitelerde hipotonisite mevcut
DTR hipoaktif
Moro ve emme refleksleri yok,
Klonus yok,
Babinski -/
Hepatosplenomegali: yok
Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok.
Ciltte leke yok

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., Antalya



birleştirildiğinde Zellweger sendromu tanısı ile izleme alındı.

Hastanın beslenmesinin ayarlanması ve semptomlara göre destek tedavileri uygulandı. Adrenokortikal Yetmezliğe yönelik olarak diüurnal ACTH, kortizol ve kan şekeri takibi ile diyetinde uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlanması; total enerjinin %34 ü yağdan, yağdan gelen enerji toplam enerjinin %21'i Lorenzo'nun yağı ve gliserol trioleat ile birlikte beslenme programı ayarlandı. Aileye hastalık prognozu hakkında bilgi verildi. Taburculuk sonrası 3 aylıkken beslenme sonrası morarması olması üzerine servise alınan olgu izleminde kaybedildi.

Hastamızın anne ve babası arasında akraba evliliği mevcut olup, başlangıç bulguları neonatal dönemde gözlenmiş olup; yenidoğan döneminde başlayan dirençli nöbetler ve ağır hipotonisite ile karakteristik kraniyofasiyal bulguları mevcuttu. Çok uzun zincirli yağ asidi analizi ile tanı alan hastamızın Genetik analizinde PEX 1 geninde c.2226+2T>C homozigot mutasyon saptandı. Akraba evliliği nedeni ile anne ve babasında da PEX 1 geninde c.2226+2T>C heterozigot taşıyıcılık saptandı. Sağlıklı kardeşlerin de bu yönden taranması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi planlandı.

Peroksizomal Bozukluklar

Peroksizomların yokluğu veya tek bir peroksizomal enzim eksikliği sonucu biyokimyasal anormalliklerin ve klinik spektrumun geniş bir yelpazede görülmesi ile karakterizedir. Semptomların başlangıç yaşı yenidoğan döneminden erişkinliğe kadar değişmektedir. Genellikle etkilenen organ sistemleri merkezi ve periferik sinir sistemi, göz, işitsel sinir, karaciğer, böbreküstü bezleri ve iskelet sistemi olup; ciddi bir gelişimsel gecikme ile ortaya çıkabildiği gibi normal zekâlı bireyler de vardır. Klinik olarak, peroksizomal bozukluklar

tanısal yaşlarına göre kabaca üç gruba ayrılabilir; maktadır;

- (1) Yenidoğan – İnfantil Başlangıç
- (2) Çocukluk Çağı Başlangıçlı Form ve
- (3) Adölesan – Erişkin Başlangıçlı Form

Yenidoğan - infantil başlangıç yaşı olan Zellweger Spektrum Bozukluğu hastaları genellikle tanımlanan klasik Zellweger sendromuna çok benzeyen ve birden fazla konjenital defektle karakterize olan şiddetli fenotip gösterirler.

Zellweger sendromu infantlarda en sık görülen peroksizomal hastalıktır. Serebrohepatorenal sendrom, peroksizomal biyosentez bozukluklarının prototipidir. Tipik kraniyofasiyal dismorfizm ve derin nörolojik anormallikler ile karakterizedir. Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemizde nadir görülen metabolik hastalıkların sıklığı yüksek olup, neonatal başlangıçlı epileptik ensefalopatilerin ayırıcı tanısında Zellweger Sendromu mutlaka düşünülmesi gereken kalıtsal metabolik hastalıktır.

Kaynaklar

1. Gerald V. Raymond, Kristin W. Barañano, S. Ali Fatemi. Peroxisomal Disorders, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. E868.
2. Wanders RJ, Waterham HR, Ferdinandusse S. Metabolic interplay between peroxisomes and other subcellular organelles including mitochondria and the endoplasmic reticulum. *Front Cell Dev Biol.* 2016;3:83.
3. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863 (Suppl 5):922-33.
4. Klouwer FC, Huffnagel IC, Ferdinandusse S, et al. Clinical and biochemical pitfalls in the diagnosis of peroxisomal disorders. *Neuropediatrics.* 2016;47 (Suppl 4):205-20.
5. Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, et al. Zellweger Spectrum Disorder. 2003 Dec 12 [Updated 2020 Oct 29]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>



6. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, Steinberg SJ, Wangler MF, Rush ET, Hacia JG, Bose M. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: an overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. Available online. 2016. Accessed 11-1-22.
7. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. Available online. 2015. Accessed 11-1-22.
8. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, Steinberg SJ, Wangler MF, Rush ET, Hacia JG, Bose M. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* 2016;117:313–21. [PMC free article] [PubMed]
9. Ebberink MS, Mooijer PA, Gootjes J, Koster J, Wanders RJ, Waterham HR. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat.* 2011;32:59–69.
10. Fujiki Y. Peroxisome biogenesis and human peroxisome-deficiency disorders. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2016;92:463–77. [PMC free article] [PubMed]
11. Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, van der Knaap MS, van Hove J, Pizzino A, McNeill NH, Helman G, Simons C, Schmidt JL, Rizzo WB, Patterson MC, Taft RJ, Vanderver A. GLIA Consortium. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab.* 2015;114:501–15. [PMC free article] [PubMed]
12. Kenneth F. Swaiman, John Phillips. *Muscular Tone and Gait Disturbances*, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. E64.
13. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(7):586–599.
14. Vilchis Z, Najera N, Pérez-Duran J, et al. The high frequency of genetic diseases in hypotonic infants referred by neuropaediatrics. *Am J Med Genet A.* 2014;164(7):1702–1705.
15. M.S. van der Knaap, J.Valk. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition.* 2005
16. Singh I, Moser AE, Goldfischer S, Moser HW. Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984; 81:4203-7.
17. Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, Spiro AJ, Valsamis MP, Wisniewski HK, et al. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science.* 1973;182:62-4.
18. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763:1733-48.
19. Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:193-7.

OLGU

Üç yaşında kız çocuk, 2 gündür devam eden ateş, burun akıntısı, öksürük sonrasında uykuya meyil ve jeneralize tonik klonik özellikte nöbet geçirme nedeniyle getirildi.

Diğer organ sistemlerinin sorgulanmasında ek şikâyeti olmadığı ve geçirmiş olduğu ek hastalığı bulunmadığı, benzer şikâyetlerinin daha önce olmadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında, 3500 gram ağırlığında C/S ile doğduğu, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, postnatal dönemde kuvözde kalma veya sarılık öyküsü olmadığı, gelişim basamaklarının yaşına uygun olduğu öğrenildi.

Hastanın akrabalık bağı bulunmayan, sağlıklı 35 yaşında baba ve 28 yaşında annenin birinci gebeliğinden birinci yaşayan çocuk olarak doğduğu ve ailenin tek çocuğu olduğu belirtildi. Başka kardeş veya ölü doğum öyküsü yoktu.

Fizik Muayene

Vücut Isısı: 38,8 °C

Nabız: 128 /dakika

Solunum Sayısı: 28 /dakika

Genel durumu orta, uykuya meyilli, letarjik

Tonsiller ve Orofarinks: Hiperemik

Solunum Sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor.

Ral /Ronküs yok

Mezokardiyak odakta 2/6 derece pansistolik üfürüm+

Hepatosplenomegali yok

Pupiller İzokorik, ışık refleksi +/+ ,Nistagmus Yok

Pitozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Derin Tendon Refleksleri: Hiperaktif

Tonus: 4 ekstremitede tonus artışı mevcut

Ense sertliği mevcut

Ciltte leke yok

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Fellowship, Çocuk Nöroloji BD., Ankara



Beyin manyetik rezonans görüntülenmesi (MRG) ANE-1 tanısı için bilgisayarlı tomografiden daha hassastır, özellikle klasik olarak T2-FLAIR ağırlıklı MRG'de bilateral talamus ve beyin sapında simetrik hiperintens T2 sinyal uzaması gösteren lezyonlar bu hastalığın en belirgin özelliğidir. Lezyonlar yaygın olarak T1'de hipointenstir ve sıklıkla difüzyon kısıtlılığı bildirilmiştir. Daha az sıklıkla lezyonlar servikal omurilik, serebellum, medial temporal loblar veya insular korteks ve mamiller cisimler, hipokampus, amigdala, klastrum ve dış kapsül dâhil olmak üzere diğer subkortikal bölgelerde bulunabilir. Bu multifokal lezyonlar tipik olarak simetrik, ancak asimetrik olabilir. Ayrıca lezyonlar hastalığın seyri boyunca ödemden peteşiyal kanamaya ve nekroza kadar ilerleyebilir. Klinik iyileşmeyi takiben lezyonlar tamamen düzelebilir veya atrofi, hemosiderin birikimi veya beyaz cevher kistlerinin gelişimi ile sonuçlanabilir. Viral ensefalitlerin (özellikle influenza virüsü) nöroradyografik bulguları ile ANE-1 arasında önemli bir örtüşme olabilir. Bu bulgu, influenza ile tetiklenen ensefalitlerin hemen hemen aynı nörogörüntüleme bulgularına, ancak farklı klinik seyirlere sahip olması ve gen-çevre ara yüzünün karmaşıklıklarını vurgulaması açısından dikkate değerdir. Bu nedenle, influenza ANE'ye neden olan ajan olarak tanımlansa bile, RANBP2 için ek genetik testler gerekmektedir.

ANE-1 tedavisi genellikle yoğun bakım şartları altında antiviral tedavi ve immünodülatör tedavi şeklindedir. ANE-1 nadir görülen bir durum olduğundan, potansiyel terapötikleri araştıran çalışmalar sınırlıdır. Steroidlerle erken tedavi, inflamasyonu azaltarak sitokin fırtınası ve metabolik disfonksiyonun tedavisine ikincil olduğu düşünülen iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Steroidler, anti-inflamatuvar etkilere ek olarak, mitokondri üzerinde koruyucu düzenleyici etkiler sağlayarak, nöroprotektif etki ve sinaptik plastisiteye olanak tanıyabilirler. Steroidlerin özellikle nöroinflamasyonla ilişkili ödemin sınırlama amacıyla yüksek dozda kullanılması mümkündür.

Aynı terapötik etki IVIG, plazmaferez veya antivallerle görülmemiştir.

Hastalığın patofizyolojisine dayanarak, IL6 veya TNF alfa inhibisyonu gibi hedefe yönelik tedaviler önemli rol alabilir, ancak bu hedeflenen biyolojikler üzerindeki çalışmalar sınırlıdır ve kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında tocilizumab kullanımından yalnızca bir pediatrik vaka serisinin fayda sağladığı rapor edilmiştir. IL6 inhibisyonunun birincil faydasının hem sitokin aktivasyonunu sınırlamasından hem de ikincil sitotoksik beyin hasarının önlenmesinden gelebileceği öne sürülmüştür.

ANE-1, etkin tedavi seçeneklerinin olmaması ve sıklıkla atlanan tanıya bağlı olarak tedavide gecikme olması nedeniyle mortalitesi yüksek, heterojen bir klinik ve genetik sendromdur. ANE-1'in artan farkındalığı kritiktir. Uygun ve zamanında tanı tedavi açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Neilson, " e interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy," *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 22, no. 6, pp. 751-757, 2010.
2. Neilson, M. D. Adams, C. M. Orr et al., "Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2," *e American Journal of Human Genetics*, vol. 84, no. 1, pp. 44-51, 2009.
3. Lee YJ, Hwang SK, Lee SM, Kwon S. Familial acute necrotizing encephalopathy with RANBP2 mutation: the first report in Asia. *Brain Dev* 2017;39:625-8.
4. Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009;31:221-7.
5. Denier C, Balu L, Husson B, Nasser G, Burglen L, Rodriguez D, Labauge P, Chevret L. Familial acute necrotizing encephalopathy due to mutation in the RANBP2 gene. *Neurol Sci* 2014;345:236e8.
6. Bergamino L, Capra V, Biancheri R, Rossi A, Tacchella A, Ambrosini L, Mizuguchi M, Saitoh M, Marazzi MG. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful? *Brain Dev* 2012;34:384e91.
7. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child* 2003; 88:122.



8. Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51:480.
9. Stüve O, Zamvil SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol* 1999; 12:395.
10. Caldemeyer KS, Smith RR, Harris TM, Edwards MK. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 1994; 36:216.
11. Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51:480.
12. Gray MP, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32:395.

Danışman: Tuğba HİRFANOĞLU¹

¹ Prof. Dr. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

OLGU

Üç yaşında erkek, desteksiz oturamama, konuşamama, el ince becerilerinde gerilik nedeniyle getirildi. İlk olarak 6 aylıkken destekle oturmada gecikme, baş kontrolünün tam olmaması ve yaşlarına göre gevşek bir çocuk olduğu fark edildiği, destekli oturmaya son birkaç aydır başladığı, halen emekleyemediği ve anlamlı kelimesi olmadığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edebildiği, sese yöneldiği, beslenmesinin normal olduğu öğrenildi

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında, 2500 gram ağırlığında C/S ile doğduğu, doğuma ait komplikasyon olmadığı belirtildi.

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın çocuğu olduğu, 10 yaşında sağlıklı bir erkek kardeşinin olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 28 Kg (25-50 P)

Boy: 116 Cm (25-50 P)

Baş Çevresi: 49,5 cm(25-50 P)

Genel Durumu iyi, bilinç açık, göz teması ve çevreyle ilgisi mevcut.

Pupiller izokorik, IR:++/++

Göz Hareketleri: Yukarı bakış normal diğer yönlere göz hareketlerinde okülomotor apraksi mevcut

Pitozis Yok

Fasiyal Asimetri Yok

Nistagmus Yok

Fasikülasyon Yok

El hareketleri koordinasyonu bozuk, obje kavrayışı yavaş

Kas Gücü: 4 ekstremitte spontan eşit hareketli

Tonus: Hipotonik aksiyel hipotonisite mevcut

DTR'ler normoaktif, Klonus Yok

Hepatosplenomegali yok

Ciltte bulgu yok

¹ Uzm.Dr., Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Konya



Tartışma

Olgumuzun temel özellikleri olan motor ve bilişsel becerilerde gerilik nedeniyle getirilen çocuklarda geniş bir etiyoloji listesi ile karşılaşmaktayız. Ayrıca gün geçtikçe, tanı için kullanılan testlerin nitelikleri ve ulaşılabilirliği arttıkça, daha önceden tanımlanmış, klinik bulguları iyi bilinen hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalığın geniş yelpazede bir belirti, muayene bulgusu, laboratuvar ve görüntüleme verileri ile ortaya çıktığı gözlemlenmeye başlanmıştır. Bu nedenlerle bu bölümde ayırıcı tanı yapılırken yüzyıllardır kullanılagelen parça verileri birleştirerek, daha önceden komponentleri tanımlanmış tümele (hastanın tanı aldığı hastalık) ulaşma yolu kullanılmış, fakat kesin ifadelerden kaçınılarak; "düşündürebilir, uzaklaşılabilir" ifadeleri tercih edilmiştir.

Motor ve bilişsel becerilerde gerilik ile gelen hastalarda beyin görüntüleme bulguları genellikle patolojik bulgular göstermektedir. Bu nedenle olgumuzda mevcut bulguları nedeniyle ilk olarak beyin görüntülemesi planlanmıştır. Beyin MRG örnekleri ile olguda kesin bir tanıya gidilememiş, saptanan hipoplazi/atrofi bulguları ve klinik birlikte değerlendirildiğinde halen farklı gruplardaki birçok hastalık tanısına ulaşma ihtimali bulunmakta idi. Mevcut imkânlar dâhilinde hastaya geniş çaplı genetik inceleme yapılarak kesin tanıya varılmıştır.

Spinocerebellar Ataksi Tip 42

Nörogelişimsel gerilik ve erken başlangıçlı ataksi (SCA TİP 42) ilk defa 2018 yılında Chemin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. CACNA1G geninde mutasyon sonucu görülen oldukça nadir otozomal dominant bir SCA türüdür. SCA 42'li tüm hastalarda yaşamın ilk yılından itibaren olan global gelişme geriliği, aksiyel hipotoni ve beyin MRG'de serebellar atrofi/hipoplazi vardır. Ayrıca daha önce tanımlanan bazı olgularda dismorfik yüz bulguları ve parmak anomalileri vardır.

Kaynaklar

1. Maawali A, Blaser S, Yoon G. Diagnostic approach to childhood onset cerebellar atrophy: a 10-year retrospective study of 300 patients. *J Child Neurol* 2012;27(9):1121–1132
2. Poretti A, Wolf NI, Boltshauser E. Differential diagnosis of cerebellar atrophy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(3): 155–167
3. Matilla-Dueñas A. The ever expanding spinocerebellar ataxias. Editorial. *Editorial Cerebellum* 2012;11(4):821–827
4. M.S. van der Knaap, J.Valk. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders* Third Edition. 2005

Danışman: Nesrin CEYLAN¹

¹ Doç. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

Olgu- A

On beş yaşında erkek hasta, yürümede dengesizlik, algılama ve anlamada yetersizlik olması nedeniyle başvurdu. Mevcut şikâyetlerinin yürümeye ve konuşmaya başladığı dönemden itibaren fark edildiği ve giderek ilerlediği öğrenildi. On sekiz aylıkken yürümeye başladığı, okuma yazmayı 3. sınıfta öğrenebildiği ifade edildi.

Özgeçmişinde 27 yaş annenin ikinci gebeliğinden ikinci bebeği olarak miadında, 3000 gram sezaryen ile doğduğu, 17 günlük iken sarılık nedeni ile fototerapi uygulandığı, 3 aylık iken konvülsiyon geçirdiği ve 2 gün yoğun bakımda takip edildiği belirtildi. Altı aylık iken sık ishal ve kilo alamama olması nedeni ile kistik fibrozis tanısı konularak A,-D,E,K vitaminleri ile pankreas enzim replasman tedavileri başlanmıştır. Hastanın kistik fibrozis açısından genetik olarak taşıyıcı olduğu, ter testinin sınırdan yüksek bulunduğu ve tanının klinik olarak düşünüldüğü öğrenildi. Üç kez endoskopi, 3 kez kolonoskopi yapılarak normal olarak değerlendirildi. Miyopi olması nedeni ile gözlük kullanan, B12 düşüklüğü sebebi ile çocuk hematoloji takibinde

olan olgunun sık tekrarlayan ishalleri ve akciğer enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı.

Soy geçmişinde anne baba arasında akrabalık olmadığı belirtilen ailenin iki çocuğu olup birinci çocuğun 18 yaşında kız ve sık tekrarlayan ishali olduğu, mental düzeyinin ise normal olduğu belirtildi.

Fizik Muayene

Boy:167, 6 cm (25-50 p)
Vücut Ağırlığı: 47,7 kg (3-10 p)
Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere oryante
Dismorfik bulgu yok
Ciltte leke yok
Hepatosplenomegali yok
Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok
Pupiller izokorik DIR+/+ ve IR +/+
Göz hareketleri her yöne serbest, pitozis yok
Fasiyal asimetri yok ve diğer kraniyal sinir muayeneleri normal
Kas gücü ve tonusu doğal.
Yürüme hafif ataksik
Serebellar testler disdiydokinezi ve dismetri pozitif

¹ Uzm Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Adana



Spinal tutulum; STK'nin nadir görülen bir varyantıdır. Yavaş ilerleyen miyelopati, kortikospinal ve dorsal kolon demiyelinizasyonu ile karakterizedir. Genel olarak spinal ksantomlu hastalar, klasik STK hastalarına göre daha hafif bir klinik seyre sahiptir. STK'nin bu varyantında, zeka neredeyse normaldir.

Göz; Hastaların çoğunda ilk görülen bulguların biridir. Genelde 10 yaştan önce ortaya çıkar ve bilateraldir.

Diğer; Erken yaşlanma ve Hipotiroidizm görülebilir (5,6,7).

Tanıdan klinik, laboratuvar ve beyin MRG ile şüphelenilir. Hikâyede neonatal kolestatik sarılık, dirençli diyare, çocukluktan önce ortaya çıkan katarakt, Adölesan ve yetişkinlerde ortaya çıkan tendon ksantomları, ataksi, spastik paraparezi, entelektüel ya da psikiyatrik bozulma durumunda STK düşünülmeli ve ileri araştırmaların yapılması planlanmalıdır. Laboratuvarında safra asit sentezinde meydana gelen bozukluktan dolayı serumda kolestanol seviyesinde 5-10 kat artış görülür. Kenodeoksikolik asit ciddi düzeyde azalır iken; safra, idrar ve serumda da safra alkol düzeyi ciddi ölçüde artar. Laktat düzeyi yükselir ama spesifik değildir. Kan-beyin bariyeri bozulduğu için BOS'ta kolestanol düzeyi artar. Nörogörüntüleme beyin tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerinde diffüz atrofi, beyaz cevher sinyal değişiklikleri görülür. Serebellumda bilateral fokal serebellar lezyonlara rastlanır. T2 MRG'de lezyonlar dentat nükleus, globus pallidus, substansiya nigra ve inferior olive'de görülür. Bilateral serebellar lezyonlar ve serebellum beyaz cevherde lezyonların çoğunlukta olması lökodistrofilardan ayırıcı tanıda önemlidir (8). STK den şüphelenilen hastalarda moleküler genetik testlerle CYP27A1'deki biallelik patojenik varyantların gösterilmesiyle konulur. Moleküler test yaklaşımları, tek gen testi veya multigen panelinin kullanımını içerebilir. Sekans analizi dâhil olmak üzere moleküler genetik test, bireylerin yaklaşık %99'unda CYP27A1 mutasyonlarını tespit edebilir.

Ayırıcı tanıda nörolojik bozukluktan miyotonik distrofi erken başlangıçlı katarakt nedenlerinden olması sebebi ile mutlaka akılda tutulmalıdır. Tendon ksantomları sitosterolemiada görülebilir. Ancak nörolojik bulgular ve katarakt gözlenmez.

Tedavide Kenodeoksikolik asit kullanılır. 15mg/kg/gün dozunda kullanılır. Amaç kolestanol sentezini azaltmaktır. Statinler tercih edilmez. Erken dönemde nörolojik bulgular tam ortaya çıkmadan önce tedavi başlanması progresyonu yavaşlatmada etkilidir (9,10).

Kaynaklar

1. van Bogaert L, Schere H, Epstein E. Une forme cérébrale de la cholestérinose généralisée, Masson et Cie, Paris 1937.
2. Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous xanthomatosis. GeneReviews. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409/ (Accessed on July 18, 2019).
3. Leitersdorf E, Reshef A, Meiner V, et al. Frameshift and splice-junction mutations in the sterol 27-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis in Jews or Moroccan origin. J Clin Invest 1993; 91:2488.
4. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. J Biol Chem 1991; 266:7779.
5. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. J Inherit Metab Dis 2014; 37:421.
6. Sekijima Y, Koyama S, Yoshinaga T, et al. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. J Hum Genet 2018; 63:271.
7. Clayton PT, Verrips A, Sistermans E, et al. Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. J Inherit Metab Dis 2002; 25:501.
8. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. Neurology 2009; 72:750.
9. Berginer VM, Salen G. LDL-apheresis cannot be recommended for treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. J Neurol Sci 1994; 121:229.
10. Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. J Child Neurol 2003; 18:633.

Danışman: Mustafa KÖMÜR¹

¹ Doç Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Mersin

OLGU

On iki yaşında erkek çocuk, çocuk cerrahi servisinde bisiklet kazasının neden olduğu karın travmasını takiben gelişen pankreatit nedeniyle izlenirken gözlerinde titreme, hareket kısıtlılığı, yürüyüş bozukluğu ve bilinç değişiklikleri nedeniyle danışıldı. Kazaya kadar her hangi bir sağlık sorunu olmayan hastanın okul başarısının iyi olduğu ve okulun basketbol takımında görev aldığı öğrenildi. Yaklaşık 29 gündür oral alamadığı için önce intravenöz sıvı, sonrasında total parenteral nütrisyon ile (TPN) beslendiği belirtildi.

Sistem sorgulamasında; kişi ve nesnelere takip edebildiği, çift görme şikâyetinin olduğu, aralıklı olarak baş dönmesinin, anlamsız konuşmalarının dengesiz yürümesinin başladığı öğrenildi. Yürüme bozukluğunun ilk olarak TPN ile beslenme başladıktan on dokuz gün sonra fark edildiği, yirmi dört gün sonra ise baş dönmeleri başladığı için ayağa kalkamadığı, yirmi beşinci günde uzağa bakarken cisimlerin titrediğini belirttiği ve yazısının bozulduğu görülmüştü. Son iki günde

de bu bulgulara aralıklı konfüzyon ve anlamsız konuşmalar eklendiği ifade edildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında normal vajinal yolu ile doğduğu, doğum ağırlığının 3650 gram olduğu, doğuma eylemine ait bir komplikasyon olmadığı, ve gelişim basamaklarının zamanında kazanıldığı öğrenildi.

Hastamızın, aralarında akrabalık bulunmayan 42 yaşındaki sağlıklı baba ve 39 yaşındaki sağlıklı annenin birinci çocuğu olduğu, kardeşinin herhangi bir sağlık sorunu bulunmadığı ve ailede bilinen bir kalıtsal hastalık veya nörodejeneratif süreç olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 42 kg (25-50 p)

Boy: 158 cm (75-90 p)

Ateş: 37,2⁰ C

Genel durumu: Orta, bilinci apatik, kooperasyonu yeterli değildi.

¹ Uzm Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Adana



Kaynaklar

1. Nörometabolik Hastalıklar Olgularla Klinik Ve Görüntüleme İpuçları, Prof Dr Kurşat Aydın, Medikal Kitap Evi
2. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-55. [CrossRef]
3. Basoglu M, Yetimalar Y, Gurgor N, et al. Neurological complications of prolonged hunger strike. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1089-97. [CrossRef]
4. Azim W, Walker R. Wernicke's encephalopathy: a frequently missed problem. *Hosp Med* 2003; 64: 326-7.
5. Hahn JS, Berquist W, Alcorn DM, et al. Wernicke encephalopathy and beriberi during total parenteral nutrition attributable to multivitamin infusion shortage. *Pediatrics* 1998; 101: E10. [CrossRef]
6. Sequeira Lopes da Silva JT, Almaraz Velarde R, Olgado Ferrero F, et al. Wernicke's encephalopathy induced by total parental nutrition. *Nutr Hosp* 2010; 25: 1034-6.
7. UpToDate [online]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/wernickes-encephalopathy>. Accessed 22.01.2012.
8. Zhong C, Jin L, Fei G. MR Imaging of nonalcoholic Wernicke encephalopathy: a follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2301-5.
9. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2

Danışman: Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN¹

¹ Prof Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

OLGU

On iki yaşında erkek çocuk, son bir yıldır ara ara olan anlamsız gülme, kollarda istemsiz hareketler ve kasılmalar nedeniyle getirildi. Bu süre içinde ilerleyici olan konuşma bozukluğunun ortaya çıktığı, içine kapanma ve kişilik değişikliği olduğu, son bir yıldır okul başarısında azalma fark edildiği belirtildi. Katı gıdaları yutarken bazen zorluk yaşadığı, iştahsızlık ve kilo kaybı olduğu ifade edildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 39. gestasyonel haftada spontan vajinal yol ile doğduğu, küvözde kalmadığı öğrenildi. Erken çocukluk döneminde gelişim basamaklarının yaşitları ile uyumlu olduğu, son bir yıla kadar ailenin fark ettiği bir sorun olmadığı belirtildi.

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı 43 yaşında baba ve 38 yaşında annenin ikinci çocuğu olduğu, 15 yaşında ve 8 yaşında iki sağlıklı kız kardeşinin olduğu öğrenildi. Akrabalarda ve aile bireylerinde benzer hastalığı olan kimse yoktu.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 40 kg (25-50 p)

Boy: 151 cm (25-50 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, oryante ve koopere. Göz dibi doğal

Dismorfik bulgu yok, ciltte leke yok, hepatosplenomegali yok

Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Pitozis yok

Yüzde asimetri yok

Tonus doğal. Üst ekstremitelerde ara ara olan distonisi mevcut.

Kas gücü: Üst ve alt ekstremitelerde kas gücü 5/5

Yürüyüş paterni normal

DTR'ler canlı, klonus yok. Taban derisi refleksi fleksör.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara



bazen pariyetal bölgeye de uzanır. Diğer alanlardaki beyaz cevher lezyonları nadirdir. Konumları büyük ölçüde subkortikaldir ve ventriküler duvara ulaşamayabilirler. Beyaz cevher lezyonları genellikle büyük ve birleşiktir, ancak çoklu, küçük, izole lezyonlar bulunabilir. Beyaz cevher değişiklikleri gri cevher lezyonlarının aksine genellikle asimetriktir. İnternal kapsül arka bacakları ve eksternal kapsül etkilenebilir. Kontrast tutulumu görülmez.

Serebellar lezyonlar daha az sıklıkta görülür. Dentat nükleuslarda bilateral lezyonlar görülebilir. Serebellar beyaz cevher, özellikle dentat nükleusun etrafındaki alan anormal olabilir. Beyin sapı lezyonları sıktır. En sık tutulan alanlar midbrain tektum ve tegmentum, red nükleus, substantia nigra, pons tabanının orta kısmı ve pontin tegmentumdur. Midbrain ve ponsta atrofi görülebilir.

Midbrainden geçen T2 ağırlıklı bir görüntü, superior kollikulusun düşük sinyal yoğunluğu, substantia nigranın lateral kısmının düşük sinyal yoğunluğunun kaybı, red nükleusun normal düşük sinyal yoğunluğunun ve orta beyin tegmentumunun yüksek sinyal yoğunluğunun varlığı ile birlikte “dev panda yüzü” olarak adlandırılan görünümü ortaya çıkarabilir.

MRG, hem tanı hem de takip amacıyla Wilson hastalığında değerlidir. En önemli ayırıcı tanıları, özellikle pons tabanında bir lezyon varsa, solunum zinciri defektleri ve ekstrapontin miyelinozistir.

Nörolojik şikâyetleri olan hemen hemen tüm hastalarda ve nörolojik olarak normal olan bazı hastalarda MRG anormaldir. İstisnai durumlarda nörolojik anormalliklerin varlığına rağmen normal MRG bildirilmiştir. Başarılı tedavi ile MRG anormalliklerinin düzeldiği veya ortadan kalktığı gösterilmiştir.

Serebral lezyonlar ve klinik semptomatoloji birbiri ile ilişkili olabilir. Distoni, putamen lezyonları ile ilişkilidir; dizartri hem putamen hem kaudat nükleustaki lezyonlarla ilişkilidir. Hem substantia nigra hem putamen ve kaudat nükleustaki lezyonlar parkinsonizm ile ilişkilidir. Superior serebellar pedinkül, red nükleus ve talamus dâhil olmak üzere efferent serebellar yollarındaki anormallikler klinik serebellar belirtilerle ilişkilidir. Dentat çekirdekdeki lezyonlar kinetik tremor ve dismetri ile ilişkilidir. Red nükleustaki lezyonlar proksimal kinetik tremor ile ilişkilidir. Jeneralize atrofi ve subkortikal beyaz cevher lezyonları bilişsel gerilik ile ilişkilidir.

Nörolojik semptomlarla başvuran ve beyin MRG’de özellikle putamen, kaudat nükleus tutulumu olan hastalarda ayırıcı tanıda Wilson hastalığı mutlaka düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Merle, U. et al . 2007. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson’s disease: a cohort study. *Gut* 56: 115–120. Taly, A.B. et al . 2007.
2. M.S. van der Knaap, J.Valk. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*. Third Edition. 2005
3. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman’s Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
4. Gregory A, Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. 2013 Feb 28 [Updated 2019 Oct 21]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/>
5. Friedman J. Sepiapterin Reductase Deficiency. 2015 Jul 1. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304122/>
6. Jonathan W. Mink, Terence D. Sanger. Movement Disorders, in Swaiman’s Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. E160

OLGU

Yirmi yedi günlük kız çocuk (düzeltilmiş yaş 39 hafta ile uyumlu), gözlerinde titremeler olması şikâyetiyle getirildi. Dismorfik görünümü olan olgu genetik ve metabolik tetkikleri planlanarak takibe alındı. Üç aylık iken başlayan iki - üç saniyede bir kendini geriye doğru atar şekilde sıçraması olduğu, bu durumun yaklaşık yarım saat kadar devam ettiği ve gün içinde birkaç kez olduğu belirtildi. Vertikal ve horizontal nistagmusun aralıklı olarak devam ettiği öğrenildi. Elektroensefalografi (EEG)'de diffüz ensefalopati ile birlikte aktif multifokal epileptik bozukluk saptanan hastada klonazepam sonrası yaklaşık bir ay nöbet izlenmedi, ancak benzer özellikte nöbetlerin tekrarlaması nedeniyle tedaviye okskarbazepin eklendi. İzleminde tekrar nöbet gözlenmediği ve nistagmus olmadığı belirtildi, ancak göz teması ve takibi olmayan olgu altı aylık iken, son bir aydır uykuda veya uyanırken her gün çok sayıda aniden kasılıp morardığı ve bu durumun bazen bir dakika sürdüğü belirtilen nöbetleri olması nedeniyle tekrar başvurdu. Epileptik spazmları gözlenen ve EEG'de hipsaritmi paterni saptanan has-

taya 2 ay süresince prednizolon tedavisi başlandı ve nöbetleri kontrol altına alınabildi. Prednizolon bırakıldıktan bir hafta sonra spazm nöbetleri tekrar başladığı, yaklaşık iki hafta sürdüğü, klobazam tedavisi sonrasında nöbet izlenmediği belirtildi. Hasta bir yaşında iken çok seyrek ve kısa süreli kendini kasma şeklinde nöbetlerinin olduğu ifade edildi. İlaça dirençli epilepsi ve epileptik ensefalopati bulguları ile birlikte belirgin aksiyel hipotonisi, ağır motor ve bilişsel gelişim geriliği gösterdiği gözlemlendi.

Sistem sorgulamasında; nistagmusun zamanla azalıp kayb olduğu ancak izleminde göz teması olmadığı, kişi ve nesnelere takip etmediği, sese yöneldiği, emme ve yutma bozukluğu olmadığı, tüm ekstremitelerini eşit spontan hareket ettirebildiği, ancak hipotonik ve hipoaktif olduğu öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 35 haftalık, 2810 gram ağırlığında sezaryen ile doğduğu, doğuma ait komplikasyon olmadığı, kuvözde kalmadığı, erken gelişim basamaklarının yaşatlarına göre geri olduğu, 14 aylık olmasına rağmen des-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Konya



Son yıllarda, çeşitli EİEE ile nedensel olarak ilişkili olan çok sayıda gen tanımlanmıştır ve WW alanı içeren oksidoredüktaz (WVOX) gen mutasyonları da son zamanlarda bu genlerden biri olarak kabul edilmiştir (1).

WVOX, önemli bir tümör baskılayıcı gen olarak kabul edilmektedir (2). WVOX ile ilişkili santral sinir sistemi bozukluklarının klinik yelpazesi oldukça geniş ve heterojendir, ayrıca potansiyel mekanizmalar hakkında çok az bilgi vardır. Son yıllarda WVOX gen mutasyonları otozomal resesif spinoserebellar ataksi tip 12 ve aynı zamanda WVOX ile ilişkili epileptik ensefalopati (WOREE) sendromu olarak da tanımlanan bir durum olan erken infantil epileptik ensefalopati ile ilişkilendirilmiştir (3, 4, 5, 6). Günümüzde WVOX işlev kaybı diğer çeşitli SSS patolojileri ile de nedensel olarak bağlantılı bulunmuş ve WVOX gen mutasyonuna bağlı nörodejeneratif hastalıklar, yaygın nörogelişimsel gerilikler, mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz gibi pek çok hastalık için bir risk geni olarak WVOX ile ilişkilendirilmiştir (7).

WVOX ile ilişkili erken infantil epileptik ensefalopatili hastaların en ayırt edici özelliği, yaşamın ilk haftasından itibaren başlayan ilaca dirençli epilepsidir. Etkilenen çocuklarda genellikle yaygın gelişimsel anormallikler, erken başlangıçlı spastik kuadrupleji, psikomotor gecikme, dil gelişiminin olmaması, yürüme bozukluğu ve genellikle yaşamın ilk iki yılı içinde ölüm görülür. Pek çok vakada mikrosefali, zayıf göz teması veya hiç göz teması olmaması, retina dejenerasyonu ve optik atrofi gibi görme anormallikleri görülür. Bu hastaların beyin MRG'sinde genellikle hipomiyelinizasyon, korpus kallozum hipoplazisi dâhil olmak üzere değişen derecelerde beyin yapısal kusurları, supratentorial yapılarda hacim kaybı özellikle frontal ve temporal bölgelerde gri ve beyaz cevheri tutan progresif serebral atrofi ve silviyan fissürlerin genişlemesi gibi bulgular saptanabilir. Bu durum nörodejenerasyonu düşündürülen ilerleyici beyin atrofisi ile ilişkilendirilebi-

lir. Postnatal dönemde erken başlayan ve günlük gözlenen sık epileptik nöbetler, EEG'de spazm ve hipsaritmi paternleri ile yaygın gelişimsel gerilik WOREE'nin en önemli özellikleridir. Hastalarda fokal, jeneralize, mikst tip nöbetler olabilir ve tonik, klonik, tonik-klonik, absans ve miyoklonik nöbetler ile infantil spazmlar bildirilmiştir. Bu hastalarda dismorfik özellikler (yuvarlak hipotonik yüz, dolgun yanaklar ve kısa boyun) ile aksiyel hipotoni, distal hipertoni ve omurga deformitesi (erken başlangıçlı skolyoz ve kifoz) ve görme bozuklukları tanıyı destekleyebilecek erken ilişkili belirtiler olabilir ve bu fenotipin klinisyenler tarafından belirlenmesi erken tanı ve uygun genetik danışmanlığa yardımcı olabilir. WOREE vakalarının spesifik klinik ve moleküler özelliklerinin incelemeleri çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

KAYNAKLAR

1. Oates S, Tang S, Rosch R, et al. Incorporating epilepsy genetics into clinical practice: a 360°evaluation. *NPJ Genom Med.* 2018;3:13. Published 2018 May 10.
2. Bednarek AK, Laffin KJ, Daniel RL, Liao Q, Hawkins KA, Aldaz CM. WVOX, a novel WW domain-containing protein mapping to human chromosome 16q23.3-24.1, a region frequently affected in breast cancer. *Cancer Res.* 2000;60(8):2140-2145.
3. Ehaideb SN, Al-Bu Ali MJ, Al-Obaid JJ, Aljassim KM, Alfadhel M. Novel Homozygous Mutation in the WVOX Gene Causes Seizures and Global Developmental Delay: Report and Review. *Transl Neurosci.* 2018;9:203-208.
4. Serin HM, Simsek E, Isik E, Gokben S. WVOX-associated encephalopathies: identification of the phenotypic spectrum and the resulting genotype-phenotype correlation. *Neurol Sci.* 2018;39(11):1977-1980.
5. Piard J, Hawkes L, Millh M, et al. The phenotypic spectrum of WVOX-related disorders: 20 additional cases of WOREE syndrome and review of the literature [published correction appears in *Genet Med.* 2019 Feb 20;]. *Genet Med.* 2019;21(6):1308-1318.
6. Mignot C, Lambert L, Pasquier L, et al. WVOX-related encephalopathies: delineation of the phenotypical spectrum and emerging genotype-phenotype correlation. *J Med Genet.* 2015;52(1):61-70.
7. Aldaz CM, Hussain T. WVOX Loss of Function in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):8922.



8. Su T, Yan Y, Xu S, Zhang K, Xu S. Early onset epileptic encephalopathy caused by novel compound heterozygous mutation of WWOX gene. *Int J Dev Neurosci.* 2020;80(2):157-161.
9. He J, Zhou W, Shi J, Zhang B, Wang H. A Chinese patient with epilepsy and WWOX compound heterozygous mutations. *Epileptic Disord.* 2020;22(1):120-124.
10. Shaukat Q, Hertecant J, El-Hattab AW, Ali BR, Suleiman J. West syndrome, developmental and epileptic encephalopathy, and severe CNS disorder associated with WWOX mutations. *Epileptic Disord.* 2018;20(5):401-412.
11. Yang C, Zhang Y, Song Z, Yi Z, Li F. Novel compound heterozygous mutations in the WWOX gene cause early infantile epileptic encephalopathy. *Int J Dev Neurosci.* 2019;79:45-48.

OLGU

Sekiz yaşında erkek hasta son zamanlarda ortaya çıkan dikkat eksikliği, hiperaktivite, el ince motor işlevlerinde beceriksizlik ve parmak ucu yürüme nedeniyle getirildi. İki yıl önce adrenal yetmezlik tanısı aldığı ve endokrinoloji bölümünde takip edilmekte olduğu öğrenilen olgunun son bir yıldır okulda dikkat eksikliği ve konsantrasyon güçlüğü yaşamakta olduğu ve ders başarısında düşme olduğu ifade edildi.

Sistem sorgulamasında; görme, işitme, çiğneme ve yutma işlevlerinde sorun olmadığı, nöbet geçirmediği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında bir gebelik sonrasında, 3400 gram ağırlığında doğduğu, doğumda herhangi bir istenmeyen durum olmadığı, motor ve bilişsel gelişim basamaklarının yaşlıları ile uyumlu olduğu öğrenildi.

Anne ve babası arasında akrabalık bulunmamaktaydı. On dört yaşındaki abisi ve 10 yaşındaki ablasının herhangi bir sağlık sorunu yoktu. An-

nesinin bir dayısının 30 yaşında yürüme yetisini kaybettiği ve tekerlekli sandalyeye bağımlı olduğu başka bir merkezde araştırıldığı, ancak herhangi bir tanı koyulamadığı belirtildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 28 kg (50-75 p)

Boy: 128 cm (50-75 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, kooperasyonu geri, oryantasyonu değerlendirilemedi

Dismorfik bulgu: Yok

Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok
Ptozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Kas gücü: 4 ekstremitede normal. Obje kavrama ve el koordinasyonu tam

Parmak ucu yürümesi mevcut

Tonus: normal

DTR alınamadı, klonus yok

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara



rinin (ÇUZYA) beta oksidasyonunda meydana gelen bozukluklar sonucunda, vücutta çeşitli dokularda, özellikle santral sinir sisteminde (SSS) ÇUZYA birikimi ve buna bağlı inflamasyon ve hasar meydana gelmektedir. X-ALD'nin birçok formu tanımlanmıştır. Klinik bulgular asemptomatik hastalık veya izole adrenal yetmezlikten, ağır, ilerleyici nörodejeneratif hastalığa kadar farklılık göstermektedir. Aynı mutasyonu taşıyan aile bireylerinde dahi farklı klinik bulgular görülebilmektedir. Hastalığın tanımlanmış olan başlıca klinik formları; çocukluk çağı serebral form, adrenomiyelonöropati (AMN), adölesan-erişkin başlangıçlı form, olivopontoserebellar form, yalnızca Addison formu ve asemptomatik hastalardır. Çocukluk çağı serebral X-ALD (ÇSALD), hastalığın çocuklarda en sık görülen ve en ağır formu olup, tedavi almayan hastalarda adrenal yetmezliği takiben, SSS disfonksiyonu ve takiben kısa süre içerisinde vejetatif süreç gelişmekte ve hastalar kaybedilmektedir. Klasik olarak 10 yaşından önce ortaya çıkmaktadır ve ilk aşikâr klinik bulgu adrenal yetmezlik olabilmektedir. Allojenik Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), ÇSALD'de nörodejenerasyonu durdurduğu bilinen tek etkili tedavi yöntemidir. HKHN'nin etkili olabilmesi için erken dönemde uygulanması gerekmektedir.

X-ALD'nin sık görülen diğer bir formu adrenomiyelonöropati (AMN)'dir. Genellikle erişkin yaş erkek hastalarda yürüme güçlüğü ve sfinkter disfonksiyonu ile ortaya çıkmaktadır. Esas olarak spinal tutulumu neden olmakta, ancak hastaların % 30-60'ında ilerleyici nörolojik bulgular ile seyreden serebral tutulum eşlik etmektedir. Bu nedenle, özellikle serebral belirtileri olan AMN hastaları HKHN'den fayda görebilmektedir.

Hastalığın tanısında ÇUZYA analizinden faydalanılmaktadır. Özellikle C26:0, C24:0/C:22 ve C26:0/C22:0 oranlarında yükseklik tanıda yol gösterici olmaktadır.

Beyin MRG bulgularının klinik bulgulardan önce ortaya çıkması nedeniyle X-ALD şüphesi olan hastalara görüntüleme yapılması önem

taşımaktadır. En sık tespit edilen MR bulguları jeneralize serebral atrofi, korpus kallozumun spleniumu, internal kapsülün arka bacağı ve pariyetookspital beyaz cevherin demiyelinizasyonudur. AMN'de spinal kord ve beyin sapı, kortikospinal ve spinoserebellar traktuslar, internal kapsülün posterior bacağı ve serebral pedinküller tutulmaktadır.

Beyin MRG, hastalığın serebral formunda HKHN'den fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır. ALD'ye spesifik nörolojik fonksiyon skalası ve Loes skorlaması ile hastalığın şiddeti belirlenmektedir. Loes skoru < 10 olan hastaların HKHN'den fayda gördüğü bildirilmektedir.

Tedavide özellikle ÇSALD'de erken dönemde yapılan HKHN küratiftir. Lorenzo'nun yağı olarak isimlendirilen erusic ve oleic asit karışımından oluşan yağ asitlerinin plazmadaki ÇUZYA seviyelerini bir miktar azalttığı bildirilmektedir, ancak nörolojik bulgular üzerinde belirgin bir etkisi görülmemektedir.

Kaynaklar

1. Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:486.
2. Hein S, Schonfeld P, Kahlert S, Reiser G. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture. *Hum Mol Genet* 2008;17:1750-1761.
3. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet*. 2015;8:109-21.
4. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 2020;41:577-93.
5. Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, et al. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000;31:227-39.
6. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
7. M.S. van der Knaap, J.Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition. 2005

Emine Gülben YURDAGÜL¹

OLGU

İki günlük erkek yenidoğan bebek, doğum sonrası izlemi sırasında nöbet geçirmesi nedeni ile getirildi.

Yirmi iki yaşındaki annenin antenatal takiplerinde sorun olmadığı öğrenilen ilk gebeliğinden spontan olarak vajinal yolla doğduğu, doğumda istenmeyen durum olmadığı belirtildi.

Fizik Muayene

Genel durumu kötü, entübe, mekanik ventilatörde görüldü. Hastanın nöbet hali devam etmekteydi.

Dismorfik bulgu: yok.

Ciltte leke yok.

Hepatosplenomegali yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++

Göz hareketleri değerlendirilemedi,

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Tonus: hipotonik

DTR canlı, klonus yok.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi takibinde aEEG monitörizasyonu yapıldı. Monitörizasyonu esnasında nöbet aktivitesinin devam etmekte olduğu görüldü.

İlk Değerlendirme

Olguyu özetleme

İki günlük yenidoğan bebekte, 24. saatinden itibaren başlayan ve status epileptikus olarak değerlendirilen nöbetler, hipotoni görülmüştür.

Bulguların derlenmesi ve yorumlanması

İlk 24 saat içinde başlayan status şeklinde devam eden nöbetleri olan, genel durumu kötü ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan olguda santral sinir sisteminin etkilenmiş olduğunu ve status tablosu ile karşı karşıya olduğumuz düşünülmüştür. Yenidoğan nöbetleri etiyojisinin araştırılmasını destekler.

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Bursa



Karbamoil Fosfat Sentetaz İlişkili Hiperamonyemi

Üre siklus defekti grubundan bir metabolik hastalıktır. X e bağlı kalıtılan ornitin transkarbamilaz eksikliği nedeni ile oluşmaktadır. Tipik olarak yenidoğan döneminde ilk 24-48 saatte ortaya çıksa da erken çocukluk döneminde ortaya çıkabileceği gibi geç çocukluk dönemi ve yetişkinlikte de ortaya çıkabilmektedir.

Piridoksin bağımlı epilepsi

Geleneksel antiepileptik tedaviye dirençli nöbetler ve B6 vitaminin farmakolojik dozlarına cevap ile karakterize otozomal resesif epileptik ensefalopatidir. Piridoksin bağımlı epilepsili hastaların çoğunda bozukluğa, α -aminoadipik semialdehid dehidrojenazın enzim aktivitesindeki eksiklik neden olur. Hastamızda piridoksin farmakolojik dozlarda uygulanmış ancak status halinde değişiklik görülmemiştir.

Propiyonik asidemi Otozomal resesif geçişli propiyonat katabolizması bozukluğudur. Akut hastalık metabolik asidoz, bilinç değişiklikleri, ensefalopati, ve kusmaya sebep olurken, kronik komplikasyonlar arasında zayıf büyüme, hareket bozuklukları, epilepsi bulunur.

Hastanın yapılan tetkiklerinde net tanıya ulaşılamamakla beraber ürik asit düşüklüğü bulunan olguda molibden kofaktör eksikliği düşünülmüştür.

MOCS2 (NM_004531) geninde c.471_477de linsg varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Bu genin homozigot mutasyonları Molibden kofaktör eksikliği B, (omim:252160) sendromuna neden olmaktadır.

Molibden Kofaktör Eksikliği

Molibden kofaktörün biyosentez yolağındaki birkaç tek gen kusurundan kaynaklanan otozomal resesif bozukluk nedeni ile meydana gelmektedir. Hastaların üçte ikisinde MOCS1 gen mutasyonu yoldaki ilk ara ürünü siklik pironopterin monofosfatı kan ve idrarda birikir. Hastaların çoğu yaşamın ilk birkaç gününde HİE benzeri semptomlar abartılı irkilme, uyuşukluk, inatçı nöbetler ve otonomik disfonksiyonlar ile başvurur. Fatal bir hastalık olan molibden kofaktör eksikliğinde, belirtiler genellikle postnatal ilk 1-2 haftada, oral protein alımının artmasıyla başlar. Beslenme güçlüğüünün ardından tonik-klonik kasılmalar ve periferik hipertonsite gözlenir. Yüksek sülfid düzeylerini gösteren idrar stripleri ile tespit edilebilir ve üriner cPMP testi ve mutasyon analizi ile doğrulanabilir. İzole sülfid oksidaz eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir ve kliniği molibden kofaktör eksikliğine benzer. Bu iki bozukluk arasındaki ayırıcı tanı biyokimyasal ve genetik incelemelerle yapılır.

Kaynaklar

1. Abeer J. Hani, Mohamad A. Mikati. Electroclinical Syndromes: Neonatal Onset, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. E131
2. Renée A. Shellhaas, Hannah C. Glass, Taeun Chang. Neonatal Seizures, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. E131
3. M.S. van der Knaap, J.Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition. 2005

Danışman: Cengiz HAVALI¹

¹ Doç. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa

Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ¹
Habibe KOÇ UÇAR²

OLGU

Yedi yaş dört aylık kız çocuk, sekiz ay önce geçirdiği afebril nöbet sonrası başlayan yürümede dengesizlik ve konuşmanın bozulması şikâyetiyle getirildi. Nöbetinin, jeneralize tonik-klonik (JTK) şekilde olduğu, 2-3 dakika kadar sürdüğü belirtilen olgunun sekiz ay öncesine kadar bilinen bir hastalığı olmadığı, nöbet geçirme sonrasında bağımsız yürüyememe, ataksik yürüme ve konuşmada bozulma şikâyetlerinin başladığı, anti-epileptik ilaç (AEİ) tedavisi başlandığı, JTK nöbetinin tekrarlamadığı, bununla birlikte istemsiz kasılmalarının devam ettiği öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; Yürüme yeteneğini zamanında kazandığı, nöbet geçirmeden önce ince beceri gerektiren işleri yapabildiği öğrenildi. Nöbet sonrasında öz bakım becerilerinde gerileme, ağız kenarında sürekli atımlarının olduğu, yürümesinin dengesiz olması nedeniyle bağımsız yürüyemediği not edildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; pre-

natal döneme ait özellik olmadığı, miadında bir gebelik sonrası, C/S ile 3000 gram ağırlığında doğduğu, doğuma ait komplikasyon olmadığı, gelişim basamaklarının yaşitları ile uyumlu olduğu öğrenildi. Protein reddi yoktu. Bilinen ek hastalığı olmayan hastanın daha önce hastaneye yatış öyküsü yoktu.

Soy geçmişinde aralarında 1. dereceden kuzen akrabalığı olan bir ailede doğmuştu.

Annesi 25 yaşında sağlıklı, babası 30 yaşında sağlıklı idi.

G4: 1. Hastamız, 2. Abortus, 3. 3,5 yaş, kız sağlıklı, 4. Abortus

Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 21 kg (10-25 p)

Boy: 120 cm (25p)

BÇ: 52 cm

Genel durumu iyi, bilinç açık, açık tenli, mavi gözlü, malar kızarıklığı mevcut, komutlara uy-

¹ Doc. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., Ankara

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi. Adana



Kaynaklar

1. Saini AG, Sharma S. Movement Disorders in Inherited Metabolic Diseases in Children. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020 May-Jun;23(3):332-337. doi: 10.4103/aian.AIAN_612_19.
2. Çıkkı K, Haliloğlu G. Tedavi edilebilir kalıtsal metabolik hastalıklar ve hareket bozuklukları. Dursun A, editör. *Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Hareket Bozuklukları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.15-9.
3. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin.* 2020 May;38(2):417-432. doi: 10.1016/j.ncl.2020.01.005
4. Menchise AN, Balistreri WF. Wilson disease. In: Kleigman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed). Philadelphia: Elsevier, 2016.
5. Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol.* 2020 Aug;33(4):534-542. doi: 10.1097/WCO.0000000000000837.
6. DeBarber AE, Duell PB. Update on cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol.* 2021 Apr 1;32(2):123-131. doi: 10.1097/MOL.0000000000000740.
7. Islam M, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Cerebrotendinous Xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. *Cerebellum Ataxias.* 2021 Jan 28;8(1):5. doi: 10.1186/s40673-021-00128-2.
8. Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno JS Jr, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SLC19A3. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 16-26.
9. 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
10. Kamaşak T, Havalı C, İnce H, Eyüboğlu İ, Çebi AH, Sahin S, Cansu A, Aydın K. Are diagnostic magnetic resonance patterns life-saving in children with biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease? *Eur J Paediatr Neurol.* 2018 Nov;22(6):1139-1149. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.06.009.
11. Wesół-Kucharska D, Greczan M, Kaczor M, Pajdowska M, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Halat-Wolska P, Kowalski P, Jurkiewicz E, Rokicki D. Early treatment of biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease improves the prognosis. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Sep 29;29:100801. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100801.
12. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol.* 2016 Feb;79(2):190-203. doi: 10.1002/ana.24551.
13. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJ, Mayatepek E, Morava E, Distelmaier F. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Mar;85(3):257-65. doi: 10.1136/jnnp-2012-304426.
14. Kono S. Aceruloplasminemia: an update. *Int Rev Neurobiol.* 2013;110:125-51. doi: 10.1016/B978-0-12-410502-7.00007-7.
15. Maser J, Grau A, Hornberger E. Acoeruloplasminämie : Diagnose und Therapie einer seltenen Erkrankung [Aceruloplasminemia : Diagnosis and treatment of a rare disease]. *Nervenarzt.* 2019 Feb;90(2):185-187. German. doi: 10.1007/s00115-018-0617-y.
16. Hogarth P, Kurian MA, Gregory A, Csányi B, Zagustin T, Kmiec T, Wood P, Klucken A, Scalise N, Sofia F, Klopstock T, Zorzi G, Nardocci N, Hayflick SJ. Consensus clinical management guideline for pantothentate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). *Mol Genet Metab.* 2017 Mar;120(3):278-287. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.11.004.
17. Hayflick SJ, Jeong SY, Sibon OCM. PKAN pathogenesis and treatment. *Mol Genet Metab.* 2022 Oct 5;137(3):283-291. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.09.011.
18. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015 Jul;11(7):414-24. doi: 10.1038/nrneurol.2015.86.
19. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. 2022 May 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
20. Coşkun T. Amino asit Metabolizması ve Bozuklukları. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2003: 313-352.
21. Levy HL. Early Development of Newborn Screening for HCU and Current Challenges. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Oct 25;7(4):67. doi: 10.3390/ijns7040067.
22. Andria G, Fowler B, Sebastio G. Disorders of sulfur amino acid metabolism. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases* (5th ed). Germany: Springer Medizin, 2012.
23. Carrillo-Carrasco N, Sloan J, Valle D, Hamosh A, Venditti CP. Hydroxocobalamin dose escalation improves metabolic control in cblC. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Dec;32(6):728-731. doi: 10.1007/s10545-009-1257-y.
24. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, Burlina A, Cerone R, Couce ML,

- Garcia-Cazorla A, la Marca G, Pasquini E, Vilarinho L, Weisfeld-Adams JD, Kožich V, Blom H, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017 Jan;40(1):21-48. doi: 10.1007/s10545-016-9991-4.
25. Bonafede L, Ficicioglu CH, Serrano L, Han G, Morgan JI, Mills MD, Forbes BJ, Davidson SL, Binenbaum G, Kaplan PB, Nichols CW, Verloo P, Leroy BP, Maguire AM, Aleman TS. Cobalamin C Deficiency Shows a Rapidly Progressing Maculopathy With Severe Photoreceptor and Ganglion Cell Loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Dec;56(13):7875-87. doi: 10.1167/iovs.15-17857.
26. Grangé S, Bekri S, Artaud-Macari E, Francois A, Girault C, Poitou AL, Benhamou Y, Vianey-Saban C, Benoist JF, Châtelet V, Tamion F, Guerrot D. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. *Lancet.* 2015 Sep 5;386(9997):1011-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00076-8.
27. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P et al (2015b) Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 38:1007–1019
28. Huemer M, Mulder-Bleile R, Burda P et al (2016) Clinical pattern, mutations and in vitro residual activity in 33 patients with severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency. *J Inherit Metab Dis* 39:115–124
29. Pastore A, Martinelli D, Piemonte F, Tozzi G, Boenzi S, Di Giovamberardino G, Petrillo S, Bertini E, Dionisi-Vici C. Glutathione metabolism in cobalamin deficiency type C (cblC). *J Inherit Metab Dis.* 2014 Jan;37(1):125-9. doi: 10.1007/s10545-013-9605-3.
30. Lerner-Ellis JP, Anastasio N, Liu J, Coelho D, Suormala T, Stucki M, Loewy AD, Gurd S, Grundberg E, Morel CF, Watkins D, Baumgartner MR, Pastinen T, Rosenblatt DS, Fowler B. Spectrum of mutations in MMACHC, allelic expression, and evidence for genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2009 Jul;30(7):1072-81. doi: 10.1002/humu.21001.
31. Peng C, Ren J, Li Y, Keqie Y, Zhou F, Zhang X, Zhu H, Hu T, Wang H, Chen X, Liu S. Preimplantation Genetic Testing for Rare Inherited Disease of MMA-CblC: an Unaffected Live Birth. *Reprod Sci.* 2021 Dec;28(12):3571-3578. doi: 10.1007/s43032-021-00621-3.
32. Fischer S, Huemer M, Baumgartner M, Deodato F, Balhausen D, Boneh A, Burlina AB, Cerone R, Garcia P, Gökçay G, Grünewald S, Häberle J, Jaeken J, Ketteridge D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Martins EG, Schwab KO, Gruenert SC, Schwahn BC, Sztriha L, Tommaske M, Trefz F, Vilarinho L, Rosenblatt DS, Fowler B, Dionisi-Vici C. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Sep;37(5):831-40. doi: 10.1007/s10545-014-9687-6
33. Bourque DK, Mellin-Sanchez LE, Bullivant G, Cruz V, Feigenbaum A, Hewson S, Raiman J, Schulze A, Siriwardena K, Mercimek-Andrews S. Outcomes of patients with cobalamin C deficiency: A single center experience. *JIMD Rep.* 2020 Nov 8;57(1):102-114. doi: 10.1002/jmd2.12179.

Fatih Mehmet Akif ÖZDEMİR¹

Olgu

Yedi buçuk yaşında erkek çocuk, son 1 yıldır olan yürürken ve koşarken düşmeleri nedeniyle getirildi. Günlük hayatında yürüyebildiği, koşabildiği, merdiven çıkabildiği, arkadaşlarıyla oyunlara katılabildiği ve nöbet öyküsü olmadığı öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; görme, işitme, çiğneme-yutma, konuşma ve kas gücü işlevlerinde bir sorun tariflenmedi.

Özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 36. gestasyonel haftada doğduğu, erken doğum nedeninin ve doğum ağırlığının bilinmediği, doğuma ait istenmeyen durum olmadığı, erken gelişim basamakları tam olarak bilinmemekle birlikte 14. ayda yürümeye ve yaşitlarına uygun zamanda konuşmaya başladığı öğrenildi. Bilinen ek hastalığı olmayan olgunun, aralarında akrobalık bulunmayan sağlıklı anne-babanın çocuğu olduğu, şu anda 19 yaşında olan 7 yaşında skolyoz teşhisi alan ve son 10 yıldır yürüyemeyen bir kız

kardeşi olduğu, diğer kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere, oryante
Pupiller izokorik, direk ve indirekt ışık refleksi (IR): ++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, nistagmus yok, pitozis yok

Fasikülasyon yok

Fasiyal asimetri yok,

Diğer kraniyal sinirleri intakt

Kas gücü tüm ekstremitelerde 5/5

Tonus doğal

Derin tendon refleksleri (DTR) alınamadı,

Klonus yok

Serebellar testlerde minimal beceriksizlik mevcut
Yürüyüş paterni ataksikti.

Hepatosplenomegali (HSM) ve ciltte leke saptanmadı

¹ Uzm. Dr., Konya Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Konya



Kaynaklar

- Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY. The Cerebellum and the Hereditary Ataxias. Swaman KF, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL et al. Swaman's Pediatric Neurology Principles and Practice. Sixth Edition. UK/USA: Elsevier Saunders; 2017. P.1564-90
- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, mcgrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 25;11(1):159
- Lynch DR, mccormick A, Schadt K, Kichula E. Pediatric Ataxia: Focus on Chronic Disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2018; 25:54-64
- van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM et al; A-T Study Group. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(7):680-9
- Schwarz N, Bast T, Gaily E, Golla G, Gorman KM, Griffiths LR et al. Clinical and genetic spectrum of SCN2A-associated episodic ataxia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019; 23(3):438-47
- Zubarioglu T, Kiykim E, Yesil G, Demircioglu D, Cansever MS, Yalcinkaya C et al. Early diagnosed cerebrotendinous xanthomatosis patients: clinical, neuroradiological characteristics and therapy results of a single center from Turkey. *Acta Neurol Belg.* 2019; 119(3):343-50
- Kısa PT, Yildirim GK, Hismi BO, Dorum S, Kusbeci OY, Topak A et al. Patients with cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed with diverse multisystem involvement. *Metab Brain Dis.* 2021; 36(6):1201-11
- McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16(6):53
- Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2021; 27;397(10280):1214-28
- Vermeer S, Meijer RP, Pijl BJ, Timmermans J, Cruysberg JR, Bos MM et al. ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia. *Neurogenetics.* 2008; 9(3):207-14
- Bayram N, Kaçar Bayram A, Daimagüler HS, Dafsari HS, Bamborschke D, Uyanik G et al. Genotype-phenotype correlations in ocular manifestations of Marinesco-Sjögren syndrome: Case report and literature review. *Eur J Ophthalmol.* 2022; 32(3):NP92-NP97
- Pedroso JL, Vale TC, da Costa SCG, Santos M, Alonso I, Barsottini OGP. Complex Movement Disorders in Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 1: Beyond the Cerebellar Syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2020; 7; 10:39
- Yılmaz D, Gürer YKY. Ataksi. Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YK. *Çocuk Nörolojisi.* Türkiye 2010. 371-56
- Al-Mahdawi S, Pinto RM, Varshney D, Lawrence L, Lowrie MB, Hughes S et al. GAA repeat expansion mutation mouse models of Friedreich ataxia exhibit oxidative stress leading to progressive neuronal and cardiac pathology. *Genomics.* 2006; 88(5):580-90
- Bidichandani SI, Delatycki MB, Ashizawa A. Friedreich ataxia. In: *GeneClinics: Medical Genetics Knowledge Base [database online].* Seattle: University of Washington. Available at <http://www.geneclinics.org>. PMID: 20301458. Last updated February 2, 2012
- Pina-Garza JE, Fenichel GM. Ataxia. *Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach,* 7. Ed. London, New York, Oxford, St Louis, Sydney, Toronto; 2003. P215-35
- Campbell WW Dejong RN. *Dejong's the Neurologic Examination.* 7th ed. Philadelphia PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013
- Salomão RPA, Gama MTD, Rezende Filho FM, Maggi F, Pedroso JL, Barsottini OGP. Late-Onset Friedreich's Ataxia (LOFA) Mimicking Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2: What Is Similar and What Is Different? *Cerebellum.* 2017; 16(2):599-601
- Panas M, Kalfakis N, Karadima G, Davaki P, Vassilopoulos D. Friedreich's ataxia mimicking hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol.* 2002; 249(11):1583-6
- Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard RW. Electromyography and nerve conduction studies in Friedreich's ataxia and autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). *Can J Neurol Sci.* 1979; 6(2):185-9
- Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7(6):1370-8
- Thoren C. Diabetes mellitus in Friedreich's ataxia. *Acta Paediatr Suppl* 1962;135:239-47.
- Simon D, Seznec H, Gansmuller A, Carelle N, Weber P, Metzger D et al. Friedreich ataxia mouse models with progressive cerebellar and sensory ataxia reveal autophagic neurodegeneration in dorsal root ganglia. *J Neurosci.* 2004; 25;24(8):1987-95

Danışman: Cengiz HAVALI¹

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa

Özge TOPTAŞ DEDEOĞLU¹

Olgu

Sekiz aylık kız bebek, kusma ve öksürükleri nedeniyle getirildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle 4 gün boyunca hastanede takip edildiği ve muayenesinde hipotoni tespit edilmesi nedeniyle yönlendirildiği belirtildi.

Sistem sorgulamasında; yenidoğan döneminde yapılan oto akustik emisyon testinin normal olduğu, sese tepki verdiği ve yöneldiği, anne sütü ve ek gıda ile beslendiği, beslenme esnasında öksürük ve morarmalarının olduğu, kusma, ishal, ensefalopati atağının olmadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, 40. gebelik haftasında sezaryen ile 3200 gram ağırlığında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, küvöz bakımı almadığı, yenidoğan döneminde başlayan sarılığının 1 gün sürdüğü ve fototerapi gerekmediği belirtildi. Son 2 aydır beslenme sırasında yutma güçlüğü ve öksürüklerinin olduğu, nörolojik gelişim basamakları sorgulandığında baş kontrolünün yeni başladığı ve desteksiz oturamadığı öğrenildi.

Soy geçmişinde; babasının 29, annesinin 25 yaşında olduğu ve aralarında 2. derece akrabalık öyküsünün bulunduğu annenin 1 tane abortus öyküsü olduğu ve ailede başka nörolojik hastalık öyküsü olmadığı kaydedildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 7,8 kg (10-25 p)

Boy: 72 cm (10-25p)

Baş Çevresi: 42 cm (10 p)

Genel durumu orta, bilinç açık, göz teması yok, ışık obje takibi kısıtlı

Dismorfik bulgu: dar alın, uzun filtrum, yüksek damak

Cilt bulgusu: leke yok, cilt kuru

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok

Solunum sistemi: Takipneik ve retraksiyonları var

Batın: Karaciğer kot altı 3-4 cm ve dalak 2 cm palpabl

Pupiller izokorik, IR:++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus var

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., Ankara



Kaynaklar

1. Elstein D, Abrahamov A, Dweck A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher disease: pediatric concerns. *Paediatr Drugs*. 2002;4(7):417-26.
2. D'Amore S, Page K, Donald A, Taiyari K, Tom B, Deegan P, Tan CY, Poole K, Jones SA, Mehta A, Hughes D, Sharma R, Lachmann RH, Chakrapani A, Geberhiwot T, Santra S, Banka S, Cox TM; MRC GAUCHERITE Consortium. In-depth phenotyping for clinical stratification of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 14;16(1):431.
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, Berger MG. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 17;18(2):441.
4. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab*. 2021 Feb;132(2):49-58.
5. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Jan 15;46(1):75-84.
6. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB; French Type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev*. 2006 Jan;28(1):39-48.

Danışman: Çiğdem Seher KASAPKARA¹

¹ Prof. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara

Fatih Mehmet Akif ÖZDEMİR¹

Olgu

Dört buçuk yaşında kız çocuk, solunum sıkıntısı ve pnömoni nedeni ile yoğun bakım ünitesinde entübe olarak mekanik ventilatörde izlenirken bilinç bozukluğu, nöbet, diskinezi ve distoni nedeniyle danışıldı. Üç hafta önce ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı nedeniyle yatırıldığı, yatışının ilk haftasından sonra bilinç bozukluğu olmaya başladığı izleminde bilincinin tamamen kapandığı, nöbetlerinin ve hareket bozukluklarının başladığı belirtildi

Sistemlerin değerlendirilmesinde; görme, işitme, çiğneme ve yutma, konuşma, işlevleriyle ilgili bir sorun olmadığı, yürümeye başladığından itibaren olan yürümesinde dengesizlik olduğu öğrenildi.

Özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, normal doğum ölçüleri ile preeklampsi nedeniyle sezaryen ile 35. gestasyonel haftada doğduğu, 1,5 yaşında yürümeye başladığı yürümeye başladığından beridir dengesiz yürüdüğü

ve son 1 yılda yürüme bozukluğu ve sık düşmelerinin arttığı ifade edildi. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı baba ve annenin 5. gebeliğinden, ikinci yaşayan çocuğu olarak doğduğu gebeliğin açıklanamayan spontan abortus nedeniyle sonlandığı belirtildi.

Fizik Muayene

Bilinç kapalı, entübe, mekanik ventilatörde izlenmekte

Ağrılı uyaranla 4 ekstremitayı çekiyor

Pupiller izokorik, direk ve indirekt ışık refleksi (IR): +/+

Nistagmus yok, pitozis yok

Fasikülasyon yok

Ekstremitelerde tonus artmış

Derin tendon refleksleri (DTR) canlı

Taban deri yanıtı (TDY) ekstansör

Klonus yok

Hepatosplenomegali (HSM) ve ciltte leke saptanmadı

¹ Uzm. Dr., Konya Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Konya



ABG ile literatürde bildirilen sekizinci olgudur. Enfeksiyonla tetiklenen akut ensefalopati kliniği varlığında, eşlik eden epileptik nöbetler, distoni, birinci motor nöron bulguları ve beyin MRG'de bazal ganglionlarda hiperintensite ile giden kistik görünüm varlığında mitokondriyal metabolik hastalıklardan nadir görülen mitokondriyal yağ asidi transport defekti olan MECR mutasyonları akla getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Meirlair LD, Rodan LH. Approach to the Patient with a Metabolic Disorder. Swaiman KF, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL et al. Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice. Sixth Edition. UK/USA: Elsevier Saunders; 2017. P.277-85
2. Hoffmann GF, Kolker S. Defects in amino acid catabolism and the urea cycle. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1755-73
3. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:23-8
4. Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:140-9
5. Bhattacharya K. Investigation and management of hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015;4(3):240-8
6. Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:607-18
7. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Sta- poole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab.* 2012; 105(1):34-43
8. Wang D, De Vivo D. Pyruvate carboxylase deficiency. Gene Review; last updated July 30, 2015. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6852/>>
9. Blaser S, Feigenbaum A. A neuroimaging approach to inborn errors of metabolism. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14:307-29
10. Tabarki B, Al-Hashem A, Alfadhel M. Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease. Gene Review; last updated on November 21, 2013. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169615/>>
11. Van der Knaap MS, Valk J, editors. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3rd ed. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag Berlin; 2005
12. Ishikawa N, et al. Different neuroradiological findings during two stroke-like episodes in a patient with a congenital disorder of glycosylation type Ia. *Brain Dev.* 2009; 31(3):240-3
13. Ekici B, Caliskan M, Tatli B. Reversible temporal lobe edema: an early MRI finding in Menkes disease. *J Pediatr Neurosci* 2012;7(2):160-1
14. Zschocke J, Hoffmann GF, editors. *Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism.* 3rd ed. Germany: Milupa Metabolics, Germany; 2011. p. 27
15. Pina-Garza JE, Fenichel GM. Altered States of Consciousness. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach, 7. Ed. London, New York, Oxford, St Louis, Sydney, Toronto; 2003. P.47-75
16. Yasuhara T, Tokunaga K, Hishikawa T, Ono S, Miyoshi Y, Sugi K et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(3):406-9
17. Ashwal S. Disorders of Consciousness in Children. In: Swaiman KF, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al., eds. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier Saunders, UK/USA; 2017. p.767-79
18. Canpolat M, Kumandaş S. Pediatrik Nörolojik Aciller. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci-* 2018;14(1):1-19
19. Altunbaşak Ş. Akut Ensefalopati ve Koma. Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YKY (Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği Yönetim ve Yayın Kurulu). *Çocuk Nörolojisi.* Ankara: Anıl Gurup Mabaacılık; 2010. p.391-403
20. Karan A, Krespi Y, Vatansever S, Beşışık F, Taşçıoğlu C. Koma. Güler K, Çalangu S. *Acil Dahiliye.* 7. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. P.677-94
21. De Vivo DC, Dimauro S. Mitochondrial Diseases. Swaiman KF, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL et al. Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice. Sixth Edition. UK/USA: Elsevier Saunders; 2017. P.334-46
22. Heimer G, et al. MECR Mutations Cause Childhood-Onset Dystonia and Optic Atrophy, a Mitochondrial Fatty Acid Synthesis Disorder. *Am J Hum Genet.* 2016; 1;99(6):1229-44
23. Gorukmez O, Gorukmez O, Havalı C. Novel MECR Mutation in Childhood-Onset Dystonia, Optic Atrophy, and Basal Ganglia Signal Abnormalities. *Neuropediatrics.* 2019; 50(5):336-7
24. Liu Z, et al. Whole exome sequencing identifies a novel homozygous MECR mutation in a Chinese patient with childhood-onset dystonia and basal ganglia abnormalities, without optic atrophy. *Mitochondrion.* 2021; 57:222-9

Danışman: Cengiz HAVALI¹

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa

Şeyma Nur KARATAŞ¹

Olgu

Yedi yaşında kız çocuk konuşamama, hırçınlık, göz teması ve iletişim kurmada kısıtlılık nedeniyle getirildi. Üç yaşında yürümeye başladığı, göz temasının sınırlı olduğu, akranlarıyla iletişiminin olmadığı, ara sıra hırçınlık ataklarının olduğu, nöbet görülmediği belirtildi.

Sistem sorgulamasında; ince beceri gerektiren işleri yapamadığı, öz bakımını yapamadığı, konuşma bozukluğu olduğu, sese yöneldiği, anlamlı kelime kullanımının olmadığı, beslenme probleminin olmadığı öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında doğduğu, yoğun bakım yatış öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Aralarında 1. derece kuzen akrabalığı olan 33 yaşında anne ve 36 yaşında babanın çocuğu olduğu, düşük öyküsünün olmadığı, benzer şikâyetlere sahip 9 yaşında bir erkek kardeşinin olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 19 kg (11 P)

Boy: 114 cm (7 P)

Baş Çevresi: 50 cm (16 P)

Genel Durumu iyi, bilinç açık, göz teması ve kooperasyonu kısıtlı

Dismorfik bulgu: yok.

Ciltte leke yok.

Hepatosplenomegali yok

Kalp sesleri ritmik, 2/6 üfürüm+

Pupiller: izokorik, DIR /IDIR: ++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Pitozis: yok

Fasiyal asimetri: yok

Fasikülasyon: yok

Kas gücü: Dört ekstremitede spontan hareketi var. Obje kavrama normal.

Yürüme paterni: normal

Tonus: normal

DTR: normoaktif.

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Bursa



diyet uygulanmaması sebebiyle irreversibl ciddi ve ilerleyici zihinsel engellilik oluşmuştur.

Hastaya tanı konulduktan sonra fenilalanin-den kısıtlı diyet tedavisi uygulanmaya başlamıştır. Son kontrollerinde fenilalanin düzeyi 96, tirozin düzeyi 138 saptanmıştır.

Hastanın ilerleyen yaşlardaki takiplerinde otistik davranışları devam etmektedir, motor gelişim basamaklarında gerileme olmamıştır. Sıklıkla uykuda 2-3 ayda bir gözlenen nöbet aktivitesi izlenmeye başlamıştır. BERA testi beyin sapı işitsel yollarda bilateral normal ileti olarak yorumlanmıştır.

Fenilketonüri

Fenilalanin hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanır. Bu, fenilalanin ve metabolitlerinin kan ve idrar konsantrasyonlarının yükselmesine neden olur. Tirozin konsantrasyonları genel olarak normal aralıktadır, ancak bazen düşük konsantrasyonlar görülebilir.

Fenilketonüri otozomal resesif kalıtılmaktadır.

Yenidoğan tarama programı nedeniyle fenilketonürinin klinik belirtileri nadirdir. Yenidoğan bebekler, fenilalanin içeren besinlerin (örneğin anne sütü veya standart bebek maması) başlatılmasından önce asemptomatiktir. Yenidoğan döneminde saptanmazsa hastalık başlangıcı sinsidir ve erken bebeklik dönemine kadar semptomlar görülmeyebilir.

Tedavi edilmeyen hastalarda geri dönüşü olmayan zihinsel engellilik, nöbetler, davranışsal anormallikler, mikrosefali ve cilt bulguları görülür. Bilişsel bozulma, erken çocuklukta diyetle fenilalanin maruziyetinin artmasıyla miyelinizasyon sırasında kötüleşir, ancak beyin olgunlaşması tamamlandığında stabilize olur.

Beyin MRG'de beyaz cevher lezyonları, yenidoğan taraması ile saptanan ve erken diyet tedavisi alan hastalar dahil olmak üzere hastaların çoğunda belirgindir. Yaygın bir bulgusu, periventriküler beyaz cevherde T2 ağırlıklı sinyalde simetrik bir artıştır.

Fenilketonüri teşhisi, yüksek bir fenilalanin serum konsantrasyonunun bulunmasına ve ardından moleküler testlere dayanır.

Yenidoğan taraması için en kullanışlı laboratuvar yöntemi tandem kütle spektrometrisidir. Düşük ile düşük-normal tirozin konsantrasyonu ile birlikte yüksek bir fenilalanin konsantrasyonu tanıyı doğrular.

Tedavinin temeli fenilalanin diyet kısıtlamasıdır. Fenilketonürinin başarılı tedavisi, ancak yenidoğan metabolik taraması ile yapılabilecek erken teşhise bağlıdır. Amino asit içermeyen gıdalar ve fenilalanin yoksunu amino asit içeren uygun diyet, otistik fenotipi önemli ölçüde iyileştirebilir.

Hafif fenilketonüri tedavisi için mevcut birincil farmakoterapi, sapropterin adı verilen sentetik bir tetrahidrobiyopterin (Fenilalanin hidroksilazın kofaktörü) formülasyonudur. Fenilalanini parçalayan bir enzim olan pegile fenilalanin amonyak liyaz, erişkin hastalarda tedavi olarak onaylanmıştır

Kaynaklar

1. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. Hum Mutat 2016; 37:508.
2. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis 2017; 12:162.
3. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. IUBMB Life 2013; 65:341.
4. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet 2010; 376:1417.
5. Bick U, Ullrich K, Stöber U, et al. White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. Eur J Pediatr 1993; 152:1012.
6. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, et al. Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. Brain 1993; 116 (Pt 4):811.

Danışman: Sevil DORUM¹

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD., Bursa

Sevil DORUM¹
Cengiz HAVALI²

Olgu-A

Yirmi aylık kız çocuk, yürüyememe, nöbetler ve ensefalopati atakları nedeniyle getirildi. İlk kez 12 aylıkken kusma, hızlı nefes alıp verme, bilinç bozukluğu şikâyetlerinin olduğu bir atak döneminde değerlendirilerek laktoz intolerans olabileceğinin düşünüldüğü, diyet tedavisi ile şikâyetlerinde gerileme olmadığı, benzer ataklarının birkaç kez daha olduğu, 18 aylık olduktan itibaren göz temasında azalma, kasılmalar ve önce yürüme dengesizliği, daha sonra oturmasının giderek gerilediği belirtildi.

Özgeçmişinde; 26 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden tek yaşayan bebeği olarak miadında 3000 gram ağırlığında spontan vajinal yolla doğduğu, 1 yaşına kadar şikâyetinin olmadığı, 1 aylıkken baş tutmasının, 6 aylıkken destekli, 9 aylıkken desteksiz oturmasının olduğu, 11 aylıkken yürümesinin başladığı öğrenildi.

Soy geçmişinde; aralarında birinci dereceden kuzen akrabalığı olan 27 yaş baba ile 26 yaş anne-

nin ikinci gebeliğinden ikinci doğan olduğu, ilk çocuklarının erkek ve 1 yaşında iken nöbet geçirme, solunum sıkıntısı şikâyetleri ile kaybedildiği, ancak tanısının bilinmediği belirtildi.

Fizik Muayene

Boy 72 cm <3p

Vücut ağırlığı 7500 gr <3p

Baş çevresi 44 cm <3p

Bilinç açık, aktif, göz teması sınırlı

Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++

Göz hareketleri değerlendirilemedi, pitozis yok

Fasiyal asimetri yok

Horizontal nistagmusu mevcut

Fasikülasyon yok

Kas gücü: 4 ekstremitte spontan eşit hareketli,

Oturamıyor ve yürüyemiyor

Tonus azalmış

Derin tendon refleksleri normoaktif, klonus yok

HSM yok

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD., Bursa

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Bursa



diğer organ tutulumları arasındadır. Genellikle viral bir enfeksiyonun tetiklediği hastalık tipik olarak yaşamın 3-12 ayları arasında başlar.

Nöropatolojik bulgular, bazal gangliyon, talamus, beyin sapı, dentat nükleusta fokal simetrik nekrotik lezyonlar, demiyelinizasyon ve gliozistir.

Kombine Oksidatif Fosforilasyon Eksikliği 10

Mitokondriyal tRNA modifiye edici gen olan MTO1 geninin mutasyonları hipertrofik kardiyomiopati ve laktik asidoza neden olmaktadır. Mitokondriyal Oksidatif fosforilasyon disfonksiyonu hipertrofik kardiyomiopati etiyolojisinde giderek daha fazla tanımlanmaya başlanan bir nedendir. Bu genetik nedenlerden biri olan MTO1 gen mutasyonları Oksidatif fosforilasyon komplekslerinin değişken kombinasyonlarda ve değişken oranlarda azalmasına yol açmaktadır. Tanımlanan tüm hastalarda kardiyomiopati ve laktik asidoz bildirilmiştir. Otuz beş vakanın derlendiği bir yayında en yaygın özelliklerin hastalığın başlangıç döneminde laktik asidoz (% 62) ve hipertrofik kardiyomiopati (% 44) olduğunu ortaya koymuştur. MTO1 eksikliği olan hastaların uzun dönemde % 100'ünde laktik asidoz ve % 79'unda hipertrofik kardiyomiopati tanımlanmıştır; % 97 oranında gelişimsel gecikme/zihinsel yetersizlik, % 49 oranında beslenme güçlüğü, % 34 oranında gelişme geriliği, %34 oranında nöbet, % 52 oranında optik atrofi ve % 21 oranında ataksi olduğu bildirilmiştir. MTO1 eksikliği bazı vakalarda erken İnfantil dönemde öldürücü olurken, bazı va-

kalar daha ılımlı klinik ile seyretmektedir. Laktik asidoz ve kardiyomiopatinin yanı sıra, gelişimsel gecikme ve çoklu organ sistemlerini etkileyen diğer fenotipik özellikler geniş bir spektruma işaret etmektedir. Tanı aşamasında, klinik özellikler, vücut sıvılarında mitokondriyal disfonksiyon belirteçleri, kas biyopsisinde düşük rezidüel kompleks I, III ve IV aktivitesi ve moleküler doğrulama kullanılmaktadır. Ketojenik diyet ve dikloroasetat gibi tedavilerde az sayıda hastada subjektif klinik iyileşme gözlenmesine rağmen, kanıta dayalı etkili bir tedavi mevcut değildir.

Kaynaklar

1. Rahman S, Thorburn D. Nuclear Gene-Encoded Leigh Syndrome Spectrum Overview. 2015 Oct 1 [Updated 2020 Jul 16]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK320989/#>
2. Rahman J, Noronha A, Thiele I, Rahman S. Leigh map: A novel computational diagnostic resource for mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2017;81:9-16.
3. Ghezzi, D., Baruffini, E., Haack, T. B., Invernizzi, F., Melchionda, L., Dallabona, C., Strom, T. M., Parini, R., Burlina, A. B., Meitinger, T., Prokisch, H., Ferrero, I., Zeviani, M. Mutations of the mitochondrial-tRNA modifier MTO1 cause hypertrophic cardiomyopathy and lactic acidosis. *Am. J. Hum. Genet.* 90: 1079-1087, 2012. [PubMed: 22608499, images, related citations] [Full Text]
4. O'Byrne, J. J., Tarailo-Graovac, M., Ghani, A., Champion, M., Deshpande, C., Dursun, A., Ozgul, R. K., Freisinger, P., Garber, I., Haack, T. B., Horvath, R., Baric, I., and 21 others. The genotypic and phenotypic spectrum of MTO1 deficiency. *Molec. Genet. Metab.* 123: 28-42, 2018. [PubMed: 29331171, related citations] [Full Text]

Olgu

Yedi yaşında kız çocuk dengesiz yürüme şikâyeti nedeniyle getirildi. Sık düşmeleri olduğu, merdiven çıkabildiği, elini kullanırken titremeleri olduğu öğrenildi. Bağımsız yürümeye 1 yaşında başladığı ve en baştan beri dengesiz yürüdüğü ve konuşma bozukluğu olduğu, anlama ve öğrenmesinin yaşitlarına göre geri olduğu ifade edildi.

Sistem sorgulamasında; görme ve işitme işlevlerinde fark edilen bir sorun olmadığı, katı ve sıvı besinlerle beslenebildiği, nöbet geçirmediği öğrenildi.

Özgeçmiş bilgileri gözden geçirildiğinde; prenatal döneme ait özellik olmadığı, miadında, sezaryen ile 3250 gram ağırlığında doğduğu, erken gelişim basamakları tam olarak bilinmemekle birlikte 1 yaşında yürümeye başladığı fakat sonraki gelişim basamaklarının her zaman yaşitlarına göre geri olduğu ve bilinen ek hastalığı olmadığı öğrenildi.

Fizik Muayene

Vücut Ağırlığı: 29 kg (90-97 p)

Boy: 125 cm (75-90 p)

Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere,

Kişisel sosyal gelişimi yaşına göre geri

Dismorfik bulgu: yok. Ciltte leke yok.

Hepatosplenomegali yok

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok,

Pupiller izokorik DIR /IDIR:++/++

Göz hareketleri her yöne serbest, strabismus yok

Ptozis yok

Fasiyal asimetri yok

Fasikülasyon: yok

Tüm ekstremitelerde tonus doğal.

Kas gücü: 4 ekstremitede spontan hareketi var.

Obje kavrama ve el koordinasyonu geri.

Yürüyüş paterni ataksik.

Dismetri ve disdiadokokinezi mevcut

Tonus: doğal

DTR normoaktif, klonus yok. babinski işareti -/-

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Bursa



Kaynaklar

1. Stanford K. Shu, David J. Michelson, Stephen Ashwal. Cognitive and Motor Regression, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. 1029-1060.
2. M.S. van der Knaap, J.Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders Third Edition. 2005
3. Paymaan Jafar-Nejad, Stephen M. Maricich, Huda Y. Zoghbi. The Cerebellum and the Hereditary Ataxias, in Swaiman's Pediatric Neurology, K.F. Swaiman, Editor. 2018. E156

Danışman: Danışman: Cengiz HAVALI¹

¹ Doç. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa

NÖROMETABOLİK HASTALIKLAR VE KARACİĞER

Nilüfer ÜLKÜ ŞAHİN¹

Nörometabolik hastalıklar, vücutta belirli biyolojik yollarda kimyasal reaksiyonlar için gerekli olan enzimler, kofaktörler veya taşıyıcılardaki eksiklikler nedeniyle metabolik yolların bozulmasıyla ortaya çıkan, santral sinir sistemini içeren birçok sistemi etkileyebilen bir grup hastalıktır. Bir yolaktaki bozulmuş işlevler nedeniyle bir substratın toksik birikimine, sonraki ürünün ya da ürünlerin eksikliğine, biriken maddelerin veya ara ürünlerin diğer yolların işleyişini bozmasına yol açar (1).

Bir enzimin eksikliği veya işlev bozukluğu, beyinde belirli nörometabolik hastalık türlerine yol açan temel metabolitlerin eksikliğine neden olabilir. Bu temel metabolitlerin eksikliği normal beyin gelişimini etkilediği gibi, özellikle çocuklarda gelişmekte olan beyinde toksik hale gelebilecek depolanmış materyallere neden olabilir.

Tek bir gendeki kusurlar veya mutasyonlar, bu genin sentezlenmesini sağladığı protein enziminin yapısını ve işlevini bozar. Semptomlar yenidoğandan yetişkinliğe kadar her yaşta ortaya çıkabilir. Bu enzim kusurları sonucu ortaya çıkan

işlev bozuklukları nedeniyle bazı çocuklar doğumdan hemen sonra ağır bulgular ortaya çıkar ve kaybedilirken, bazıları sadece hafifçe etkilenebilir veya semptomları sonraki dönemlerde ortaya çıkabilir(2).

Hastalarda santral sinir sistemi etkilenmesi ile nöbetler, bilinç bozuklukları, hipotoni ve spastisite, ataksik yürüme, mikrosefali veya makrosefali, öğrenilmiş motor ve zihinsel becerilerde gerileme, görme ve işitme kaybı, yetersiz beslenme gözlenebilir. Ayrıca; solunum sıkıntısı, vücutta ve idrarda anormal bir koku, kaba yüz görünümü, iskelet anormallikleri gibi diğer sistem tutulumları gözlenebilir (3).

Vücut metabolizmasında vazgeçilmez işlevleri olan karaciğerin etkilenmesi; bazen doğrudan ilgili defektif biyolojik yolağın karaciğerde olması nedeniyle primer tutulumla ortaya çıkarken bazı durumlarda ise toksik maddeler, biriken ürünler nedeniyle karaciğer ikincil olarak etkilenebilir. En sık gözlenen bulgular hepato/splenomegali, karaciğer yağlanması, asemptomatik transaminaz yüksekliği gibi daha sessiz tablolar olabileceği gibi

¹ Uzm. Dr. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji BD., Bursa



Kaynaklar

1. Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics*. 2018
2. Karimzadeh P. Approach to neurometabolic diseases from a pediatric neurological point of view. *Iran J Child Neurol*. 2015
3. Filiano JJ. Neurometabolic diseases in the newborn. *Clin Perinatol*. 2006
4. Aubi O, Prestegård KS, Jung-Kc The Pah-R261Q mouse reveals oxidative stress associated with amyloid-like hepatic aggregation of mutant phenylalanine hydroxylase. *Nat Commun*. 2021 Apr
5. Silveira AM, Lima PL, Alves MRA. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2022
6. Rostampour N, Chegini R, Hovsepian S, Zamaneh F, Hashemipour M. Cognitive function in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia: a systematic review. *Neurol Sci*. 2022 Sep
7. Castilloux J, Laberge AM, Martin SR, Lallier M. "Silent" tyrosinemia presenting as hepatocellular carcinoma in a 10-year-old girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Mar.
8. Yilmaz O, Daly A, Pinto A, Ashmore C. Natural Protein Tolerance and Metabolic Control in Patients with Hereditary Tyrosinaemia Type 1. *Nutrients*. 2020
9. Chinsky JM, Singh R, Ficiocioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, Waisbren SE, Guccasvas-Calikoglu M, Wasserstein MP, Coakley K, Scott CR. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017 Dec.
10. Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis*. 2000 Nov
11. Amaral AU, Wajner M. Pathophysiology of maple syrup urine disease: Focus on the neurotoxic role of the accumulated branched-chain amino acids and branched-chain α -keto acids. *Neurochem Int*. 2022 Jul
12. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. 2006
13. Karam PE, Habbal MZ, Mikati MA. Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: a twelve-year experience. *Clin Biochem*. 2013
14. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatol*. 2002 Feb
15. Liu YP, Ma YY, Wu TF.[Abnormal findings during newborn period of 160 patients with early-onset methylmalonic aciduria]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012 Jun
16. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005 Aug.
17. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 May
18. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020 May
19. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. 2000 Feb
20. Bandyopadhyay SK, Dutta A. Mitochondrial hepatopathies. *J Assoc Physicians India*. 2005 Nov
21. Rubio-Gozalbo ME, Dijkman KP, van den Heuvel LP. Clinical differences in patients with mitochondriocytopathies due to nuclear versus mitochondrial DNA mutations. *Hum Mutat*. 2000
22. Ayers M, Horslen SP, Gómez AM, Squires JE. Mitochondrial Hepatopathy. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug.
23. Zalckvar E, Schuldiner M. Beyond rare disorders: A new era for peroxisomal pathophysiology. *Mol Cell*. 2022 Jun
24. Elumalai V, Pasrija D. Zellweger Syndrome. 2022 Aug
25. Leal AF, Nieto WG, Candelo E. Hematological Findings in Lysosomal Storage Disorders: A Perspective from the Medical Laboratory. *EJIFCC*. 2022 Apr
26. Stone WL, Basit H, Master SR. Gaucher Disease. 2022 Jun
27. Bajwa H, Azhar W. Niemann-Pick Disease. 2022 Mar.
28. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017
29. Chaudhry HS, Anilkumar AC. Wilson Disease. 2022 Aug.

Didem SOYDEMİR¹

Olgu

On dört yaşında erkek çocuk, 8 yaşında iken motor ve bilişsel gerilik ve nöbet geçirme şikâyetleri ile getirildi. Motor gelişim basamaklarının baştan beri geri olduğu, ilki 6 yaşında olmak üzere bir yıl ara ile toplam 2 kez afebril jeneralize motor tonik klonik nöbet geçirdiği, epilepsi tanısı alarak valproik asit başlandığı öğrenildi.

Özgeçmiş sorgulandığında; olgunun miadında gebelik sonunda spontan vajinal yolla 3200 gram ağırlığında, 48 cm boyunda (-0,91 SDS) ve 33 cm baş çevresi (-1,36 SDS) ile doğduğu (APGAR skoru bilinmiyor), postnatal adaptasyon sorununun olmadığı ve fototerapi veya küvöz öyküsünün bulunmadığı öğrenildi. *Nöromotor gelişim basamakları* sorgulandığında baş tutması 5 aylık, desteksiz oturması 12 aylık ve yürümesi 4 yaşında iken gerçekleşmişti. Yaşıtlarına göre akademik başarısı zayıf ve özel eğitim almakta olan olgumuz ayrıca dikkat dağınıklığı, konsantrasyon güçlüğü ve otistik davranışsal sorunlar nedeniyle (öfke nöbetleri, saldırganlık, ani duygu durum

değişiklikleri) çocuk psikiyatrisi tarafından izlenmekteydi ve son birkaç senedir antipsikotik tedavi (risperidon) almaktaydı.

Soy geçmişinde; aralarında akrabalık olan ailenin ilk çocuğu olarak doğduğu, erkek kardeşinde ortopedik deformiteye sekonder (bilateral pes equinovarus) yürümede gecikme dışı sorun olmadığı, ailede bilinen başka nörolojik hastalık, ani bebek ölümü veya kaybedilmiş kardeş öyküsü yoktu.

Olgumuzun sistemik *muayenesinde* genel görünümü iyi, cilt muayenesinde peteşi-purpura benzeri döküntü veya hipo/hiperpigmente lekesi bulunmayıp baş - boyun muayenesinde lenfadenopatisi saptanmadı. Solunum sesleri bilateral eşitti ve göğüs deformitesi yoktu. Kalp tepe atımı normal/ritmik, normotansif, ek ses veya üfürümü olmayan hastanın barsak sesleri normoaktif ve organomegalisi yoktu. Genitoüriner sistem muayenesi doğaldı. Hastanın boy ve kilo persentilleri sırası ile -4,36 SDS (121 cm) ve -3,69 SDS (22 kg) ile uyumluydu.

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., İzmir


Tablo 2. Pontocerebellar Hipoplazi Genleri ve Alt Tipleri

PCH12	COASY	Mikrosefali, kontraktürler(artrogripozis) Letal form	Ağır PCH ± spinal kord hipoplazisi
PCH13	VPS51	Fasiyal dismorfoloji, mikrosefali, Ağır psikomotor gerilik, kortikal körlük, Hepatomegali	PCH ± serebral beyaz cevher kaybı, Dandy-Walker varyant
PCH14	PPIL1	Progresif mikrosefali, ağır psikomotor gerilik, Multipl dirençli nöbetler, spastisite, distoni	PCH± cc agenezisi
PCH15	CDC40	Progresif mikrosefali, ağır psikomotor gerilik Anemi, trombositopeni, dirençli nöbet	PCH± cc parsiyel agenezi

Kısaltmalar: EPS: ekstrapiramidal sistem, CC: korpus kallozum, PCH: pontocerebellar hipoplazi, DEHB: Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, OSB: otizm spektrum bozukluğu

*Yukarıdaki tablo sırasıyla Kaynak 11 (Tablo-1 ve Şekil-1) ve Kaynak 12(Tablo-1) den yararlanılarak hazırlanmıştır.

Kaynaklar

- Von der Hagen M, Pivarcı M, Liebe J et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2014, 56.8: 732-741
- Graf WD, Kekatpure MV, Kosofsky BE. Prenatal-onset neurodevelopmental disorders secondary to toxins, nutritional deficiencies, and maternal illness. In: *Handbook of clinical neurology*. Elsevier; 2013. p. 143-59.
- Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. Epileptik ensefalopatiler ve doğuştan metabolizma hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2012;55: 141-2.
- Kempińska W, Korta K, Marchaj M et al. Microcephaly in neurometabolic diseases. *Children*, 2022;9.1: 97.
- Moloney PB, Cavalleri GL, Delanty N. Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine. *Brain Communications*, 2021, 3.4: fcab222.
- Poretti A, Bolthausen E, Huisma Thierry AGM. Congenital brain abnormalities: an update on malformations of cortical development and infratentorial malformations. In: *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, 2014. p. 239-248. *Semin Neurol* 2014;34:239-248.
- Dubbs H, Ortiz-Gonzalez X, Marsh ED. Pathogenic variants in CASK: Expanding the genotype-phenotype correlations. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2022, 188.9: 2617-2626.
- Romaniello R, Arrigoni F, Panzeri ER et al. Tubulin-related cerebellar dysplasia: definition of a distinct pattern of cerebellar malformation. *European radiology*, 2017;27.12: 5080-5092.
- Bilge S, Mert GG, Hergüner Ö et al. Clinical, radiological, and genetic variation in pontocerebellar hypoplasia disorder and our clinical experience. *Italian Journal of Pediatrics*, 2022;48(1):1-8.
- Kasinathan A, Sankhyan N, Van Dijk T et al. Clinico-radiological profile of children with pontocerebellar hypoplasia. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 2020;15(2):94-98.
- Van Dijk T, Baas F, Barth PG et al. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2018, 13.1: 1-16.
- Rüsch CT, Bölsterli BK, Kottke R et al. Pontocerebellar hypoplasia: a pattern recognition approach. *The Cerebellum*, 2020;19.4: 569-582.
- Mishra R, Kulshreshtha S, Kausik M et al. COASY related pontocerebellar hypoplasia type 12: A common Indian mutation with expansion of the phenotypic spectrum. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2022;18(8):2339-2350.
- Chai G, Webb A, Li C et al. Mutations in spliceosomal genes PPIL1 and PRP17 cause neurodegenerative pontocerebellar hypoplasia with microcephaly. *Neuron*, 2021;109.2: 241-256. e9.

Danışman: Uluç YİŞİ

1 Prof. Dr. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD.