

CANPOLAT & KARAMAN & KARDAŞ

TEMEL PEDİATRİK NÖRORADYOLOJİ

Nörometabolik ve Heredodejeneratif Hastalıklarda
Klinik ve Radyolojik Yaklaşım

Editörler

Mehmet CANPOLAT
Zehra Filiz KARAMAN
Fatih KARDAŞ



© Copyright 2025

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.

Kitabın her bir bölümünde konu ile alakalı radyolojik ilustrasyonlara yer verilmiştir. Bu imajlar gerçek MR ya da BT imajı değildir. İmajların her bir pikseli Dr. Harun YILDIZ tarafından el ile çizilmiştir. İmajlar hakkındaki daha fazla bilgiye Dr. YILDIZ'ın sosyal medya hesaplarındaki paylaşımlarından ulaşabilirsiniz. (www.pediatrkradyoloji.com)

ISBN 978-625-375-041-1	Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı Canpolat&Karaman&Kardaş - Temel Pediatrik Nöroradyoloji Nörometabolik ve Heredodejeneratif Hastalıklarda Klinik ve Radyolojik Yaklaşım	Yayıncı Sertifika No 47518
Editörler Mehmet CANPOLAT ORCID iD: 0000-0002-2197-8433 Zehra Filiz KARAMAN ORCID iD: 0000-0003-4552-8098 Fatih KARDAŞ ORCID iD: 0000-0002-2276-7611	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
	Bisac Code MED069000
	DOI 10.37609/akya.3272
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	

Kütüphane Kimlik Kartı

Canpolat&Karaman&Kardaş - Temel Pediatrik Nöroradyoloji Nörometabolik ve Heredodejeneratif Hastalıklarda
Klinik ve Radyolojik Yaklaşım /ed. Mehmet Canpolat, Zehra Filiz Kahraman, Fatih Kardaş.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
753 s. : resim, şekil, tablo. ; 195x275 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253750411

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 oluşurmaz. 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 ihazlarda 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 dayanak oluşturması, 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

Çocuk Nörolojisi, Çocuk Radyolojisi ve Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalları'nın ülkemizde yan dal uzmanlık eğitimi sürecinde önemli konulardan birini nörometabolik ve heredodejeneratif hastalıklar oluşturmaktadır. Son yıllarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) başta olmak üzere nörogörüntüleme alanında önemli gelişmeler olmuştur. Benzer şekilde metabolik hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kayıtl edilmiş, genetik testlerin ülkemiz şartlarında daha kolay ulaşılabilir hale gelmesi ile de nadir görülen nörometabolik ve heredodejeneratif hastalıkların hem tanı süreçleri hızlanmış hem de enzim replasman tedavisi, substrat redüksiyon tedavisi, gen tedavisi ve kök hücre tedavisi gibi yeni nesil bireysel tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Bu kitapta nöroradyoloji ile ilgili temel konuların yanı sıra nörometabolik ve heredodejeneratif hastalıkların klinik ve radyolojik bulguları multidisipliner bir yaklaşımla alanında yetkin bilim insanları tarafından güncel literatür verileri ile ele alınmıştır.

Alanında temel eser niteliğindeki bu kitabın pediatri ve radyoloji araştırma görevlilerinin, genel pediatri ve radyoloji uzmanlarının, çocuk nörolojisi, çocuk radyolojisi, çocuk beslenme ve metabolizma araştırma görevlilerinin ve uzmanlarının hem eğitim süreçlerine katkı sağlayacağını hem de günlük hasta pratiğinde bir başucu kitabı olacağını umut ediyoruz. Çocuklarımızı hekimlik mesleğinin evrensel ilkeleri ve modern tıbbın bilimsel gereklilikleri doğrultusunda tedavi edecek kıymetli hekimlerimize, Türk Tıbbına ve Tıp Eğitimine bu eserin hayırlı olmasını temenni ediyor, "23 Nisan Ulusal Egemenlik ve Çocuk Bayramı"nı kutluyoruz.

Bu vesile ile "Temel Pediatrik Nöroradyoloji" kitabının 1. baskısında yer alarak katkı sağlayan kıymetli hekimlerimize, bilim insanlarımıza, Akademisyen Kitabevi'nin çok değerli yönetici ve çalışanlarına şükranlarımızı sunuyoruz.

Editörler

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT., MD, PhD.

Doç. Dr. Zehra Filiz KARAMAN

Prof.Dr. Fatih KARDAŞ

23 Nisan 2025

İÇİNDEKİLER

KISIM 1 TEMEL PEDIATRİK NÖRORADYOLOJİ1

BÖLÜM 1	Nöroanatomi 3
	Niyazi ACER
	Özge COŞKUN SAĞLAM
	Hatice YENİGÜL
	Cansu KİBAR KARAGÖZ
BÖLÜM 2	Kesitsel Nöroradyoloji57
	Şadan TUTUŞ
BÖLÜM 3	Nöroradyolojik Görüntüleme Yöntemleri ve Terminoloji 77
	Hüseyin TAN
	Aziz Anıl TAN
BÖLÜM 4	Yenidoğan ve Çocuklarda Santral ve Periferik Sinir Sisteminin Normal Gelişim Süreci ve Myelinizasyon87
	Özlem ÖZKALE YAVUZ
BÖLÜM 5	Beyin ve Spinal Kordun Konjenital Anomalilerinde Görüntüleme Bulguları..... 103
	Ezgi ÇAĞLAR
	Bariş TEN
	Çetin OKUYAZ
BÖLÜM 6	Gelişimsel Kortikal Malformasyonlarda Görüntüleme Bulguları 119
	Ümmügülsüm ÖZGÜL GÜMÜŞ
BÖLÜM 7	Hidrosefalide Görüntüleme Bulguları 129
	Olca YÜNGÖR
	Gülay YÜNGÖR
BÖLÜM 8	Yenidoğanda Nörogörüntüleme Bulguları 139
	Gizem DOĞAN
	Fatma Ceren SARIOĞLU
	Nihal OLGAÇ DÜNDAR

BÖLÜM 9	Hipoksik İskemik Beyin Hasarında Görüntüleme Bulguları	157
	<i>Fatma KUŞGÖZ</i>	
	<i>Fatma Ceren SARIOĞLU</i>	
	<i>Pınar GENÇPINAR</i>	
BÖLÜM 10	Konjenital Enfeksiyonların Görüntüleme Bulguları	171
	<i>Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ</i>	
	<i>Ayşe SELCAN KOÇ</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
BÖLÜM 11	Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Görüntüleme Bulguları.....	179
	<i>Ayşe Hitay TELEFON</i>	
	<i>Ayşe SELCAN KOÇ</i>	
	<i>Ümit ÇELİK</i>	
BÖLÜM 12	Beyin Tümörlerinde Görüntüleme Bulguları.....	197
	<i>Duran TAVUT</i>	
	<i>Zehra Filiz KARAMAN</i>	
BÖLÜM 13	Spinal Kord Tümörlerinde Görüntüleme Bulguları	223
	<i>Seyit EROL</i>	
	<i>Mehmet ÖZTÜRK</i>	
BÖLÜM 14	İntrakranial ve Spinal Kistlerde Görüntüleme Bulguları	233
	<i>Sevgi DEMİRÖZ TAŞOLAR</i>	
	<i>Bilge ÖZGÖR</i>	
	<i>Gül YÜCEL</i>	
BÖLÜM 15	Serebrovasküler Hastalıklar ve İnmede Görüntüleme Bulguları.....	259
	<i>Seda KAYNAK ŞAHAP</i>	
	<i>Serap TIRAŞ TEBER</i>	
BÖLÜM 16	Travmatik Spinal Kord Yaralanmasında Görüntüleme Bulguları	273
	<i>Duygu BAYKAL</i>	
	<i>Arzu EKİCİ</i>	
	<i>Mehmet Ali EKİCİ</i>	
BÖLÜM 17	Travmatik Beyin Hasarında Görüntüleme Bulguları	287
	<i>Büşra BIYIKLIOĞLU</i>	
	<i>Şükriye YILMAZ</i>	
	<i>Deniz YÜKSEL</i>	

BÖLÜM 18	Çocuk İstismarında Nörogörüntüleme	295
	<i>Duran TAVUT</i>	
	<i>Zehra Filiz KARAMAN</i>	
BÖLÜM 19	Travmatik Periferik Sinir Yaralanmasında Görüntüleme Bulguları ve Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	301
	<i>Arzu YILMAZ</i>	
	<i>Olca TOSUN</i>	
	<i>Akın ÜZÜMCÜGİL</i>	
BÖLÜM 20	Ensefalopati ve Komada Görüntüleme Bulguları	309
	<i>Fadime GÜVEN</i>	
	<i>Emre ÖZİL</i>	
BÖLÜM 21	KİBAS ve Psödötümör Serebride Görüntüleme Bulguları.....	319
	<i>Ayten GÜLEÇ</i>	
	<i>Zehra Filiz KARAMAN</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
BÖLÜM 22	Nörojenetik Hastalıklarda Görüntüleme Bulguları	325
	<i>Mehmet Can YEŞİLMEN</i>	
	<i>Fatma Ceren SARIOĞLU</i>	
	<i>Ayşe Semra HIZ KURUL</i>	
BÖLÜM 23	Nörokütan Hastalıklarda Görüntüleme Bulguları	341
	<i>Faruk İNCECİK</i>	
	<i>Cansu MİÇOOĞULLARI</i>	
	<i>Ferhat Can PİŞKİN</i>	
BÖLÜM 24	Nöroimmünolojik Hastalıklarda Görüntüleme Bulguları.....	353
	<i>Şükriye YILMAZ</i>	
	<i>Bahadır KONUŞKAN</i>	
BÖLÜM 25	Nörooftalmolojik Hastalıklarda Görüntüleme Bulguları	363
	<i>Duygu GÜLMEZ SEVİM</i>	
	<i>Furkan ÖZER</i>	
	<i>Onur OCAKTAN</i>	
BÖLÜM 26	Epilepside Görüntüleme Bulguları.....	381
	<i>Mehpare SARI YANARTAŞ</i>	
	<i>Şenay HASPOLAT</i>	
	<i>Abdullah Utku ŞENOL</i>	

BÖLÜM 27	Nöromusküler Hastalıklarda Görüntüleme Bulguları	409
	<i>Gamze SARIKAYA UZAN</i> <i>Fatma Ceren SARIOĞLU</i> <i>Handan GÜLERYÜZ UÇAR</i> <i>Uluç YİŞ</i>	
BÖLÜM 28	Hareket Bozukluklarında Görüntüleme Bulguları	419
	<i>Esra SERDAROĞLU</i> <i>Merve YAZOL</i>	
BÖLÜM 29	Nörogelişimsel Hastalıklarda Görüntüleme Bulguları	429
	<i>Olca GÜNGÖR</i> <i>Gülşay GÜNGÖR</i>	
KISIM 2 NÖROMETABOLİK HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI		437
BÖLÜM 30	Nörometabolik Hastalıklarda Görüntüleme Bulgularına Genel Bakış	439
	<i>Fadime GÜVEN</i> <i>Ahmet Tuğrul AKKUŞ</i>	
BÖLÜM 31	Lizozomal Depo Hastalıkları ve Görüntüleme Bulguları	447
	<i>Ümmü ALAKUŞ SARI</i> <i>Zehra Filiz KARAMAN</i> <i>Mustafa KENDİRCİ</i>	
BÖLÜM 32	Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	467
	<i>Mustafa KILIÇ</i> <i>Şükriye YILMAZ</i>	
BÖLÜM 33	Peroksizomal Hastalıkların Klinik Özellikleri ve Görüntüleme Bulguları	481
	<i>Merve KOÇ YEKEDÜZ</i> <i>Fatma Tuba EMİNOĞLU</i>	
BÖLÜM 34	Aminoasit Metabolizması Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	489
	<i>Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU</i> <i>Ümmügülsüm ÖZGÜL GÜMÜŞ</i>	
BÖLÜM 35	Pürin ve Pirimidin Metabolizması Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	509
	<i>Özlem ÜNAL UZUN</i> <i>Meral Bahar İSTER</i> <i>Müge ÇINAR</i> <i>Yonca ANIK</i>	

BÖLÜM 36	Organik Asidemiler ve Görüntüleme Bulguları	531
	<i>Hüseyin BİLGİN</i>	
	<i>Dilek SAĞLAM</i>	
	<i>Şahin ERDÖL</i>	
BÖLÜM 37	Üre Döngüsü Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	543
	<i>Sezai ARSLAN</i>	
	<i>Berrin DEMİR</i>	
BÖLÜM 38	Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	553
	<i>Aliye GÜLBAHÇE</i>	
	<i>Zehra Filiz KARAMAN</i>	
BÖLÜM 39	Primer Mitokondriyal Hastalıkların Görüntüleme Bulguları	565
	<i>Ümmüğülsüm ÖZGÜL GÜMÜŞ</i>	
	<i>Hakan GÜMÜŞ</i>	
BÖLÜM 40	Yağ Asidi Oksidasyon ve Karnitin Metabolizma Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	573
	<i>Gonca KILIÇ YILDIRIM</i>	
	<i>Çiğdem ÖZTUNALI</i>	
BÖLÜM 41	Serebrotendinöz Ksantamotosis ve Görüntüleme Bulguları	597
	<i>Havva YAZICI</i>	
	<i>Cenk ERASLAN</i>	
	<i>Sema KALKAN UÇAR</i>	
BÖLÜM 42	Bakır Metabolizması Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	603
	<i>Fatih KARDAŞ</i>	
	<i>Zehra Filiz KARAMAN</i>	
BÖLÜM 43	Nörotransmitter Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	611
	<i>Banu KADIOĞLU YILMAZ</i>	
	<i>Hatice Kübra ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM 44	Serebral Kreatin Eksikliği Sendromları ve Görüntüleme Bulguları	631
	<i>Yılmaz YILDIZ</i>	
	<i>Rahşan GÖÇMEN</i>	
	<i>Vildan Göknur HALİLOĞLU</i>	
BÖLÜM 45	Vitamin Metabolizma Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları	639
	<i>Hatice GÜNEŞ</i>	
	<i>Zehra Filiz KARAMAN</i>	

BÖLÜM 46 Megalensefali ile Giden Nörometabolik Hastalıklar ve Görüntüleme Bulguları659*Pınar YAVUZ**Yılmaz YILDIZ**Rahşan GÖÇMEN**Vildan Gökñur HALİLOĞLU***KISIM 3 HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARDA NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....681****BÖLÜM 47 Çocukluk Çağı Lökodistrofileri ve Görüntüleme Bulguları.....683***Bahar KULU**Özge Kamer KARALAR PEKUZ**Zehra Filiz KARAMAN**Nur ARSLAN***BÖLÜM 48 İnfantil Nöroaksonal Distrofi ve Görüntüleme Bulguları..... 701***Pınar YAVUZ**Rahşan GÖÇMEN**Vildan Gökñur HALİLOĞLU***BÖLÜM 49 Nöronal Seroid Lipofuksinozis ve Görüntüleme Bulguları.....705***Pınar YAVUZ**Rahşan GÖÇMEN**Vildan Gökñur HALİLOĞLU***BÖLÜM 50 Serebellum ve Beyin Sapının Heredodejeneratif Hastalıkları ve Görüntüleme Bulguları 713***Burcu KARAKAYALI**Eda ALMUS**Olçay ÜNVER***BÖLÜM 51 Bazal Ganglionların Heredodejeneratif Hastalıkları ve Görüntüleme Bulguları.....729***Sermin ÖZCAN**Özge YAPICI**Olçay ÜNVER***BÖLÜM 52 DNA Tamir Bozuklukları ve Görüntüleme Bulguları733***İsmail Hakkı AKBEYAZ**Özge YAPICI**Olçay ÜNVER*

YAZARLAR

Prof. Dr. Niyazi ACER

Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD.

Asis. Dr. Ahmet Tuğrul AKKUŞ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. İsmail Hakkı AKBEYAZ

*Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Nörolojisi BD.*

Uzm. Dr. Eda ALMUS

*Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.*

Prof. Dr. Yonca ANIK

*Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD.*

Prof. Dr. Nur ARSLAN

*Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.*

Uzm. Dr. Sezai ARSLAN

*Erzurum Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma
Hastalıkları,*

Uzm. Dr. Duygu BAYKAL

Bursa Şehir Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği

Uzm. Dr. Büşra BIYIKLIOĞLU

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir
Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği*

Uzm. Dr. Hüseyin BİLGİN

*Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.*

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT

*Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.*

Uzm. Dr. Berrin DEMİR

*Erzurum Şehir Hastanesi,
Çocuk Radyolojisi*

Uzm. Dr. Gizem DOĞAN

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

Prof. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD.*

Doç. Dr. Arzu EKİCİ

Özel Muayenehane, Çocuk Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Mehmet Ali EKİCİ

Bursa Şehir Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği

Prof. Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU

*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Metabolizma BD.*

Doç. Dr. Cenk ERASLAN

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.,
Nöroradyoloji BD.*

Prof. Dr. Şahin ERDÖL

*Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD.*

Dr. Öğr. Üyesi Seyit EROL

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

Prof. Dr. Pınar GENÇPINAR

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Nöroloji AD., Sinir Bilimleri Merkezi*

Doç. Dr. Rahşan GÖÇMEN

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD.*

Uzm. Dr. Aliye GÜLBAHÇE

*Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma
Hastalıkları*

Uzm. Dr. Ayten GÜLEÇ

*Kayseri Şehir Hastanesi,
Çocuk Nörolojisi Kliniği*

Uzm. Dr. Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Hakan GÜMÜŞ

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Ümmügülsüm ÖZGÜL GÜMÜŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bölümü

Doç. Dr. Hatice GÜNEŞ

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

Doç. Dr. Gülay GÜNGÖR

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

Prof. Dr. Olcay GÜNGÖR

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Fadime GÜVEN

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

Prof. Dr. Vildan Göknur HALİLOĞLU

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

Prof. Dr. Şenay HASPOLAT

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. Faruk İNCECİK

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

Uzm. Dr. Meral Bahar İSTER

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD.

Arş. Gör. Dr. Cansu KİBAR KARAGÖZ

İstanbul Arel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD.

Uzm. Dr. Burcu KARAKAYALI

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. Zehra Filiz KARAMAN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD.

Prof. Dr. Fatih KARDAŞ

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

Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Bahadır KONUŞKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

Doç. Dr. Ayşe SELCAN KOÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Radyoloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Bahar KULU

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Ayşe Semra HIZ KURUL

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

Uzm. Dr. Fatma KUŞGÖZ

İzmir Bayraklı Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Arş. Dr. Cansu MİÇOOĞULLARI

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Arş. Gör. Dr. Onur OCAKTAN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Çetin OKUYAZ

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

Uzm. Dr. Özge Kamer KARALAR PEKUZ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD.

Doç. Dr. Ferhat Can PİŞKİN

*Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD.*

Uzm. Dr. Ümmü ALAKUŞ SARI

*Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği*

Doç Dr. Fatma Ceren SARIOĞLU

*Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD.*

Öğr. Gör. Özge COŞKUN SAĞLAM

*İstanbul Bilgi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü*

Doç. Dr. Dilek SAĞLAM

*Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD.*

Doç. Dr. Esra SERDAROĞLU

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

Doç. Dr. Duygu GÜLMEZ SEVİM

*Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD.*

Öğr. Gör. Aziz Anıl TAN

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

Prof. Dr. Hüseyin TAN

*Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları AD.*

Uzm. Dr. Duran TAVUT

*Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.,
Çocuk Radyolojisi BD.*

Doç. Dr. Sevgi DEMİRÖZ TAŞOLAR

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

Prof. Dr. Serap TIRAŞ TEBER

*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD.*

Uzm. Dr. Ayşe Hitay TELEFON

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Kliniği*

Doç. Dr. Barış TEN

*Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD.*

Uzm. Dr. Olcay TOSUN

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim
Araştırma Hastanesi, Nörofizyoloji Kliniği*

Doç. Dr. Şadan TUTUŞ

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir
Eğitim ve Araştırma Hastane, Radyoloji AD.*

Arş. Dr. Gamze SARIKAYA UZAN

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği*

Prof. Dr. Özlem ÜNAL UZUN

*Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Metabolizma BD.*

Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ UÇAR

*Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD.*

Prof. Dr. Sema KALKAN UÇAR

*Ege Üniversitei Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD.*

Arş. Gör. Dr. Mehpere SARI YANARTAŞ

*Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD.*

Dr. Öğr. Üyesi Özge YAPICI

*Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Radyoloji BD.*

Uzm. Dr. Pınar YAVUZ

*Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Nöroloji BD.*

Arş.Gör. Dr. Özlem ÖZKALE YAVUZ

*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Çocuk Radyoloji Kliniği*

Uzm. Dr. Havva YAZICI

*Ege Üniversitei Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD.*

Dr. Öğr. Üyesi Merve YAZOL

*Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Radyoloji BD.*

Uzm. Dr. Merve KOÇ YEKEDÜZ

*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik
Metabolizma AD., Harvard Tıp Fakültesi, Boston
Çocuk Hastanesi, Anesteziyoloji, Yoğun Bakım ve
Ağrı Tedavisi Bölümü, Boston, MA ABD.*

Arş. Gör. Dr. Hatice YENİGÜL
İstanbul Arel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anatomi AD.

Arş. Gör. Dr. Mehmet Can YEŞİLMEN
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD.

Doç. Dr. Gonca KILIÇ YILDIRIM
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Yılmaz YILDIZ
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Arzu YILMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim
Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD.

Dr. Öğr. Üyesi Banu KADIOĞLU YILMAZ
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme
ve Metabolizma BD.

Uzm. Dr. Şükriye YILMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir
Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği

Prof. Dr. Uluç Yiş
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD.

Doç. Dr. Gül YÜCEL
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Deniz YÜKSEL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir
Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği

Uzm. Dr. Ezgi ÇAĞLAR
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Nöroloji BD.

Prof. Dr. Ümit ÇELİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ümit ÇELİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Kliniği

Arş. Gör. Dr. Müge ÇINAR
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma BD.

Arş. Gör. Dr. Sermin ÖZCAN
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Hatice Kübra ÖZDEMİR
Konya Şehir Hastanesi, Radyoloji AD.

Uzm. Dr. Furkan ÖZER
Sungurlu Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıkları AD.

Dr. Öğr. Üyesi, Bilge ÖZGÖR
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Arş. Gör. Dr. Emre ÖZİL
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD.

Doç. Dr. Çiğdem ÖZTUNALI
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD.

Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk, Radyoloji AD., Radyolojisi BD.

Prof. Dr. Olcay ÜNVER
Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi BD.

Uzm. Dr. Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir
Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü

Doç. Dr. Akın ÜZÜMCÜGİL
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp
Bilimleri Bölümü, Ortopedi ve Travmatoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Seda KAYNAK ŞAHAP
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Radyolojisi BD.

Prof. Dr. Abdullah Utku ŞENOL
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji (Radyodiagnostik) AD.

BÖLÜM 1

NÖROANATOMİ

Niyazi ACER ¹
Özge COŞKUN SAĞLAM ²
Hatice YENİGÜL ³
Cansu KİBAR KARAGÖZ ⁴



GİRİŞ

Sinir sistemi anatomisinin anlaşılması için sinir sisteminin embriyolojik gelişimini bilmekte fayda vardır. İnsan embriyonik döneminde sinir sisteminin nasıl oluştuğuna ve geliştiğine kısaca bakalım.

Sinir Sisteminin Kısa Embriyolojisi

Embriyolojik dönemin 3. haftasında organların oluşması (organogenez) başlar. Bu dönemde memelilerde 3 katman bulunur. Katmanlar içten dışa doğru endoderm, mezoderm ve ektoderm'dir. Organogenez'in başlangıcı ile beraber ise bu katmanların farklılaşması ile farklı organlara dönüşmeye başlarlar. Sinir sisteminin ait olan tüm yapılar ektoderm'den gelişir.

Döllenmenin üçüncü haftasında insan embriyosu, yolk kesesi ile amniyon boşluğu olmak üzere 2 boşluk arasında yer alır. Embriyonun sırt tarafında orta hatta yer alan ektoderm hücreleri, çoğalarak önden arkaya doğru uzanan nöral plağı oluştururlar.

Nörulasyon yani sinir sisteminin gelişimi, nöral plağın oluşması ve nöral tabakanın katlanması ve nöral tüpün oluşumundan meydana gelir.

Embriyo yüzeyinde ortaya çıkan bir hücre tabakası olan ektoderm, notokordun uyarıcı etkisi ile kalınlaşarak nöral plak (**plica neuralis**)'a dönüşür.¹

Birkaç gün sonra nöral plağın ortasında bir çöküntü (sulcus neuralis) ortaya çıkar. Sulcus neuralis'in yan taraflarındaki kabartılara **crista neuralis** denilir. Sulcus neuralis gittikçe derinleşir ve kapanarak tüp şeklini alır. Kapanma boyun bölgesinden kuyruk bölgesine doğrudur. Ortaya çıkan tüpe **nöral tüp (tubus neuralis)** denir. Zamanla nöral tüp yüzeyel vücut ektoderminden ayrılır ve derinde kalır. Sinir sisteminin bölümleri ektodermal kökenli olan nöral tüpten gelişir (Şekil 1). Tubus neuralis'in anterolateraline lamina ventrolateralis (lamina basalis); posterolateral kısmına lamina dorsolateralis (lamina alaris) denir. Crista neuralis tubus neuralis'in arka-dış tarafına geçer. Crista neuralis'ten kranial ve spinal sinirlerin ganglionları gelişir. Tubus neuralis'te bulunan hücrelerin bazıları glial hücrelere dönüşür. Tubus neuralis, omurilik ve beyin için önemli olan temel sinir dokusunun başlangıcını temsil eder ve aynı zamanda içi sıvı dolu bir yapıdır. Kranial nöropor, yaklaşık 25. günde ve posterior nöropor ise yaklaşık 27. günde kapanır.¹

¹ Prof. Dr., Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD., acerniyazi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4155-7759

² Öğr. Gör., İstanbul Bilgi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ozge.coskun@bilgi.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6721-9029

³ Arş. Gör.Dr., İstanbul Arel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD., haticeyenigul@arel.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9439-6709

⁴ Arş. Gör. Dr., İstanbul Arel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD., cansukibar@arel.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0793-0342

Tablo 4. Sempatik ve parasempatik etkiler

Organlar	Sempatik etki	Parasempatik etki
Kalp	Çalışmasını hızlandırır, Koroner arterleri genişletir	Çalışmasını yavaşlatır, Koroner arterleri daraltır.
Damarlar	Daraltır	Genişletir
Pupilla	Genişletir	Daraltır
Mide, ince ve kalın bağırsaklar	Peristaltik hareketleri ve bezlerin çalışmasını azaltır	Peristaltik hareketleri ve bezlerin çalışmasını artırır
Bronchus	Genişletir	Daraltır
Tükürük bezi	Az miktarda ve koyu tükürük salgılanır.	Bol miktarda sulu tükürük salgılanır.
Karaciğer	Glikojeni glikoza çevirir ve salgısını azaltır.	Glikozu glikojene çevirir ve safra salgısını artırır.
Ter bezleri	Salgısını artırır	Etki etmez
Erkek genital Organları	ejakülasyon	Ereksiyon

uriculotemporalis aracılığıyla gl. parotidea ve ağız döşemesindeki bezlere gider. Bu bezlerin sekresyonunu sağlar.

4. **N. vagus:** Bulbus'taki **nucleus dorsalis n. vagi**den çıkan preganglionik parasempatik lifler, hedef organların çevrelerindeki ganglionlarda nöron değiştirirler. Buradan çıkan postganglionik lifler solunum yolları, flexura coli sinistra'ya kadar olan sindirim sistemi, bezler, safra kesesi, safra yolları, pankreas, trachea ve kalbe giderler.

B-Parasempatik Sistemin Sakral (Pelvik) Bölümü

S2-S4 segmentlerindeki parasempatik merkezlerden çıkan sinirler spinal sinirlerle medulla spinalisten ayrılırlar. Bu lifler **n. splanchnici pelvici** (nn. errigentes)'yi oluşturur ve plexus hypogastricus inferior'a (plexus pelvici) katılırlar. Bu plexus'u doğrudan geçen preganglionik lifler sindirim sisteminin son bölümü (colon descendens, colon sigmoideum, rectum) ve dış genital organların çevresindeki ganglionlarda sinaps yaparak postganglionik nöronlara geçerler.

Sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki farklar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Klinik Bilgi: Yansıyan ağrı: Organlardan otonom liflerle gelen ağrı duyusu hangi medulla spinalis segmentinden omuriliğe geliyorsa o segmentin somatik duyusunun geldiği yerden geliyormuş gibi algılanır. Bu nedenle kalbin ağrısını omuzda, kol iç yüzünde, göğüste hissederiz. Genellikle organ ağrıları dağınık hissedilir. Somatik duyular lokal olarak şiddetli hissedilir.¹¹

KAYNAKLAR

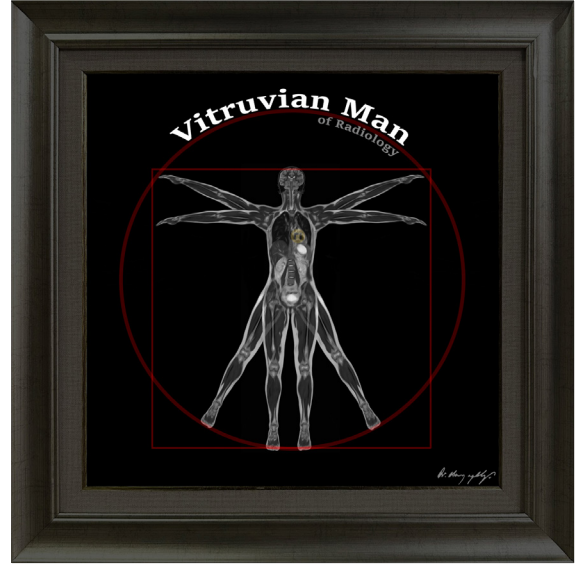
1. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology. Elsevier Health Sciences; 2014.
2. Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2008.
3. Borden NM, Forseen SE, Stefan C. Imaging Anatomy of the Human brain. New York: Dermos Medical; 2016.
4. Standring S (Ed.). Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice. Elsevier Health Sciences; 2021.
5. Nishikuni K, Ribas GC. Study of fetal and postnatal morphological development of the brain sulci. J Neurosurg Pediatr. 2013 Jan;11(1):1-11.
6. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. Neuropsychol Rev. 2010 Dec;20(4):327-48.
7. Innocenti GM, Price DJ. Exuberance in the development of cortical networks. Nat Rev Neurosci. 2005;6(12):955-965.

8. Reha Erzurumlu, Gülgün Şengül, Emel Unulupınar. Nöroanatomî. Güneş Tıp Kitabevleri Ankara; 2019.
9. Arifoğlu Y. Her Yönüyle ANATOMİ. 3. baskı; 2021.
10. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher L, Van Zijl P. MRI Atlas of Human White Matter. Elsevier; 2005.
11. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 5. baskı ed. Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.
12. Yıldırım M. İnsan anatomisi 2: dolaşım sistemi, iç organlar, sinir sistemine giriş, duyu organları. Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.
13. Acer N. Resimli MR Beyin Atlası. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2024.
14. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. Güven Kitabevi; 2003.
15. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomî. 3. baskı. Odtü Yayıncılık; 2002.
16. Yıldırım M. Temel Nöroanatomî. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.
17. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. Neuroimage. 2007;34:61–73.
18. Acer N. Duygusal Beyin: Limbik Beyin. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021.
19. Unur E, Ülger H, Ekinci N. Anatomi. Medical Kitabevi; 2005.
20. Drake LR, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Tıp Fakültesi Öğrencileri için Anatomi. Yıldırım M (Çev. Ed.). Güneş Kitabevi; 2007.
21. Acer N. Sağlık Bilimleri İçin Temel Anatomi. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2023.
22. Budde MD, Xie M, Cross AH, Song SK. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. J Neurosci. 2009;29:2805–2813.
23. Mori S, van Zijl PCM. Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. NMR Biomed. 2002;15:468–480.
24. Acer N. Does the Brain Work While Resting? Resting State fMRI. Erciyes Med J. 2018;175-176.
25. Acer N, Turgut M. Evaluation of Brachial Plexus Using Combined Stereological Techniques of Diffusion Tensor Imaging and Fiber Tracking. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj. 2019;14.
26. Acer N, Dundar M, Bastepe-Gray S. What does the water inside the brain tell us? Diffusion tensor imaging. EuroBiotech J. 2018;2(4):177-179.

BÖLÜM 2

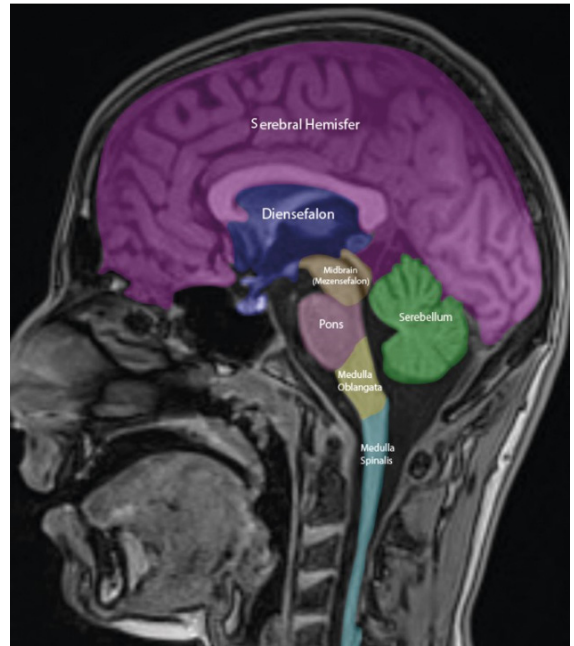
KESİTSEL NÖRORADYOLOJİ

Şadan TUTUŞ¹



GİRİŞ

Beyin, medulla spinalis ile birlikte santral sinir sisteminin bir parçasıdır. Ensefalon (beyin); ön, orta ve arka beyin olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Ön beyinde; serebral korteks, bazal ganglionlar, hipokampus ve amigdalanın yer aldığı **telensefalon** ile talamus, hipotalamus, epitalamus ve subtalamusun yer aldığı **diensefalon** bulunmaktadır. Orta beyinde; tektum ve tegmentum içeren **mezensefalon** yer alır. Arka beyinde ise pons ve serebellumu içeren **metensefalon** ve medulla oblangatayı içeren **myelensefalon** yer alır (Resim 1). Beyin sapı beynin en aşağı ve ilkel kısmıdır, rostral olarak diensefalonla, kaudal olarak medulla spinalisle devam eder¹. Beyin sapı ayrıca olfaktor, optik ve aksesuar sinirlerin bir kısmı dışındaki tüm kranial sinir çekirdeklerini içerir².

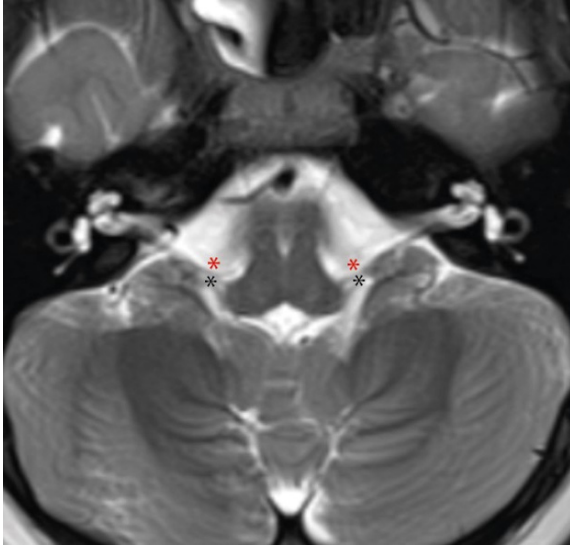


Resim 1. Sagittal T1 kesiti üzerinde beyin bölümleri renklendirilmiş olarak gösterilmektedir.

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastane, Radyoloji AD., sadantutus35@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0001-5936-5643

N IX- Nervus Glossopharyngeus: Duyusal, motor ve parasempatik lifleri olan glossofaringeal sinir, medulla oblongatada postolivar sulkustan çıkar. Lateral serebellomedüller sisternde X. ve XI. kafa çifti ile beraberdir (Resim 19). Buradan juguler fossaya geçer ve juguler foramen yoluyla, internal juguler ven ile internal karotid arter arasında kranyumdan ayrılır. Normal MR sekansları ile görüntülenmesi zordur⁵⁷.

N X- Nervus Vagus: Otonom sinir sisteminin en uzun siniridir ve duyusal, motor ve parasempatik lifleri içerir. Nukleusları medulla oblongatanın üst ve ortasında yer alır, postolivar sulkustan IX. ve XI. sinirler ile beraber çıkar (Resim 19). Lateral serebellomedüller sisternden geçtikten sonra juguler fossaya girer ve IX. ve XI. sinirlerle beraber juguler foramenden çıkar⁵⁸.



Resim 19. T2 ağırlıklı kesit *N IX, *N X

N XI- Nervus Accessorius: Sadece motor lifleri bulunur. Nukleusları medulla oblongata- spinal kord bileşkesinde ve 6. servikal vertebra seviyesine kadar üst spinal kordda yer alır. Spinal lifler ve bulbar lifler daha sonra bir araya gelerek aksesuar siniri oluşturur. Oluşan sinir kafatasına foramen magnumdan girer, juguler foramene doğru ilerler, glossofaringeal ve vagus sinirleri ile juguler foramenden geçer. Spinal aksesuar sinir,

kafatasına hem giren hem de çıkan tek kranial sinir olmasıyla dikkat çekicidir⁵⁸.

N XII- Nervus Hypoglossus: Dilin motor siniridir. Nukleusu dördüncü ventrikülün önünde, medulla oblongatada bulunur. Lifleri preolivar sulkustan medullayı terkeder. subaraknoid boşluk içinde anterolaterale yönelerek, oksipital kemiğin hipoglossal kanalı yoluyla kafatasından çıkar⁵⁹.

KAYNAKLAR

1. Ruchalski K, Hathout GM. A medley of midbrain maladies: A brief review of midbrain anatomy and syndromology for radiologists. *Radiol Res Pract* 2012;2012:258524.
2. Sciacca S, Lynch J, Davagnanam I, Barker R. Midbrain, Pons, and Medulla: Anatomy and Syndromes. *Radiographics*. 2019 Jul-Aug;39(4):1110-1125.
3. Patel, N. & Kirmi, O. Anatomy and imaging of the normal meninges. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 2009;30(6), 559–564.
4. Haines DE: On the question of a subdural space. *Anat Rec* 1991;230:3-21,
5. Adeeb N, Deep A, Griessenauer C J et al. The intracranial arachnoid mater: a comprehensive review of its history, anatomy, imaging, and pathology. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 2013;29(1), 17-33.
6. Li Y, Zhang W, Lu YC, Wu CW. Hyper-viscoelastic mechanical behavior of cranial pia mater in tension. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020 Dec;80:105108.
7. Zhang ET, Inman CB, Weller RO: Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow–Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 170:111-123, 1990.
8. Kwee RM, Kwee TC: Virchow–Robin spaces at MR imaging. *Radiographics* 2007;27:1071-1086.
9. Leach JL, Jones BV, Tomsick TA, Stewart CA, Balko MG. Normal appearance of arachnoid granulations on contrast-enhanced CT and MR of the brain: Differentiation from dural sinus disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Sep;17(8):1523-32.
10. Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers - anatomic and physiologic considerations. *Handb Clin Neurol*. 2017;146:21-32.
11. Stratchko L, Filatova I, Agarwal A, Kanekar S. The Ventricular System of the Brain: Anatomy and Normal Variations. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016 Apr;37(2):72-83.
12. Standring, S. and Gray, H. (2016). 'Chapter 18: Ventricular system and subarachnoid space' in *Gray's anatomy The anatomical Basis of Clinical Practice*. (41st ed.) New York: Elsevier, pp. 272.

13. Shafique S, Rayi A. Anatomy, Head and Neck, Subarachnoid Space. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491453
14. Yasargil MG, Kasdaglis K, Jain KK, Weber HP. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J Neurosurg.* 1976 Mar;44(3):298-302.
15. Altafulla J, Bordes S, Jenkins S et al. The Basal Subarachnoid Cisterns: Surgical and Anatomical Considerations. *World Neurosurg.* 2019 Sep;129:190-199.
16. Unsöld R, Ostertag C, DeGroot J, Newton T. Quadrigeminal Cistern. *Computer Reformatations of the Brain and Skull Base.* 1982;152-62.
17. Balak N. The Sylvian fissure, cistern and arachnoid membrane. *Br J Neurosurg.* 2014 Jan;28(1):98-106.
18. Fox J. The Carotid Cistern and Environs. *Atlas of Neurosurgical Anatomy.* 1989;93-121.
19. Shapiro M, Becske T, Riina H et al. Toward an Endovascular Internal Carotid Artery Classification System. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Feb;35(2):230-6.
20. Bocanegra-Becerra JE, Canaz G, Vatcheva C, Wellington J. Internal Carotid Artery Classification Systems: An Illustrative Review. *World Neurosurg.* 2022 Jul;163:41-49.
21. Dimmick S & Faulder K. Normal Variants of the Cerebral Circulation at Multidetector CT Angiography. *Radiographics.* 2009;29(4):1027-43.
22. Menshawi K, Mohr J, Gutierrez J. A Functional Perspective on the Embryology and Anatomy of the Cerebral Blood Supply. *J Stroke.* 2015;17(2):144.
23. Arıncı, K., Elhan, A. (2005). *Anatomi. 2. Cilt. 3. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, s.: 346-349.*
24. Jones JD, Castanho P, Bazira P, Sanders K. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis. *Clin Anat.* 2021 Oct;34(7):978-990.
25. Canedo-Antelo M, Baleato-González S, Mosqueira AJ et al. Radiologic Clues to Cerebral Venous Thrombosis. *Radiographics.* 2019 Oct;39(6):1611-1628.
26. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci.* 2008;23:4-15.
27. Surendrababu NR, Subathira, Livingstone RS. Variations in the cerebral venous anatomy and pitfalls in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis: Low field MR experience. *Indian J Med Sci.* 2006 Apr;60(4):135-42.
28. Bisaria KK. Anatomic variations of venous sinuses in the region of the torcular Herophili. *J Neurosurg.* 1985 Jan;62(1):90-5.
29. Pearce JM. The neuroanatomy of herophilus. *Eur Neurol.* 2013;69(5):292-5.
30. Fukusumi A, Okudera T, Takahashi S et al. Anatomical evaluation of the dural sinuses in the region of the torcular herophili using three dimensional CT venography. *Acad Radiol.* 2010 Sep;17(9):1103-11.
31. Georgy BA, Hesselink JR, Jernigan TL. MR imaging of the corpus callosum. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(5): 949-55.
32. Naidich TP, Blum JT, Firestone MI. The parasagittal line: an anatomic landmark for axial imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 May;22(5):885-95.
33. Wen HT, Rhoton AL Jr, de Oliveira E, Castro LH, Figueiredo EG, Teixeira MJ. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 2-sylvian fissure region and its clinical application. *Neurosurgery.* 2009 Dec;65(6 Suppl):1-35; discussion 36.
34. Afif A, Mertens P. Description of sulcal organization of the insular cortex. *Surg Radiol Anat.* 2010 Jun;32(5):491-8.
35. Naidich TP, Castillo M, Cha S et-al. *Imaging of the Brain, Expert Radiology Series,1. Saunders. (2012) ISBN:1416050094.*
36. Borden NM, Forseen SE, Stefan C. *Imaging Anatomy of the Human Brain. (2015) ISBN: 9781936287741*
37. Mai JK, Majtanik M, Paxinos G. *Atlas of the Human Brain. (2015) ISBN: 9780128028018*
38. Kennedy DN, Lange N, Makris N, Bates J, Meyer J, Caviness VS Jr. Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance. *Cereb Cortex.* 1998 Jun;8(4):372-84.
39. Iaria G, Petrides M. Occipital sulci of the human brain: variability and probability maps. *J. Comp. Neurol.* 2007;501 (2): 243-59.
40. Van Hoesen GW. Anatomy of the medial temporal lobe. *Magn Reson Imaging.* 1995;13(8):1047-55.
41. DeFelipe J, Fernández-Gil MA, Kastanauskaite A, Bote RP, Presmanes YG, Ruiz MT. Macroanatomy and microanatomy of the temporal lobe. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007 Dec;28(6):404-15.
42. Naidich TP, Kang E, Fatterpekar GM et al. The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Feb;25(2):222-32.
43. Moini, J. and Piran, P. (2020). 'Chapter 8 - Diencephalon: Thalamus and hypothalamus', in *Functional and Clinical Neuroanatomy*, Academic Press, pp. 267-292.
44. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 2002 Aug;18(8):386-404.
45. Seger CA. The basal ganglia in human learning. *Neuroscientist.* 2006 Aug;12(4):285-90.
46. Smith JB, Lee AK, Jackson J. The claustrum. *Curr Biol.* 2020 Dec 7;30(23):R1401-R1406.
47. Sciacca S, Lynch J, Davagnanam I, Barker R. Midbrain, Pons, and Medulla: Anatomy and Syndromes. *Radiographics.* 2019 Jul-Aug;39(4):1110-1125.
48. Standring S. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice.* 41st ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2015.
49. Hirsch WL, Kemp SS, Martinez AJ, Curtin H, Latchaw RE, Wolf G. Anatomy of the brainstem: correlation of in vitro MR images with histologic sections. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10(5):923-928.
50. Bosemani T, Orman G, Boltshauser E, Tekes A, Huisman TA, Poretti A. Congenital abnormalities of the posterior fossa. *Radiographics.* 2015 Jan-Feb;35(1):200-20.
51. Sheth, S., Branstetter, B. F., & Escott, E. J. (2009). Appearance of Normal Cranial Nerves on Steady-State Free Precession MR Images. *RadioGraphics*, 29(4), 1045-1055.

52. Courchesne E, Press GA, Murakami J et al. The cerebellum in sagittal plane--anatomic-MR correlation: 1. The vermis. *AJR. American journal of roentgenology*. 153 (4): 829-35.
53. Gala F. Magnetic resonance imaging of optic nerve. *Indian J Radiol Imaging*. 2015 Oct-Dec;25(4):421-38.
54. Wilson-Pauwels L, Akesson EJ, Stewart PA (1988). *Cranial nerves: anatomy and clinical comments*. Philadelphia, Pa: Decker.
55. Joo W, Yoshioka F, Funaki T, Mizokami K, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the trigeminal nerve. *Clin Anat*. 2014 Jan;27(1):61-88.
56. Chhabda S, Leger DS, Lingam RK. Imaging the facial nerve: A contemporary review of anatomy and pathology. *Eur J Radiol*. 2020 May;126:108920.
57. Tamimi D; Hatcher D eds. (2016-01-01), , *Specialty Imaging: Temporomandibular Joint, Specialty Imaging*, Philadelphia: Elsevier, pp. 232–237,
58. Traylor KS, Branstetter BF 4th. Cranial Nerve Anatomy. *Neuroimaging Clin N Am*. 2022 Aug;32(3):565-576.
59. Loh C, Maya M, Go J. Cranial Nerve XII: The Hypoglossal Nerve. *Semin Ultrasound CT MR*. 2002;23(3):256-65.

BÖLÜM 3

NÖRORADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE TERMİNOLOJİ

Hüseyin TAN¹
Aziz Anıl TAN²

GİRİŞ

Nöroradyolojik görüntüleme Röntgen'in X ışınlarını icadı ile kısa süre içinde başlamıştır. 20. yüzyılın ilk yarısında kontrast olarak havanın kullanıldığı ancak günümüzde yeri olmayan ventrikülografi ve pnömoensefelografi gibi yöntemlerin hemen akabinde serebral anjiyografi tanımlanmıştır. Bu gelişmelerden yaklaşık 50 yıl sonra sırasıyla Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin keşifleri nöroradyolojide dönüm noktası olmuştur.¹ Bu yöntemler günümüzde ultrasonografi (US) ve anjiyografi ile birlikte nöroradyolojik görüntülemenin temelini oluşturmaktadır.^{2,3} Ayrıca Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile PET-BT ve PET-MRG gibi hibrid görüntülemeler de beynin fonksiyonel işlevlerinde ve lezyonlara yaklaşımda önemli yer tutmaktadır.^{4,5} Günümüzde kullanılan nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu yöntemler kullanılarak elde edilen görüntülerde mevcut radyolojik bulguların doğru terminoloji ile aktarılması, radyolog ve klinisyenin iletişimini kolaylaştırarak hastaya doğru bir yaklaşım ile tanı ve tedavi olanağı sağlar. Bu bölümde nöroradyolojik görüntüleme



yöntemleri ve bu yöntemlerdeki temel terminoloji anlatılacaktır.

DİREKT GRAFİ

X ışınlarının keşfinden kısa bir süre sonra intrakranyal patolojilerin tanısında kullanılmak üzere kafa grafileri elde edilmiştir. Bu dönemdeki çalışmaları nedeniyle Arthur Schüller nöroradyolojinin babası olarak anılmaktadır.¹ Bununla birlikte günümüzde gelişen ve değişen görüntüleme yöntemleri sayesinde kafa grafileri travma, kemik lezyonları, metalik yabancı cisim şüphesi, iskelet taramaları dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır.^{3,6}

ULTRASONOGRAFİ

US yüksek frekansta ses dalgaları gönderilerek yansıyan dalgalarla eş zamanlı kesitsel görüntü oluşturan bir radyolojik tetkiktir. Kranyal US pediatrik hastalarda özellikle hayatın ilk senesinde önemli bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Ucuz olması, radyasyon içermemesi, kolay erişilebilir olması ve yoğun bakımda portabl şartlarda uygulanabilir olması önemli avantajlarındandır.

¹ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., htan@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3331-1828

² Öğr. Gör., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., aziz.anil.tan@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0099-7707

KAYNAKLAR

- Hoeffner, E.G., Mukherji, S.K., Srinivasan, A., Quint, D.J. Neuroradiology back to the future: brain imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(1):5-11.
- Caro-Domínguez, P., Lecacheux, C., Hernandez-Herrera, C., Llorens-Salvador, R. Cranial ultrasound for beginners. *Transl Pediatr.* 2021;10(4):1117-1137.
- Larsson, E.M., Wikström, J. Overview of neuroradiology. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:579-599.
- Miller-Thomas, M.M., Benzinger, T.L. Neurologic Applications of PET/MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017;25(2):297-313.
- Löwblad, K.-O., Bouchez, L., Altrichter, S., Ratib, O., Zaidi, H., Vargas, M.I. PET-CT in neuroradiology. *Clinical and Translational Neuroscience.* 2019;3(2).
- Weis, S., Sonnberger, M., Dunzinger, A. et al. (2019). Imaging Modalities: Neuroradiology. In: Weis, S., Sonnberger, M., Dunzinger, A. et al (eds) *Imaging Brain Diseases*. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1544-2_1
- Sarp, A.F., Çilengir, A.H. (2023). Temel Ultrasonografi Fiziği. In: Gelal, F. (ed) *Radyoloji Fiziği*. Dünya Tıp Kitabevi, Ankara.
- Huang, B.Y., Castillo, M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics.* 2008;28(2):417-39; quiz 617.
- Dudink, J., Jeanne Steggerda, S., Horsch, S., eurUS.brain group. State-of-the-art neonatal cerebral ultrasound: technique and reporting. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):3-12.
- Lowe, L.H., Bailey Z. State-of-the-art cranial sonography: Part 1, modern techniques and image interpretation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5):1028-33.
- Richer, E.J., Riedesel, E.L., Linam, L.E. Review of Neonatal and Infant Cranial US. *Radiographics.* 2021;41(7):E206-E207.
- Ihnatsenka, B., Boezaart, A.P. Ultrasound: Basic understanding and learning the language. *Int J Shoulder Surg.* 2010;4(3):55-62.
- Duygulu, G., Çetinoğlu, K. (2023). Bilgisayarlı Tomografide Görüntü Oluşumu. In: Gelal, F. (ed) *Radyoloji Fiziği*. Dünya Tıp Kitabevi, Ankara.
- Shen, W.C. (2021). Basics of Interpretation of Brain CT and MRI. In: Shen, W.C. (ed) *Diagnostic Neuroradiology*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4051-6_2
- Márquez, J.C., Herazo Bustos, C., Wagner, M.W. Craniostosis: Understanding the Misshaped Head. *Radiographics.* 2021;41(2):E45-E46.
- Borden, N.M., Foreseen, S.E. (2011). Basic approach to image interpretation. In: Borden, N.M., Foreseen, S.E. (eds) *Pattern Recognition Neuroradiology*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Breen, M.A., Robertson, R.L. (2017). Brain Imaging. In: Walters, M., Robertson, R.L. (eds) *Pediatric Radiology: The requisites*. Elsevier, Philadelphia, PA.
- Çetinoğlu, K., Mete B.D. (2023). Temel Manyetik Rezonans Fiziği ve Görüntü Oluşumu. In: Gelal, F. (ed) *Radyoloji Fiziği*. Dünya Tıp Kitabevi, Ankara.
- Borden N.M., Foreseen S.E. (2011). Basic concepts: definitions, terminology, and basics of brain imaging. In: Borden, N.M., Foreseen, S.E. (eds) *Pattern Recognition Neuroradiology*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Coşkun, M., Türkbey, B. (2023). Manyetik Rezonans Görüntülemeye Temel Sekanslar. In: Gelal, F. (ed) *Radyoloji Fiziği*. Dünya Tıp Kitabevi, Ankara.
- Karaça, G., Çakır, V. (2023). Dijital Substraksiyon Anjiyografi Fiziği. In: Gelal, F. (ed) *Radyoloji Fiziği*. Dünya Tıp Kitabevi, Ankara.

BÖLÜM 4

YENİDOĞAN VE ÇOCUKLARDA SANTRAL VE PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN NORMAL GELİŞİM SÜRECİ VE MYELİNİZASYON

Özlem ÖZKALE YAVUZ¹

GİRİŞ

Nörogörüntüleme, sulkus gelişimi, miyelinasyon, beyindeki metabolit değişiklikleri, serbest su difüzyonundaki değişiklikler, kan hızındaki değişiklikler ve belirli beyin aktivitelerinin konumundaki değişiklikler dahil olmak üzere beyin gelişiminin birçok yönden değerlendirilmesini sağlar. Transfontanel ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme, bütünüyle beyin gelişimindeki morfolojik değişiklikleri gösterse de en fazla bilgi MR görüntüleme ile elde edilir. Kullanılan görüntüleme yöntemi beyin gelişiminin hangi özelliklerinin değerlendirilebileceğini belirler. Ön fontanel açık ve yeterince büyükse, transfontanel ultrason girus ve sulkus gelişimini neredeyse BT ve MR kadar iyi gösterir ancak beyin miyelinasyonu hakkında bilgi vermez. BT, sulkal gelişim hakkında bilgi verebilse de beyaz cevher dansitesi ve miyelinasyon açısından optimal bir değerlendirme sağlamaz, ek olarak bebeği iyonizan radyasyona maruz bırakır; fetüs, yenidoğan veya bebekte beyin görüntüleme için öncelikli olarak önerilmez. MR, miyelinasyon, sulkasyon ve kimyasal maturasyonun mükemmel bir şekil-



de değerlendirilmesine izin verir ve yenidoğan ve bebekte normal beyin gelişiminin değerlendirilmesinde öncelikle tercih edilen görüntüleme tekniğidir.

MR, gri ve beyaz cevher gelişimine ek olarak miyelinasyona sekonder mikroyapısal değişikliklerin de değerlendirilmesine olanak sağlar. Miyelinasyon, beyin gelişiminde önemli bir role sahiptir çünkü nöral uyarıların merkezi sinir sistemi yoluyla iletilmesini kolaylaştırır; miyelinasyon, beyin dokusunun T1 ve T2 relaksasyonundaki değişikliklerle, manyetizasyon transferindeki değişiklikleri değerlendirerek veya dolaylı olarak beyindeki suyun mikroskobik hareketinin (difüzyon) derece ve yönündeki değişiklikleri değerlendirerek incelenebilir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), beyin geliştikçe meydana gelen bazı kimyasal değişiklikleri değerlendirmemizi sağlar. Son olarak, beyin aktivitesi bölgelerindeki değişiklikler, kan oksidasyon düzeyine bağlı (BOLD) görüntüleme (bazen fonksiyonel MRI veya fMRI olarak adlandırılır) kullanılarak aktiviteden kaynaklanan lokal serebral kan oksijenasyonundaki değişikliklere bakılarak belirlenebilir. Özetle, konvansiyonel MR sekansları ve ileri MR

¹ Arş. Gör. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, drozlemozkale@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9965-516X

Hipomiyelinizasyon

Aralıklı takip sürecinde (birbirini takip eden 6 aydan uzun süren aralıklı iki MRG taramasında) değişmemiş, progresyon göstermeyen bir miyelinizasyon paterni mevcut ise hipomiyelinizasyondan bahsedilebilir.¹⁷

KAYNAKLAR

- Sadler TW. (2015). Central nervous system. In: Sadler TW, editor. Langman's Medical Embryology. Wolters Kluwer. 306-342.
- Ball WS. (1997). Pediatric neuroradiology. 1st ed. New York; Lippincott-Raven. 17-188.
- Fitöz S. (2008). Beyin gelişimi. Erden İ, editör. Nöroradyoloji. Manyetik rezonans uygulamaları. Türk Manyetik Rezonans Derneği. 20-29.
- Barkovich MJ, Barkovich AJ. MR imaging of normal brain development. Neuroimaging Clin N Am. 2019; 29: 325-337.
- Sidman R, Rakic P. (1982). Development of the human central nervous system. In: Haymaker W, Adams R, editors. Histology and Histopathology of the Nervous System. Springfield, IL: Charles C. Thomas. 3-145.
- Naidich TP, Blaser SI, Delman BN, et al. Embryology of the spine and spinal cord. Proceedings of ASNR 2002 Congress, 3-13.
- Sarwar M, Kier EL, Varapongse C. (1983). Development of the spine and spinal cord. In: Newton TH, Potts DG, eds. Computed Tomography of the Spine and Spinal Cord, vol 1. San Anselmo, CA: Clavadel. 15-30.
- Naidich T, McLone D. (1988). Growth and development. In: Kricun M, ed. Imaging Modalities in Spinal Disorders. Philadelphia, PA: Saunders. 1-19.
- Dady A, Havis E, Escriviou V, Catala M, Duband JL. Junctional neurulation: a unique developmental program shaping a discrete region of the spinal cord highly susceptible to neural tube defects. J Neurosci. 2014; 34:13208-13221.
- Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DE Jr, Norman D. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. Radiology. 1988; 166:173-180.
- Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. J Neuropathol Exp Neurol. 1987; 46:283-301.
- Kinney HC, Brody BA, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants. J Neuropathol Exp Neurol. 1988; 47:217-234.
- Yakovlev PI, Lecours AR. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A, ed. Regional Development of the Brain in Early Life. Oxford, UK: Blackwell, 3-70.
- Kulikova S, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, Buzmakov A, Poupon C, Dubois J. Multi-parametric evaluation of the white matter maturation. Brain Struct Funct. 2015; 220:3657-3672.
- Edgar JM, McLaughlin M, Yool D, et al. Oligodendroglial modulation of fast axonal transport in a mouse model of hereditary spastic paraplegia. J Cell Biol. 2004; 166: 121-131.
- Brady ST, Witt AS, Kirkpatrick LL, et al. Formation of compact myelin is required for maturation of the axonal cytoskeleton. J Neurosci. 1999; 19: 7278-7288.
- Dreha-Kulaczewski SF, Brockmann K, Henneke M, et al. Assessment of myelination in hypomyelinating disorders by quantitative MRI. J Magn Reson Imaging. 2012; 36: 1329-1338.
- Barkovich AJ. Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. J Inher Metab Dis. 2005; 28: 311-343.
- Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, Partridge JC, Ferrero DM, Vigneron DB. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22: 1786-1794.
- Choi C-G, Ko T-S, Lee HK, Lee JH, Suh DC. Localized proton MR spectroscopy of the allocortex and isocortex in healthy children. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21:1354-1358.
- Vigneron DB, Barkovich AJ, Noworolski SM, et al. Three-dimensional proton MR spectroscopic imaging of premature and term neonates. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22:1424-1433.
- Costa M, Lacerda M, Garcia Otaduy M, Cerri G, da Costa Leite C. Proton magnetic resonance spectroscopy: normal findings in the cerebellar hemisphere in childhood. Pediatr Radiol. 2002; 32:787-792.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87:9868-9872.
- Bandettini PA. Seven topics in functional magnetic resonance imaging. J Integr Neurosci. 2009; 8:371-403.
- Welker KM, Patton A. Assessment of normal myelination with magnetic resonance imaging. Semin Neurol. 2012; 32: 15-28.
- Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21: 1099-1109.
- Girard NJ, Dory-Lautrec P, Koob M, Dediu AM. MRI assessment of neonatal brain maturation. imaging Med. 2012; 4: 613-632.
- Steen RG, Ogg RJ, Reddick WE, Kingsley PB. Age-related changes in the pediatric brain: quantitative MR evidence of maturational changes during adolescence. AJNR Am J Neuroradiol. 1997; 18:819-828.
- Kızıldağ B, Düşünceli E, Fitöz S, Erden I. The role of classic spin echo and FLAIR sequences for the evaluation of myelination in MR imaging. Diagn Interv Radiol. 2005; 11:130-136.
- Girard N, Confort-Gouny S, Schneider J, et al. MR imaging of brain maturation. J Neuroradiol. 2007; 34:290-310.

31. Osborn AG, Tekşam M, Çakır B (2015). Beyin görüntüleme,patoloji ve anatomi. AMIRSYS. Syf 853- 860.
32. Paredes MF, James D, Gil-Perotin S, et al. Extensive migration of young neurons into the human frontal lobe. *Science*. 2016;354.
33. van der Knaap MS, Valk J, de Neeling N, Nauta JJP. Pattern recognition in MRI of white matter disorders in children and young adults. *Neuroradiology*. 1991; 33:478–493.
34. Ruggieri PM. (1997). Metabolic and neurodegenerative disorders and disorders with abnormal myelination. In: Ball WS, ed. *Pediatric Neuroradiology*. Philadelphia: Lippincott Raven; 175–237.
35. Barkovich AJ, Mukherjee P. (2011). Normal development of the neonatal and infant brain, skull, and spine. In: Barkovich AJ, Raybaud C, eds. *Pediatric Neuroimaging*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 20–80.
36. Welker, Patton. (2012). Assessment of Normal Myelination 28 with Magnetic Resonance Imaging , *Seminars in Neurology* Vol. 32 No. 1.
37. Hess CP, Barkovich AJ. (2011). Techniques and methods in pediatric neuroimaging. In: Barkovich AJ, Raybaud C, eds. *Pediatric Neuroimaging*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 1–19.
38. Ashikaga R, Araki Y, Ono Y, Nishimura Y, Ishida O. Appearance of normal brain maturation on fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20:427–431.
39. Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, Triulzi F. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 1669-1673.
40. Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology*. 2006; 48:745–754.
41. Rollins NK, Deline C, Morriss MC. Prevalence and clinical significance of dilated Virchow-Robin spaces in childhood. *Radiology*. 1993; 189:53–57.

BÖLÜM 5

BEYİN VE SPİNAL KORDUN KONJENİTAL ANOMALİLERİNDE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Ezgi ÇAĞLAR¹
Barış TEN²
Çetin OKUYAZ³

GİRİŞ

Merkezi sinir sisteminin kökeni 3-4. gebelik haftasında oluşan nöral tüptür. Beynin gelişimi embriyonun ektodermindeki nörolasyon ile başlar. Hücre çoğalması ve migrasyon ile beyin hacmi genişler. Nöral ve nöral olmayan hücrelerin yeterli sayıda, doğru yerde, doğru zamanlama ile üretilmesi gerekir. Beyin karmaşık şekilde düzenlenmiş aşamalarla oluşur. Gelişim esnasında aksonlar, uygun postsinaptik hedeflere yönlendirilmek için çevrelerindeki proteinler aracılığı ile büyürler. Proliferasyon, nöronal migrasyon ve aksonal yol bulmada rol oynayan proteinler ve genler aracılığı ile düzelenir. Bu süreç içerisinde olan herhangi bir aksaklıkta sinir sistemi malformasyonları oluşur. Gelişmekte olan beyindeki gelişimsel sapma ve anormallikler sonucu klinik olarak çocukluk çağı epilepsileri, zihinsel engellilik ve otizm görülebilir.^{1,2} Bu bölümde beynin ve spinal kordun konjenital anomalileri, klinik bulguları ve radyolojik görüntülemeleri anlatılacaktır.

Çeşitli genetik, enfeksiyöz, vasküler veya metabolik kaynaklı nedenlerle ortaya çıkan heterojen bir grup serebral gelişim kusurlarına **kortikal gelişim malformasyonları (KGM)** denir.



Bu bozukluklar erken çocukluk döneminden erişkinliğe kadar epilepsi, gelişimsel gerilik, entelektüel bozukluk ve serebral palsi kliniğine neden olabilirler.³

Migrasyondaki anormalliklere bağlı oluşan KGM'nin fetal ultrasonografi (USG) ile ve 20. gebelik haftasından önce manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanması zordur. Prenatal çalışmalarda KGM'den şüphelenilen tüm vakalar, doğum sonrası USG ve MRG ile değerlendirilmelidir. Doğum sonrası kalsifikasyon değerlendirilmesi, genişlemiş ventrikül, orta hat defektleri gibi beyin malformasyonlarının belirtileri USG ile saptanabilir. Yenidoğan USG'si için radyoloğun yeterliliği çok önemlidir. Posterior fossa anormalliklerinin tespiti USG aracılığı ile zordur. KGM tanısında en önemli tanı aracı gri ve beyaz madde yapılarını ayırt edebilen, radyasyon içermeyen MRG'dir.³

Görüntüleme ve embriyolojiye dayalı ilk KGM sınıflandırması 1996 yılında Barkovich ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş ve takip eden yıllarda güncellenmiştir. KGM'ler; hücre proliferasyonu ve apoptozu, hücre migrasyonu, migrasyon sonrası gelişim olmak üzere üç ana kortikal aşamanın bozulmasından kaynaklanır.⁴

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., ezgicaglar2010@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6184-0917

² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., drbaristen@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6536-2780

³ Prof. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., cetinokuyaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6391-254X

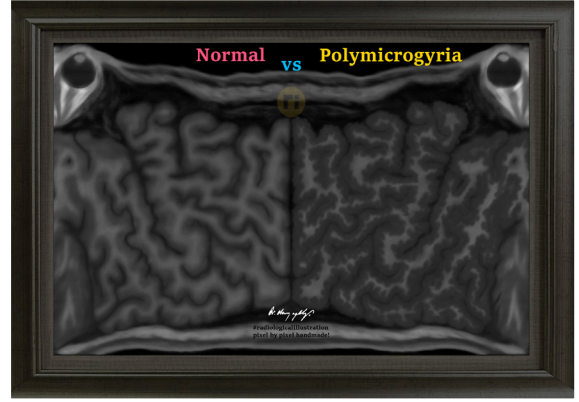
KAYNAKLAR

- Jiang X, Nardelli J. Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiol Dis.* 2016;92(Pt A):3–17.
- American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 2016; 166C:117–123.
- Severino, M., Geraldo, A. F., Utz, N., Tortora, D., Pogledic, I., Klonowski, W., Triulzi et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain : a journal of neurology.* 2020;143(10), 2874–2894.
- Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., & Dobyns, W. B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain : a journal of neurology.* 2012; 135(Pt 5), 1348–1369.
- Raybaud C, Widjaja E. Development and dysgenesis of the cerebral cortex: malformations of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011;21(3):483–vii.
- Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *Am J Hum Genet.* 2005;76(5):717–728.
- Adachi, Y., Poduri, A., Kawaguch, A., Yoon, G., Salih, M. A., Yamashita, F., Walsh, C. A., et al. Congenital microcephaly with a simplified gyral pattern: associated findings and their significance. *AJNR. American journal of neuroradiology.* 2011; 32(6), 1123–1129.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Gray matter heterotopia. *Neurology.* 2000;55(11):1603–1608..
- Hadzine, Y., Elmekkaoui, A., Benlenda, O., Wakrim, S., & Nassik, H. Periventricular nodular heterotopy of the gray matter: A case report. *Radiology case reports.* 2022; 17(9), 3291–3293.
- Oegema R, Barkovich AJ, Mancini GMS, Guerrini R, Dobyns WB. Subcortical heterotopic gray matter brain malformations: classification study of 107 individuals. *Neurology.* 2019;93:e1360–e1373.
- Afzal F, Tabassum S, Naeem A, Naeem F, Ahmad RU. Double cortex syndrome (subcortical band heterotopia): a case report. *Radiol Case Rep.* 2022;18:671–674.
- Chaudhari BP, Ho ML. Congenital brain malformations: an integrated diagnostic approach. *Semin Pediatr Neurol.* 2022;42:100973.
- Keith J, Shannon P. Brain pathology of lissencephaly type 2 with an ISPD pathogenic variant. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2023;49:e12939.
- Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Congenital brain abnormalities: an update on malformations of cortical development and infratentorial malformations. *Semin Neurol.* 2014;34:239–248.
- El Mandour J, Amsiguine N, Isumbo P, El Fenni J, Edde-rai M. Congenital bilateral perisylvian syndrome: a rare case report. *Radiol Case Rep.* 2023;18:2066–2068.
- Fila M, Przyśło L, Derwich M, Pawłowska E, Blasiak J. Potential of focal cortical dysplasia in migraine pathogenesis. *Cereb Cortex.* 2024;34:bhae158.
- Alkareem M, Ahmed H, Ahmed G. Unilateral right closed-lip schizencephaly. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e235004.
- Shankar P, Zamora C., Castillo M. Congenital malformations of the brain and spine. In: *Castillo M, ed. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 136. Neuroimaging, Part II.* 3rd series. Amsterdam: Elsevier; 2016: 1121–1135.
- Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:8.
- Simon EM, Hevner RF, Pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, et al. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:151–156.
- Lazaro L, Dubourg C, Pasquier L, Le Duff F, Blayau M, Durou MR, et al. Phenotypic and molecular variability of the holoprosencephalic spectrum. *Am J Med Genet A.* 2004;129A:21–24.
- Hahn JS, Plawner LL. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol.* 2004;31:79–88.
- Haddad FA, Qaisi I, Joudeh N, Dajani H, Jumah F, Elmashala A, et al. The newer classifications of the Chiari malformations with clarifications: an anatomical review. *Clin Anat.* 2018;31:314–322.
- Rüsch CT, Bölsterli BK, Kottke R, Steinfeld R, Boltshauser E. Pontocerebellar hypoplasia: a pattern recognition approach. *Cerebellum.* 2020;19:569–582.
- Cavusoglu D, Ozturk G, Turkdogan D, Kurul SH, Yis U, Komur M, et al. Evaluation of the patients with the diagnosis of pontocerebellar hypoplasia: a multicenter national study. *Cerebellum.* 2024. doi:10.1007/s12311-024-01690-1
- Huisman TA, Rossi A, Tortori-Donati P. MR imaging of neonatal spinal dysraphia: what to consider? *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2012;20:45–61.
- Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med.* 1999;341:1509–1519.
- Zoghi S, Mosayebi MA, Feili M, Eskandari H, Jalalinezhad H, Masoudi MS, et al. 2- to 20-year myelomeningocele follow-up outcomes from a referral center in Southern Iran: the Shiraz experience. *Eur J Med Res.* 2024;29:200.
- Sarris CE, Tomei KL, Carmel PW, Gandhi CD. Lipomyelomeningocele: pathology, treatment, and outcomes. *Neurosurg Focus.* 2012;33:E3.
- Gupta N, Ross ME. Disorders of neural tube development. In: Swaiman KE, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017: 183. 190
- Unsinn KM, Geley T, Freund MC, et al. US of the spinal cord in newborns: spectrum of normal findings, variants, congenital anomalies, and acquired diseases. *Radiographics.* 2000;20:923–938.
- Zhang JF, Strelko O, Komarov O, Kuts-Karpenko V, Forbes JA, Fedorko O, et al. Cervical diastematomyelia: a case presentation and systematic review. *J Neurol Surg Rep.* 2024;85:e74–e82.

BÖLÜM 6

GELİŞİMSEL KORTİKAL MALFORMASYONLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Ümmügülüm ÖZGÜL GÜMÜŞ¹



GELİŞİMSEL KORTİKAL MALFORMASYONLAR

Kortikal gelişim bozuklukları, serebral korteksin anormal yapısı ile karakterize olan heterojen bir grup hastalıktır. Normal gen ekspresyonunun eksikliği nedeniyle normal gelişim aşamalarının kesintiye uğraması, anormal bir genin üretilmesi veya bir genin fonksiyonunun enfeksiyon veya iskemi gibi dış nedenlerle kesintiye uğraması nedeniyle oluşurlar. Kortikal oluşum bozukluklarının farklı sınıflandırmaları vardır. Bu bozukluklar korteksin çoğalması, göçü veya organizasyonu aşamalarında ortaya çıkabilir. Bu bozuklukların klinik belirtileri önemli ölçüde farklılık gösterir ve büyük ölçüde tutulum aşamasına bağlıdır. Kortikal oluşum bozuklukları gelişimsel gecikme ve epilepsinin önemli bir nedenidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bu bozuklukların tanısında değerli bir görüntüleme yöntemidir¹.

EMBRYOLOJİ

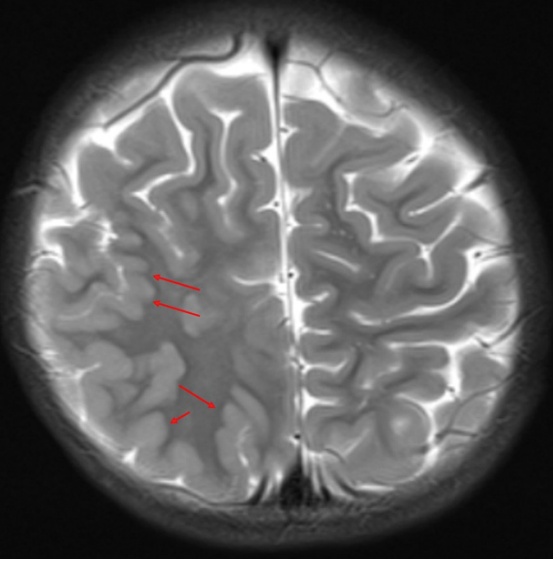
Serebral korteksin gelişimi hücre çoğalması, hücre göçü ve kortikal organizasyon şeklinde üç aşamada gerçekleşir. Hücresel çoğalma sırasında hem nöronal hem de glial öncüller üretilirken,

göç sırasında bu hücreler çoğalma bölgesinden nihai belirlenmiş hedeflerine doğru hareket eder. Hücresel ağın oluşumu kortikal organizasyon aşamasında gerçekleşir¹.

Nöronal proliferasyon, gebeliğin ikinci ve dördüncü ayları arasında gerçekleşir. Nöronlar ve glial hücreler, ventriküler ve subventriküler bölgelerdeki nöroblast öncüllerinden gelişir. Erken dönemde, nöronal-glial kök hücreler çoğunlukla bölünerek ek kök hücreler oluştururlar. Daha sonra, kök hücre bölünmesi asimmetrik hale gelir, böylece bir yavru hücre postmitotik iken diğeri kök hücre olarak kalır. Nöronal proliferasyonun anormallikleri çok fazla, çok az veya anormal nöronlarla karakterize edilen durumlara neden olabilir².

Nöronal migrasyon, gebeliğin üçüncü ve beşinci ayları arasında gerçekleşir. Nöronların göçü, germinal bölgeden, pial yüzeye yakın olan nihai varış yerlerine 6 ardışık dalgada gerçekleşir. Nöroblastların her dalgası göç ederken, sitoplazmik sürecin pial uzantısına geçer ve ondan ayrılır. Bu nedenle, göç eden ilk nöronlar serebral korteksin en derin kısmını işgal ederken, daha sonra göç edenler korteksin daha yüzeysel kısımlarını işgal eder. Yönlendirme mekanizmasının bozul-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bölümü, drugulsumgumus43@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8733-2718

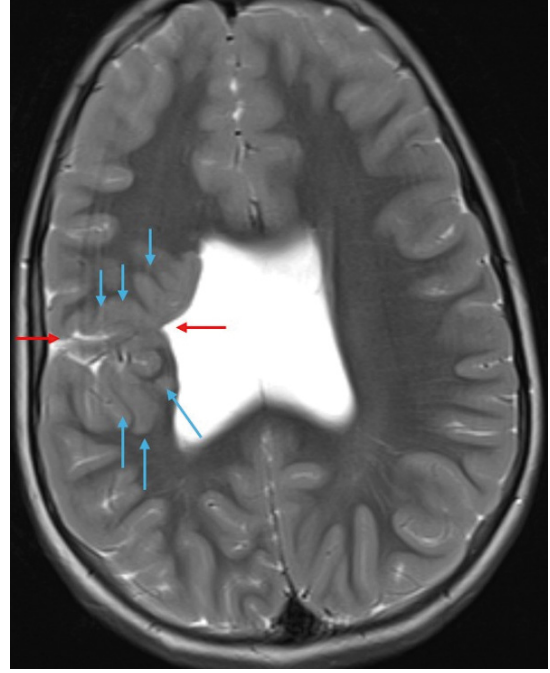


Resim 9. Verteks düzeyinden geçen aksiyel T2A MRG'de sağ frontoparietal bölgede normal kortikal kalınlığının olduğu sığ sulkuslarla ayrılmış çok sayıda küçük girusların izlendiği patern I Polimikrogi görünümü.

Şizensefali

Dismorfik gri cevher ile kaplı ve subaraknoid BOS boşluklarını ventriküler sistemle bağlayan bir yarıktır. Şizensefali, kortikal organizasyon sırasında gelişen serebral hemisferi korteksten ventriküle kat eden yaralanmadan kaynaklanır. Yaralanmalar intrauterin enfeksiyon, iskemi veya kromozomal anormalliklerden olabilir. Şizensefalinin klinik belirtileri çoğunlukla çeşitli derecelerde gelişimsel gecikme, motor bozukluklar ve nöbetleri içerir. Septo-optik displazi, optik sinir hipoplazisi veya septum pellucidumun yokluğu, pakigiri, PMG, heterotopi ve araknoid kistlerle ilişkili olabilir.

Anomali açık dudaklı veya kapalı dudaklı olarak iki tipe ayrılır. Kapalı dudaklı şizensefali, birbirleriyle temas halinde olan dismorfik gri cevher ile kaplı dudaklarla karakterizedir (Resim10). Açık dudaklı şizensefali, ayrılmış dudaklara ve alttaki ventriküllere uzanan bir BOS yarığına sahiptir¹⁷.



Resim 10. Aksiyel T2A MRG'de sağ serebral kortekste korteksten sağ ventriküle doğru uzanan BOS klefi (kırmızı oklar) ve kleft çevresinde birbirine temas halinde olan polimikrogi korteksin (mavi oklar) izlendiği kapalı dudak şizensefali vakası.

KAYNAKLAR

1. Barkovich J, Raybaud C. Neuroimaging in disorders of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14:231–54
2. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*. 1996 Apr;27(2):59-63
3. Hansen PE, Ballesteros MC, Soila K. MR imaging of the developing human brain. *Radiographics* 1993;13:21–36
4. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2168-78
5. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1873-87
6. Broumandi DD, Hayward UM, Benzian JM, Gonzalez I, Nelson MD. Best cases from the AFIP: hemimegalencephaly. *Radiographics*. 2004 May-Jun;24(3):843-8.
7. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmini A, et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. 2022 Aug;63(8):1899-1919.

8. Urbach H, Kellner E, Kremers N, Blümcke I, Demerath T. MRI of Focal Cortical Dysplasia. *Neuroradiology*. 2022;64(3):443-52
9. Barkovich J, Koch TK, Carol CL. The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 30:139 –46
10. Barkovich J. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1389 –96
11. Aida N, Tamagawa K, Takada K, Yagishita A, Kobayashi N, Chikumar K, et al. Brain MR in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Apr;17(4):605-13.
12. Barkovich J, Kuzniecky R. Grey matter heterotopia. *Neurology* 2000;55: 1603–08
13. Vuori K, Kankaanranta L, Häkkinen AM, Gaily E, Vailanne L, Granström ML, et al. Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy. *Radiology*. 2004 Mar;230(3):703-8
14. Gallucci M, Bozzao A, Curatolo P, Splendiani A, Cifani A, Passariello R. MR imaging of incomplete band heterotopia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Jul-Aug;12(4):701-2
15. Barkovich AJ. Current concepts of polymicrogyria. *Neuroradiology*. 2010 Jun;52(6):479-87
16. Takanashi J, Barkovich AJ. The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:788 –93
17. Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:85–94

BÖLÜM 7

HİDROSEFALİDE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Olca GÜNGÖR¹
Gülşay GÜNGÖR²

HİDROSEFALİ

Hidrocefali, beyin omurilik sıvısının (BOS) üretimi, akışı veya emilimindeki anormallikler sonucu gelişir. BOS akışı tıkanır, üretim devam eder ve ventriküller büyür. Ayrıca, BOS emiliminde bozulmalar da hidrocefaliye yol açabilir. Son araştırmalar, aquaporin (AQP) aracılı su dengesinin bozulmasının ve sıvı boşaltılmasındaki aksaklıkların bu durumu tetiklediğini gösteriyor. AQP4'ün fazla suyu uzaklaştıramaması, hidrocefali gelişiminde rol oynayabilir. Bu hastalık, çocuklarda nöroşirurjik müdahale gerektiren yaygın bir durumdur ve tedavisi yüksek maliyetlere sahiptir. Hidrocefali, artık yalnızca çocuklukta değil, yetişkinlerde de önemli bir nörolojik sorun olarak görülmektedir. BOS tıkanıklığının yeri dikkate alınarak ikiye ayrılır: intraventriküler obstrüksiyon (İVO) ve ektraventriküler tıkanıklık (EVO). Bu ayrım tedavi yöntemlerini etkiler; İVO için BOS yönlendirme, EVO için ise membran fenestrasyonu yapılır.^{1,2}



İNTRAVENTRİKÜLER OBSTRÜKTİF HİDROSEFALİ (İVOH)

Terminoloji

İVOH, dördüncü ventrikül çıkış foramenlerine yakın veya bu bölgede tıkanıklık meydana geldiğinde kullanılır. Artık “non-komünikasyonlu hidrocefali” terimi kullanılmamaktadır.³

Etiyoloji

İVOH, doğuştan veya sonradan gelişen, akut (aİVOH) veya kronik (cİVOH) olabilir. Doğuştan İVOH genellikle akuaduktus stenozu gibi hastalıklarla ilişkilidir. Akut İVOH, örneğin Monro foramenindeki kist nedeniyle ani tıkanıklıkla gelişebilir, ancak genellikle haftalar veya aylar içinde ilerler. Yavaş büyüyen intraventriküler kitleler (tümörler, kistler)’de İVOH’ye yol açabilir (Resim 1). Beyin dışındaki büyük kitleler de yapıları tıkanarak İVOH oluşturabilir. Tıkanıklık nede-

¹ Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., olcaygungor@pau.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8665-6008

² Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., drgulaygungor@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4470-9076

internal kapsüldeki artmış fraksiyonel anizotropi (FA) görülür. Artmış difüzyon, şantlamadan sadece 2 hafta sonra beyaz cevher bütünlüğündeki değişiklikleri gösterebilir.^{6,7,12}

Nükleer Tıp

In-111 DTPA Sistronografi:

24 saatte belirgin ventriküler aktivite, NBH'nin varlığını gösterir.

¹⁸F-FDG PET:

Özellikle korteks ve subkorteksde azalmış bölgesel serebral metabolizma gösterir, bu da tanıyı pekiştiren bir bulgudur.

Ayırıcı Tanı

İdiopatik normal basınçlı hidrosefali (iNBH) tanısında en büyük zorluk, diğer nörodejeneratif hastalıklarla ayırt edilmesidir. NBH'deki ventrikülomegali, genellikle sulkus genişlemesine kıyasla daha belirgin ve orantısızdır. NPH'deki klinik belirtiler genellikle yürüyüş bozukluğu ve idrar kaçırma olup, ventriküloperitoneal (VP) şant ile karakteristik bir yanıt gösterir.

Pediyatrik hidrosefalide nöroradyolojik görüntüleme teknikleri, yeni tedavi yöntemlerinin gelişimiyle birlikte evrimleşmiştir. Şu anda, rutin BT ve MR görüntüleme çalışmaları, durumu değerlendirmek ve takip etmek için kullanılmaya devam etmektedir. Daha ileri düzey MRG ve ultrason teknikleri, pediatrik hidrosefali tanısı, tedavi ve prognozu için daha kapsamlı araçlar sağlamaya devam edecektir. Örneğin, DTI ve elastografi gibi yeni teknikler, hidrosefali ilişkili mikrostruktur beyaz madde anormalliklerini değerlendirmek ve pediatrik hidrosefali prognozları tahmin etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Tedavi ve sonuçları optimize etmek için, etyolojik mekanizmaların ve patofizyolojinin daha iyi anlaşılması amacıyla ek araştırmalar yapılması gerekmektedir.^{1,6,9,10}

KAYNAKLAR

1. Bir SC, Patra DP, Maiti TK, Sun H, Guthikonda B, Notarianni C, Nanda A. Epidemiology of adult-onset hydrocephalus: institutional experience with 2001 patients. *Neurosurg Focus*. 2016 Sep;41(3): E5. doi: 10.3171/2016.7.FOCUS16188.
2. Bir SC, Patra DP, Maiti TK, Sun H, Guthikonda B, Notarianni C, Nanda A. Epidemiology of adult-onset hydrocephalus: institutional experience with 2001 patients. *Neurosurg Focus*. 2016 Sep;41(3): E5. doi: 10.3171/2016.7.FOCUS16188.
3. Cox JT, Gaglani SM, Jusué-Torres I, Elder BD, Goodwin CR, Haynes MR, Blitz AM, Rigamonti D. Choroid plexus hyperplasia: A possible cause of hydrocephalus in adults. *Neurology*. 2016 Nov 8;87(19):2058-2060. doi: 10.1212/WNL.0000000000003303. Epub 2016 Oct 12.
4. Daou B, Klinge P, Tjounmakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurg Focus*. 2016 Sep;41(3): E6. doi: 10.3171/2016.6.FOCUS16189.
5. Desai B, Hsu Y, Schneller B, Hobbs JG, Mehta AI, Linninger A. Hydrocephalus: the role of cerebral aquaporin-4 channels and computational modeling considerations of cerebrospinal fluid. *Neurosurg Focus*. 2016 Sep;41(3): E8. doi: 10.3171/2016.7.FOCUS16191.
6. Hong J, Barrena BG, Lollis SS, Bauer DF. Surgical management of arrested hydrocephalus: Case report, literature review, and 18-month follow-up. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Dec; 151:79-85. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2016.10.017. Epub 2016 Oct 27.
7. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):788-99. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60694-8. Epub 2015 Aug 6.
8. Karimy JK, Duran D, Hu JK, Gavankar C, Gaillard JR, Bayri Y, Rice H, DiLuna ML, Gerzanich V, Marc Simard J, Kahle KT. Cerebrospinal fluid hypersecretion in pediatric hydrocephalus. *Neurosurg Focus*. 2016 Nov;41(5): E10. doi: 10.3171/2016.8.FOCUS16278.
9. Keong NC, Pena A, Price SJ, Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard JD. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurg Focus*. 2016 Sep;41(3): E11. doi: 10.3171/2016.7.FOCUS16194.
10. Kestle JR, Kulkarni AV, Warf BC. Introduction: Pediatric hydrocephalus: a continuing evolution in our understanding and management. *Neurosurg Focus*. 2016 Nov;41(5): E1. doi: 10.3171/2016.8.FOCUS16346.
11. Langner S, Fleck S, Baldauf J, Mensel B, Kühn JP, Kirsch M. Diagnosis and Differential Diagnosis of Hydrocephalus in Adults. *Rofo*. 2017 Aug;189(8):728-739. English. doi: 10.1055/s-0043-108550.
12. Spennato P, Chiaramonte C, Cicala D, Donofrio V, Barbarisi M, Nastro A, Mirone G, Trischitta V, Cinali G. Acute triventricular hydrocephalus caused by choroid plexus cysts: a diagnostic and neurosurgical challenge. *Neurosurg Focus*. 2016 Nov;41(5): E9. doi: 10.3171/2016.8.FOCUS16269.
13. Yin LK, Zheng JJ, Zhao L, Hao XZ, Zhang XX, Tian JQ, Zheng K, Yang YM. Reversed aqueductal cerebrospinal fluid net flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2017 Nov;136(5):434-439. doi: 10.1111/ane.12750. Epub 2017 Mar 1.

BÖLÜM 8

YENİDOĞANDA NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Gizem DOĞAN¹

Fatma Ceren SARIOĞLU²

Nihal OLGAÇ DÜNDAR³



DOĞUM TRAVMALARI

Doğum eylemi yenidoğan bebekler için travma riski taşımaktadır. Doğum kanalını oluşturan kemik ve kas dokuların arasından geçiş, doğum süresince uygulanan elle ve yardımcı aletlerle müdahaleler buna zemin hazırlar. Doğum travmalarının görülme sıklığı dünyada ülkeler arası farklılık göstermektedir. Bu oran 1000 canlı doğumda 6.7-14 arasında olabilmektedir.¹ Ülkemizde bu oran % 0.2- 5.2 aralığında değişmektedir.²⁻⁴ Son dönemde ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada düzenli gebelik takibi yapılması ve geçmiş dönemde çok kullanılan vakum, forseps gibi uygulamaların kullanımlarının azalması doğum travmalarını belirgin oranda azaltmıştır.⁵

Doğum travmaları için belirlenen bazı risk faktörleri mevcuttur. Bunlar; makrozomi, anne pelvis çapı- fetal baş uygunsuzluğu, bebeğin intrauterin pozisyonu (makat, alın, yüz, kol vb), uzamış ve ilerlemeyen travay, omuz distosisi (baş ve gövdenin doğumu arasında 60 saniyeden fazla geçiş), vakum veya forseps kullanımı, çoğul gebelik, annenin ilk gebeliği olması ve fetal anomalilerdir.⁵⁻⁷

Hem sezaryen hem normal vajinal yolla doğumda doğum travmaları oluşabilir. Normal vajinal yol ile doğumlarda doğum travması riski, sezaryen ile doğumlara kıyaslandığında daha yüksektir. Sezaryen ile doğum yöntemi doğum travması riskini azaltmakla beraber tamamen ortadan kaldırmaz.⁸

Doğum travmaları konu başlığı altında çeşitli durumlar söz konusudur. Baş ve yüz yaralanmaları, periferik sinir felçleri, medulla spinalis ve boyun etkilenmeleri, kas-iskelet sistemi yaralanmaları ve iç organ yaralanmaları oluşabilir. Baş bölgesindeki yumuşak doku zedelenmeleri en sık görülen doğum travması tipidir.⁷ Sefal hematom ve kaput suksadeneum en sık karşılaştığımız doğum travmalarıdır.

Yenidoğan bebeklerde doğuma bağlı kafa travmaları hafif bir klinikten hayatı tehdit eden ölümcül bir tabloya kadar geniş bir klinik yelpaze içerisinde yer alır. Yenidoğanlarda ciddi intrakranial hasara yol açan doğum travmaları mortalitenin %1-2'sinden sorumludur.⁹ Yenidoğanlarda ortalama kalp hızının diğer pediatrik yaş gruplarına göre daha yüksek olması ve sutur hatlarının açık

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., gizemdoganmd@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2913-717X

² Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., drcerenunal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6714-2367

³ Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., nodundar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5902-3501

KAYNAKLAR

1. Awari BH, Al-Habdan I, Sadat-Ali M, Al-Mulhim A. Birth associated trauma. *Saudi Med J* 2003; 24: 672-674.
2. Genel F, Taşkıran Y, Bal M, Yidinm H, Can D. Travmatik Doğum Vakaları. UNEKO 98 IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi 25-28 Ekim Hilton Otel Mersin, Özet Kitabı, S 85.
3. Tütüncüler F, Altay S, Gaffaroğlu C, Acunas B. Travmatik Doğum Vakalarının Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2004; 4:216-20.
4. Bülbül A, Okan F ve Nuhoglu A. Yenidoğanın fiziksel doğum travmaları. *Haseki Tıp Bülteni*, 2006,44,126-31
5. Gopalani S, Benedetti TJ: Complicated Deliveries: Overview. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's diseases of newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p.146-58
6. Hansen A, Chauhan SP (2014) Shoulder dystocia: definitions and incidence. *Semin Perinatol* 38(4):184-188
7. Bülbül A., Sözeri Ş., Selalmaz M., Kunt A. , Uslu S. , Nuhoglu A. Yenidoğan Bebeklerde Doğum Travması Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörleri. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2013; 20(4): 326-330.
8. Li T, Rhoads GG, Smulan J, Demisie K, Wartenberg D, Kruse L. Physician Cesarean Delivery Rates and Risk Adjusted Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1204-12
9. Choudhary AK, Servaes S, Slovis TL et al (2018) Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *Pediatr Radiol* 48:1048-1065
10. Erşahin Y, Mutluer S, Mirzai H: Pediatric depressed skull fractures: Analysis of 530 cases. *Childs Nervous System* 12: 323-331, 1996
11. Günizi H. A Rare Case: Congenital Facial Paralysis. *Acta Med. Alanya* 2017;1(2): 42-44 [Turkish]
12. Chaturvedi, A., Chaturvedi, A., Stanescu, A.L. et al. Mechanical birth-related trauma to the neonate: An imaging perspective. *Insights Imaging* 9, 103–118 (2018)
13. Kichari JR, Gielkens H (2013) Massive traumatic subgaleal haematoma. *Emerg Med J* 30(4):344
14. Rabelo NN, Matushita H, Cardeal DD. Traumatic brain lesions in newborns. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Mar;75(3):180-188.
15. Thacker KE, Lim T, Drew JH. Cephalhaematoma: A 10-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987; 27: 210–12.
16. Özmen E. , Ceran B. , Çakır U. , Tayman C. Sefal hematoma nedeniyle izlenen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2020; 17(2): 335-338.
17. Samudrala S. Cooper PR: Traumatic intracranial hematomas. In: Wilkins RH, Rebgachary SS (eds). *Neurosurgery*. 2nd ed. Vol: 3. New York: McGraw-Hill, 1996:2797-2807
18. Güngör A, Üçer M, Baydın Ş, Sefal Hematomlu Yenidoğan Tedavisinde Cerrahi Gerekli mi? *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 2019; 11(2): 75-79 10.5222/iksstd.2019.82612
19. Nicholson L. Caput succedaneum and cephalohematoma: the Cs that leaves bumps on the head. *Neonatal Netw*. 2007;26(5):277-81.
20. Gündoğdu D, Şahinoglu M, Kökteki E, Karabağlı H. Pediatrik Kafa Travmaları. *Türk Noroşirürji Dergisi*, 2020; 30(2) 287-292
21. Huisman TA et al (2015) Parturitional injury of the head and neck. *J 2 Neuroimaging* 25(2):151-166
22. McDonald MM, Koops BL, Johnson ML. Timing and etiology of intracranial hemorrhage in the newborn. In: Second Special 20. 4 Laboratories Conference on Perinatal Intracranial Hemorrhage. Columbus, Ohio: Ross Laboratories: 1982. p. 221-32.
23. Zalatimo O, Ranasinghe M, Dias M, lantosca M. Treatment of depressed skull fractures in neonates using percutaneous microcrew elevation. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(6):676-9. 25 25.
24. Dixit S, Jain A, Datar S, Sinha N. Occipital osteodiasis. *Indian Pediatr*. 2010 May;47(5):440-2.
25. Lindgren L. The lower parts of the uterus during the first stage of labour in occipito-anterior vertex presentation: studies by means of intrauterine tokography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1955;34(Suppl 2):1-79
26. Bhagwani SG, Price HV, Lawrence KM, Ginz B. Risks and 8. 28. prevention of cervical cord injury in the management of breech presentations with hyperextension of the fetal head. *Am J Obst Gynec*. 1973;115(8):1159-61
27. MS, Zenciroglu A, Özkan M, Çınar HG, Aydın M, Okumus N. Zamanında Dogan Bebeklerde Kafa İçi Kanama; Bir Takip Çalışması. *J Curr Pediatr* 2012; 10:85-91.
28. Habibi Z. Meybodi AT, Haji Mirsadeghi SM, Miri SM. Burr-hole drainage for the treatment of acute epidural hematoma in coagulopathic patients: a report of eight cases. *J Neurotrauma*. 2012;29(11):2103-7.
29. Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes. *Pediatr Neurol*. 2009;40(1):1-12
30. Jhavar BS, Ranger A, Steven DA, Del Maestro RF. A follow-up it's cold study of infants with intracranial hemorrhage at full-term. *Can J Neurol Sci* 2005; 32:332-9
31. Jhavar BS, Ranger A, Steven D, Del Maestro RF. Risk factors for intracranial hemorrhage among full-term infants: a case- control study. *Neurosurgery* 2003; 52:581-90
32. Rabelo NN, Silveira Filho LJ, Silva BNB, Cunha CD, Furtado IS. Valli DAB et al. Differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic brain lesions in radiology. *Arq Bras Neurocir*. 2016;35(1):45-61.
33. Freeman MD, Goodyear SM, Leith WM. A multistate population-based analysis of linked maternal and neonatal discharge records to identify risk factors for neonatal brachial plexus injury. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Mar;136(3):331-336
34. Michelow BJ, Clarke HM, Curtis CG, Zuker RM, Seifu Y Andrews DFP: The natural course of obstetrical brachial It is plexus palsy. *Plast Reconstr Surg* 93: 675-681, 1994

35. Bowerson M, Nelson VS, Yang LJ (2010) Diaphragmatic paralysis associated with neonatal brachial plexus palsy. *Pediatr Neurol* 42(3): 234-236
36. Menashe SJ, Tse R, Nixon JN, et al. Brachial plexus birth palsy: multimodality imaging of spine and shoulder abnormalities in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(2):W199-W206. doi:10.2214/AJR.14.12862
37. Ali Bülbül, Sinan Uslu. Neonatal hypoglycemia. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2016; 50(1): 1-13
38. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse Neurodevelopmental Outcome of Moderate Neonatal Hypoglycemia. *Bmj*. 1988; 297: 1304-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6659.1304>.
39. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term Effects of Neonatal Hypoglycemia on Brain Growth and Psychomotor Development in Small-For-Gestational- Age Preterm infants. *J Pediatr*. 1999; 134: 492-8
40. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127: 575-9
41. Uygur Ö, Gönülal D, Akar M, Engür D, Öncel M Geç Preterm Bebeklerin Yenidoğan Dönemi Sorunları. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2020; 17(4): 574 - 579. 10.38136/jgon.731839
42. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297: 1304-8
43. Sangün, Ö. ve Dünder, B. (2013). «Yenidoğan döneminde hipoglisemiye yaklaşım». *Güncel Pediatri*, 11(1), 31-38
44. Türk Neonatoloji Derneği, Hipoglisemi Rehberi, 2019
45. Yalınzıoğlu D, Haliloğlu G, Turanlı G, Cila A, Topcu M. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev*. 2007
46. Duygu Besnili Acar, Ali Bülbül, Sinan Uslu. Current Overview of Neonatal Convulsions. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2019; 53(1): 1-6
47. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, 4 and Children. *J Pediatr* 2015; 167: 238-45
48. Tam EW, Widjaja E, Blaser SI, Macgregor DL, Satodia P, Moore AM. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008;122(3):507-12. doi: 10.1542/peds.2007-2002. PMID: 18762519.
49. Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(3):523-8. PMID: 9541312.
50. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008; 122: 65-7
51. Nivins S, Kennedy E, Thompson B, Gamble GD, Alsweiler JM, Metcalfe R, et al. Associations between neonatal hypoglycaemia and brain volumes, cortical thickness and white matter microstructure in mid-childhood: An MRI study. *Neuroimage Clin* 2022; 33: 102943
52. Arhan, E., Öztürk, Z., Serdaroglu, A., Aydın, K., Hirfanoglu, T., & Akbaş, Y. (2017). Neonatal hypoglycemia: A wide range of electroclinical manifestations and seizure outcomes. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(5), 738-744.
53. Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, Parkkola R, Kormano M, Kero P. Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 1999; 103: 724-9.
54. Cakmakci H, Usal C, Karabay N, Kovanlikaya A. Transient neonatal hypoglycemia: cranial US and MRI findings. *Eur Radiol* 2001; 11: 2585-8.
55. Alkalay AL, Flores-Sarnat L, Sarnat HB, Moser FG, Simmons CF. Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 783-90
56. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Simmons CF. Neurologic aspects of neonatal hypoglycemia. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 188-92
57. Spar JA, Lewine JD, Orrison WW Jr. Neonatal hypoglycemia: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Sep;15(8):1477-8
58. Per, H., Kumandaş, S., Çoskun, A., Gümüş, H., & Öztop, D. (2008). Neurologic Sequelae of Neonatal Hypoglycemia in Kayseri, Turkey. *Journal of Child Neurology*, 23(12), 1406-1412
59. Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watkins JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012: 65-95.
60. Sagsak E, Zenciroğlu A. Yenidoğan kliniğinde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle izlenen hastaların epidemiyolojik özellikleri ve etyolojilerinin değerlendirilmesi, *Hitit Med J* 2020;2(2): 42-48.
61. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? *Arch Dis Child* 2014; 99: 1117-21
62. Das S, van Landeghem FKH. Clinicopathological spectrum of bilirubin encephalopathy/kernicterus. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9: 24
63. Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: risk and prevention. *J Clin Neonatol* 2013; 2: 61-9
64. Adulhakim Coşkun, Ali Yıkılmaz, Sefer Kumandaş, Ali Manav. Kernicterus: Acute MR Imaging Findings. *J Clin Pract Res*. 2004; 26(2): 62-68
65. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316
66. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54-59
67. Perlman JM, Volpe JJ. Bilirubin. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil J, Perlman JM

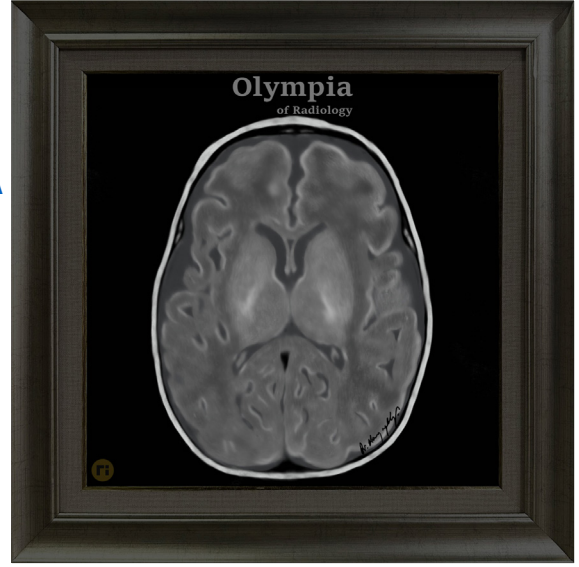
- eds. Volpe's Neurology of the Newborn. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier. 2018: 730-762
68. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. ed. Care of the jaundiced neonate. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2012;229-242
 69. Yokochi K. Magnetic resonance imaging in children malt with kernicterus. *Acta paediatr.* 1995; 84:937-939
 70. Ho VB, Fitz CR, Chuang SH, Geyer CA. Bilateral basal ganglia lesions: pediatric differential considerations. *Radiographics* 1993; 13:269-92
 71. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DK (1994) Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* 93:1003-1006
 72. Harris MC, Berbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA (2001) Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 107:1075-1080
 73. Govaert P, Lequin M, Swarte R et al (2003) Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics* 112:1256-1263
 74. Ulu Kayahan E, Karadeli E, Dönmez Yıldırım F, Altun E, Durukan E, Erkek N Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with indirect hyperbilirubinemia. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012; 37(3): 139 – 145
 75. Gburek-Augustat J, Sorge I, Stange M, Kern J, Merschlager A, Nägele T, Krägeloh-Mann I. Acute and Chronic Kernicterus: MR Imaging Evolution of Globus Pallidus Signal Change during Childhood. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023 Sep;44(9):1090-1095.
 76. Heldrich FJ, Shaw SS. Case report and review of literature: hypernatremia in breast-fed infants. *Md Med J* 1990; 39: 475-8
 77. Molteni KH. Initial management of hypernatremic dehydration in the breast fed infant. *Clin Pediatr* 1994; 33:731-740.
 78. Korkmaz A, Yiğit S, Firat M, Oran O. Cranial MRI in neonatal hypernatremic dehydration. *Pediatr Radiol* 22. 2000; 30:323-5.
 79. Mocharla R, Schexnayder SM, Glasier CM. Fatal cerebral edema and intracranial hemorrhage associated with hypernatremic dehydration. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 785-7
 80. Meena A, Singh A, Goyal VK, Gupta N, Payal V, Chaturvedi K. Brain Injury Patterns in Neonates with Hypernatremic Dehydration: Single Center Experience. *Indian Pediatr.* 2021 Oct 15;58(10):947-950. PMID: 34636326.
 81. Musapasaoglu H, Agildere AM, Teksam M, Tarcan A, Gurakan B. Hypernatraemic dehydration in a neonate: brain MRI findings. *Br J Radiol.* 2008 Feb;81(962): e57-60. doi: 10.1259/bjr/28766369. PMID: 18238917.
 82. Gebara, Bassam M. and Karin Everett. "Dural Sinus Thrombosis Complicating Hypernatremic Dehydration in a Breastfed Neonate." *Clinical Pediatrics* 40 (2001): 45 - 48.
 83. Duran R, Aladağ N, Vatansever U, Temizöz O, Gençhallaç H, Acunaş B. Cranial MR venography findings of severe hypernatremic dehydration in association with cerebral venous thrombosis in the neonatal period. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Jul-Aug;24(5):387-91. doi: 10.1080/08880010701394980. PMID: 17613885.
 84. Baz H. M., Kışlal F. M. , Tiftik E. , Özata E. , Günbey S. Yenidoğan Döneminde Hipernatremik Dehidratasyon Tanılı Hastaların Uzun Dönem Nörolojik Bulgularının Değerlendirilmesi. *Akademik Araştırma Tıp Dergisi.* 2017; 2(1): 17-21.
 85. Poretti A, Blaser SI, Lequin MH, Fatemi A, Meoded A, Northington FJ, Boltshauser E, Huisman TA. Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Feb;37(2):294-312. doi: 10.1002/jmri.23693. Epub 2012 May 7. PMID: 22566357; PMCID: PMC4000315.
 86. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr.* 2006, 95:6-14. [PubMed: 16373289]
 87. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics.* 1998; 102:E69. [PubMed: 9832597]
 88. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 84: F205-210. [PubMed: 11320051]
 89. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/>
 90. Leijser LM, de Vries LS, Rutherford MA, et al. Cranial ultrasound in metabolic disorders presenting in the neonatal period: characteristic features and comparison with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28:1223-1231. [PubMed: 17698520]
 91. Huisman TA, Tekes A. Advanced MR brain imaging. Why? *Pediatr Radiol.* 2008; 38(Suppl 3): S415-432. [PubMed: 18470451]
 92. Xu D, Vigneron D. Magnetic resonance spectroscopy imaging of the newborn brain--a technical review. *Semin Perinatol.* 2010; 34:20-27. [PubMed: 20109969]
 93. Xu D, Bonifacio SL, Charlton NN, et al. MR spectroscopy of normative premature newborns. *J Magn Reson Imaging.* 2011; 33:306-311. [PubMed: 21274971]
 94. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008; 97:1420-1425. [PubMed: 18647279]
 95. Takanashi J, Barkovich AJ, Cheng SF, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24:1184-1187. [PubMed: 12812952]
 96. Kara B, Albayram S, Tutar O, Altun G, Kocer N, Islak C. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings of a patient with neonatal citrullinemia during acute episode. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13:280-282. [PubMed: 18585937]
 97. Okanishi T, Ito T, Nakajima Y, et al. Parieto-occipital encephalomalacia in neonatal hyperammonemia with ornithine transcarbamylase deficiency: a case report. *Brain Dev.* 2010; 32:567-570. [PubMed: 19640662]

98. Bireley WR, Van Hove JL, Gallagher RC, Fenton LZ. Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. *Pediatr Radiol.* 2012; 42:455-462. [PubMed: 21989980]
99. Gropman A. Brain imaging in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2010; 100(Suppl 1): S20-30
100. Kilicarslan R, Alkan A, Demirkol D, Toprak H, Sharifov R. Maple syrup urine disease: Diffusion-weighted MRI findings during acute metabolic encephalopathic crisis. *Jpn J Radiol* 2012; 30:522-5
101. Cavalleri F, Berardi A, Burlina AB, Ferrari F, Mavilla L. Diffusion- 1, serebral weighted MRI of maple syrup urine disease encephalopathy. *Neuroradiology* 2002;44:499-502.
102. Jong SH, Taik-Kun K, Baik-Lin E. Maple syrup urine disease encephalopathy: A follow-up study in the acute stage using diffusion-weighted MRI. *Pediatr Radiol* 2004; 34:163-6.
103. Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine Calışmaya disease during acute metabolic decompensation. *Neuroradiology tulerinde* 2003; 45:393-9.
104. Cakmakci H, Pekcevik Y, Yis U, Unalp A, Kurul S. Diagnostic value giderken of proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in childhood inherited neurometabolic brain diseases and review of the literature. *European Journal of Radiology* 2010; 74:161-71.
105. Taşkın B, Bektaş Ö, Yılmaz C, Akkuzu E, Gunduz M, Ünal S, Gunes A Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı Ensefalopatisinde MR ve Difüzyon MR Görüntüleri. . 2015; 59- 61.
106. Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. *Neuroradiology.* 2003; 45:393-399. [PubMed: 12736767]
107. Güngör İ, Targan Ş, Gülez N, Atlıhan F, Ünalp A, Tan-yaşçın T, Gerlo E Molibden kofaktör eksikliği: Olgu sunumu. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi.* 2008; 18(3): 160- 163.
108. Gropman A. Molybdenum cofactor deficiency (MoCD): A rare genetic disorder in newborns. *Neurol Rev* 2021; 7:7
109. Lin Y, Liu Y, Chen S, Zhu J, Huang Y, Lin Z, et al. A neonate with molybdenum cofactor deficiency Type B. *Transl Pediatr* 2021; 10:1039-44
110. Durmaz MS, Özbakır B. Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findings. *Radiol Case Rep* 2018;13:592-5
111. Dublin AB, Hald JK, Wootton-Gorges SL. Isolated sulfite oxidase deficiency: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23:484-485. [PubMed: 11901024]
112. Eichler F, Tan WH, Shih VE, Grant PE, Krishnamoorthy K. Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging in isolated sulfite oxidase deficiency. *J Child Neurol.* 2006; 21:801-805.
113. Manek H, Gala F. Early MR brain findings in a neonate with molybdenum cofactor deficiency. *Case Rep Clin Radiol*, doi: 10.25259/CRCR_98_2023
114. Hoffmann C, Ben-Zeev B, Anikster Y, et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonanc spectroscopy in isolated sulfite oxidase deficiency. *J Child Neurol.* 2007; 22:1214-1221. [PubMed: 17940249]
115. Applegarth DA, Toone JR. Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinaemia): review and update. *J Inher Metab Dis.* 2004; 27:417-422. [PubMed: 15272469]
116. Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JL, Applegarth D, Toone J, Hamosh A. Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology.* 2004; 63:1847-1853. [PubMed: 15557500]
117. Rezvani I. Defects in metabolism of aminoacids. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF editors. *Nelson textbook of pediatrics.* Philadelphia, Saunders, 2007;549-50
118. Shah DK, Tingay DG, Fink AM, Hunt RW, Dargaville PA. Magnetic resonance imaging in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol.* 2005; 33:50-52. [PubMed: 15993321]
119. Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JL, Applegarth D, Toone J, Hamosh A. Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology.* 2004; 63:1847-1853. [PubMed]
120. Viola A, Chabrol B, Nicoli F, Confort-Gouny S, Viout P, Cozzzone PJ. Magnetic resonance spectroscopy study of glycine pathways in nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Res.* 2002; 52:292-300. [PubMed: 12149509]
121. Olukman O, Çelik k, katipoğlu n, Terek D, Kagnici M, GÜZEL O, Calkavur S, ARSLANOĞLU S Yenidoğan döneminde nonketotik hiperglisinemi: Klinik özellikler, tanı ve tedavi. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi.* 2017; 27(2): 143- 149

BÖLÜM 9

HİPOKSİK İSKEMİK BEYİN HASARINDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Fatma KUŞGÖZ¹,
Fatma Ceren SARIOĞLU²
Pınar GENÇPINAR³



GİRİŞ

Hipoksik iskemik beyin hasarı (HİBH); tüm yaş gruplarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ‘Hipoksi’; kan akımındaki parsiyel veya tam yokluk sonucu, dokuya metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmesi için yeterli glikoz ve oksijen ulaştırılamaması sonucu oluşur. Beyin, ağırlığına ve büyüklüğüne kıyasla önemli miktarda enerji tüketir ve metabolik olarak oldukça aktiftir; bu nedenle hipoksi ve hipoperfüzyona karşı son derece hassastır.¹ Kraniyal görüntüleme yöntemleri, HİBH’nin akut dönemde tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynar ve ayrıca uzun vadeli prognoz hakkında da değerli bilgiler sağlar.²

FİZYOPATOLOJİ

Hipoksik-iskemik beyin hasarının (HİBH) beyin üzerindeki etkileri karmaşıktır ve hem nöronlara hem de beyaz cevhere zarar verebilecek bir dizi değişiklik içerir. Etiyolojik faktör ne olursa olsun, hücrel hasarın temel nedeni; serebral kan akımının azalması (iskemi) ve azalmış kan oksijenasyonudur (hipoksemi). Beyin iskemisinde, oksidatif fosforilasyon yapılamaz ve anaerobik

metabolizma aktif hale gelir. Bu değişiklik, intrasellüler-ekstrasellüler elektrolit oranlarını değiştirir ve glukoz, glikojen, adenosin trifosfatın (ATP) hızla tükenmesine, hücrelerde laktat birikmesine ve sonunda normal hücre zarı işlevinin kaybına yani anormal membran deporalizasyonuna neden olur.^{3,4}

Hipoksik-iskemik beyin hasarı tek bir olay değil, devam eden ve biri diğerine bağlı olan; oksidatif stres, hücre içi Ca²⁺ birikimi, mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksisite ve inflamasyon aşamalarından oluşan bir süreçtir. İlk fazda (primer nöron ölümü 0-30.dk), hipoksi meydana geldiğinde, uyarıcı nörotransmitterlerin kontrolsüz salınımı ile nöronal hücrelere zarar veren, beyin-kan bariyerini bozan ve inflamatuvar yanıtı aktive eden iskemik süreç başlar. Oksidatif metabolizmanın yetersizliği sitotoksik ödem ve eksitotoksin birikimi ile sonuçlanır. Serebral dolaşımın düzelmesi, oksijen ve glukozun yeniden sağlanmasından sonra, yaklaşık 6 saat süren ikincil faz (Latent faz, 30.-60. Dakika) başlar. Bu evrede yer alan mekanizmalar arasında, eksitotoksisite, mitokondriyal yetmezlik, apoptozis ve mikrogliyal aktivasyon bulunmaktadır. Bu süreci (hipoksi-

¹ Uzm. Dr., İzmir Bayraklı Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, kusgozfatma@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8540-4685

² Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., drcerenunal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6714-2367

³ Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji AD., Sinir Bilimleri Merkezi, pinargencpinar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3223-5408

Kraniyal MRS, hipoksi sonrası prognozu değerlendirmek için kullanılabilir. Artmış laktat veya azalmış (%25 veya daha fazla) NAA, Cr veya NAA/Cr varlığı kötü prognoz göstergesidir. Bununla birlikte, NAA seviyeleri birkaç gün boyunca normal kaldığından, MRS görüntüleme hipoksi öyküsünden 3 günden daha kısa bir süre içerisinde yapılırsa yanlış negatif sonuca neden olabilir.^{13,68}

SONUÇ

Hipoksik-iskemik beyin hasarı olan hastaların takip ve tedavisinde, acil servis-yoğun bakım ünitesi ve sonrasındaki takiplerinde birden fazla uzmanlık alanının sistematik bir yaklaşımı gerekir. Erken nörolojik değerlendirme ve acil nöro görüntüleme çalışmalarının yanında ileri görüntüleme yöntemlerinin yararlılıklarının iyi bilinmesi hem doğru tanının vakit kaybedilmeden konulmasına katkı sağlayacak hem de en uygun tedavi stratejisinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

- Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol*. 2016;7(1):113-70.
- Little DM, Kraus MF, Jiam C, Moynihan M, Siroko M, Schulze E, et al. Neuroimaging of hypoxic-ischemic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):15-25.
- Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(2):277-88.
- Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):397-403.
- Huang BY, Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*. 2008;28(2):417-39; quiz 617.
- Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(1):1-6.
- Inder TE, Volpe JJ, editors. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy 2018.
- Satar M. Turkish Neonatal Society Hypoxic Ischemic Encephalopathy Study Group, Turkey. Hypoxic ischemic encephalopathy in neonatal intensive care units of Turkey: Risk factors, incidence and short-term prognosis. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*. 2008;51:123-9.
- Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):896-901.
- Akisu M, Kumral A, Canpolat F. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Türk Pediatri Arşivi*. 2019;53:32-44.
- Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. *Early Hum Dev*. 2004;80(2):125-41.
- Swaiman KE, 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.
- Barkovich AJ, Raybaud C. Pediatric neuroimaging. Sixth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- Stark JE, Seibert JJ. Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *J Ultrasound Med*. 1994;13(8):595-600.
- Sarioğlu FC, Pekçevik Y. Transfontanel US ve Hipoksik İskemik Ensefalopati. 2021.
- Camfferman FA, de Goederen R, Govaert P, Dudink J, van Bel F, Pellicer A, et al. Diagnostic and predictive value of Doppler ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: a systematic review. *Pediatr Res*. 2020;87(Suppl 1):50-8.
- Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 1):323-8.
- Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, Newton N, Hamrick SE, Mukherjee P, et al. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(3):533-47.
- Zarifi MK, Astrakas LG, Poussaint TY, Plessis Ad A, Zurakowski D, Tzika AA. Prediction of adverse outcome with cerebral lactate level and apparent diffusion coefficient in infants with perinatal asphyxia. *Radiology*. 2002;225(3):859-70.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):Cd003311.
- Gulczyńska E, Gądzinowski J. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ginekologia Polska*. 2012;83(3).
- Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. Comparative Efficacy and Safety of Neuroprotective Therapies for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019;10:1221.
- Gencpınar P, Tüzün F, Özbal S, Tuğyan K, Duman N, Ozkan H, et al. Effects of neotrofin on neonatal hypoxic ischemic brain injury. *Neurosci Lett*. 2011;505(2):205-

- 10.
24. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-91.
25. Frymoyer A, Juul SE, Massaro AN, Bammler TK, Wu YW. High-dose erythropoietin population pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pediatr Res*. 2017;81(6):865-72.
26. Lafuente H, Pazos MR, Alvarez A, Mohammed N, Santos M, Arizti M, et al. Effects of Cannabidiol and Hypothermia on Short-Term Brain Damage in New-Born Piglets after Acute Hypoxia-Ischemia. *Front Neurosci*. 2016;10:323.
27. Nabetani M, Shintaku H, Hamazaki T. Future perspectives of cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2018;83(1-2):356-63.
28. Jyoti R, O'Neil R, Hurron E. Predicting outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy using simplified MR criteria. *Pediatr Radiol*. 2006;36(1):38-42.
29. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
30. Chalak LF, Rollins N, Morriss MC, Brion LP, Heyne R, Sánchez PJ. Perinatal Acidosis and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Preterm Infants of 33 to 35 Weeks ’ Gestation. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160(3):388-94.
31. Schmidt J, Walsh W. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2010;3:277-84.
32. Salhab WA, Perlman JM. Severe fetal acidemia and subsequent neonatal encephalopathy in the larger premature infant. *Pediatr Neurol*. 2005;32(1):25-9.
33. O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):135-45.
34. Volpe JJ. Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities. *Pediatrics*. 2005;116(1):221-5.
35. Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, Hunt RW, Jenkin G, Miller SL, et al. Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Front Pediatr*. 2016;4:114.
36. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(3):427-38.
37. Barkovich AJ, Sargent SK. Profound asphyxia in the premature infant: imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(9):1837-46.
38. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. [Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review]. *Rev Neurol*. 2017;65(2):57-62.
39. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F153-61.
40. Back SA. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2017;134(3):331-49.
41. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110-24.
42. Ball G, Boardman JP, Rueckert D, Aljabar P, Arichi T, Merchant N, et al. The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cereb Cortex*. 2012;22(5):1016-24.
43. Brumback R. Book/Media Review: Govaert P, de Vries LS. *An Atlas of Neonatal Brain Sonography*. 2nd ed. Clinics in Developmental Medicine 182-183. London, England: Mac Keith Press, 2010. \$240.00. ISBN: 978-1-8986-8356-8. *Journal of child neurology*. 2011;26:924.
44. Boxma A, Lequin M, Ramenghi LA, Kros M, Govaert P. Sonographic detection of the optic radiation. *Acta Paediatr*. 2005;94(10):1455-61.
45. Leijser LM, Srinivasan L, Rutherford MA, van Wezel-Meijler G, Counsell SJ, Allsop JM, et al. Frequently encountered cranial ultrasound features in the white matter of preterm infants: correlation with MRI. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(4):317-26.
46. Agut T, Alarcon A, Cabañas F, Bartocci M, Martinez-Biarge M, Horsch S. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res*. 2020;87(Suppl 1):37-49.
47. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(5):805-9.
48. Benders MJ, Kersbergen KJ, de Vries LS. Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):69-82.
49. Bozzao A, Di Paolo A, Mazzoleni C, Fasoli F, Simonetti A, Fantozzi LM, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the early diagnosis of periventricular leukomalacia. *Eur Radiol*. 2003;13(7):1571-6.
50. Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, et al. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):1-7.
51. Rutherford MA, Supramaniam V, Ederies A, Chew A, Bassi L, Groppo M, et al. Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity. *Neuroradiology*. 2010;52(6):505-21.
52. Kersbergen KJ, Benders MJ, Groenendaal F, Koopman-Esseboom C, Nievelstein RA, van Haastert IC, et al. Different patterns of punctate white matter lesions in serially scanned preterm infants. *PLoS One*. 2014;9(10):e108904.
53. Skiöld B, Horsch S, Hallberg B, Engström M, Nagy Z, Mosskin M, et al. White matter changes in extremely preterm infants, a population-based diffusion tensor imaging study. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):842-9.
54. Ball G, Boardman JP, Aljabar P, Pandit A, Arichi T, Merchant N, et al. The influence of preterm birth on the developing thalamocortical connectome. *Cortex*. 2013;49(6):1711-21.
55. Anderson PJ, Treyvaud K, Neil JJ, Cheong JLY, Hunt

- RW, Thompson DK, et al. Associations of Newborn Brain Magnetic Resonance Imaging with Long-Term Neurodevelopmental Impairments in Very Preterm Children. *J Pediatr*. 2017;187:58-65.e1.
56. Imamura T, Ariga H, Kaneko M, Watanabe M, Shibukawa Y, Fukuda Y, et al. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(6):367-72.
 57. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *Jama*. 2006;295(1):50-7.
 58. Moler FW, Meert K, Donaldson AE, Nadkarni V, Brilli RJ, Dalton HJ, et al. In-hospital versus out-of-hospital pediatric cardiac arrest: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2259-67.
 59. Young KD, Seidel JS. Pediatric cardiopulmonary resuscitation: a collective review. *Ann Emerg Med*. 1999;33(2):195-205.
 60. Donoghue AJ, Nadkarni V, Berg RA, Osmond MH, Wells G, Nesbitt L, et al. Out-of-hospital pediatric cardiac arrest: an epidemiologic review and assessment of current knowledge. *Ann Emerg Med*. 2005;46(6):512-22.
 61. Manole MD, Kochanek PM, Fink EL, Clark RS. Post-cardiac arrest syndrome: focus on the brain. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(6):745-50.
 62. Barkovich AJ. MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13(3):959-72; discussion 73-5.
 63. Oualha M, Gatterre P, Boddaert N, Dupic L, De Saint Blanquat L, Hubert P, et al. Early diffusion-weighted magnetic resonance imaging in children after cardiac arrest may provide valuable prognostic information on clinical outcome. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1306-12.
 64. Castillo M. Selective vulnerability and the cerebellum in neonates. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(1):20-1.
 65. Dwarakanath S, Bansal A, Rudrappa S, Gopal S, Venkataramana N. White cerebellum sign - A case report and review of literature. 2006;1:22-3.
 66. Chavhan GB, Shroff MM. Twenty classic signs in neuro-radiology: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging*. 2009;19(2):135-45.
 67. Christophe C, Fonteyne C, Ziereisen F, Christiaens F, Deltenre P, De Maertelaer V, et al. Value of MR imaging of the brain in children with hypoxic coma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(4):716-23.
 68. Dubowitz DJ, Bluml S, Arcinue E, Dietrich RB. MR of hypoxic encephalopathy in children after near drowning: correlation with quantitative proton MR spectroscopy and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(9):1617-27.

BÖLÜM 10

KONJENİTAL ENFEKSİYONLARIN GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ¹

Ayşe SELCAN KOÇ²

Ümit ÇELİK³



GİRİŞ

Konjenital enfeksiyonlar, annenin gebelik döneminde veya doğum sürecinde geçirdiğinde fetüste gelişimsel anomalilere, klinik laboratuvar bozukluklara neden olan; fetal ve neonatal mortalite ile sonuçlanabilen enfeksiyonlardır. Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes Simpleks virus, Sfiliz, Zika virüs gibi etkenler en sık klinik bulgu oluşturarak karşımıza çıkan konjenital enfeksiyon nedenleridir.

KONJENİTAL SİTOMEGALOVİRUS (CMV) ENFEKSİYONLARI

Konjenital CMV Enfeksiyonlarında Klinik Bulgular

Cytomegalovirüs (CMV); çift sarmallı lineer bir DNA'ya sahip olan, zarflı, kapsidli herpesvirus ailesinden bir virus olup annenin gebelik döneminde CMV enfeksiyonu geçirmesi fetüste gelişim bozukluklarına neden olur.¹ Annenin geçirdiği enfeksiyonun gebelik haftasına bağlı olarak fetüsteki klinik bulgular değişebilmekle birlikte en ağır sekeller ilk trimesterde geçirilen enfeksi-

yonlarda görülmektedir.² İntrauterin dönemde CMV enfeksiyonu geçiren bebeklerin %90'ı doğumda asemptomatiktir. CMV enfeksiyonundan şiddetli etkilenen bebeklerde inrauterin dönemde yapılan ultrasonografilerde bulgular görülebilir. Konjenital CMV enfeksiyonu geçiren bebeklerin %10'unda doğumda semptomlar görülür. Yenidoğanda görülen en sık klinik bulgular; peteşi, sarılık, hipotoni, SGA (gebelik yaşına göre küçük bebek), mikrosefali, hepatosplenomegali, koryoretinit, sensorinöral işitme kaybı (SNIK), konvulziyon, emmede azalmadır.^{3,4} Semptomatik CMVli bebeklerin %10'unda sepsis, viral kaynaklı hemofagositik lenfositik lenfositik ve miyokardit gibi hayatı tehdit eden ciddi klinik bulgular görülebilir.⁵

Konjenital CMV enfeksiyonu geçiren semptomatik bebeklerde en sık görülen oküler bulgular koryoretinit olup optik atrofi, şaşılık, merkezi görme kaybı ve retina skarları da görülebilmektedir.⁶ Semptomatik bebeklerde görülen CMV ilişkili SNIK genellikle bileteral ve ilerleyici karakterdedir. Bazı bebeklerde başka bulgular olmaksızın sadece SNIK görülebilir. Asemptomatik doğan konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin %10-15'inde SNIK gelişmektedir.⁷ Hastalar-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, tkandemir88@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8079-9534

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Radyoloji Kliniği, drayseselsancan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1973-0719

³ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ucelik32@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1200-0142

ması sonucu nükleik asitlerin birikerek hücre içi proteinleri bozmasına neden olur. Bu patolojik süreç nedeniyle ateş, nöbet ile seyreden santral sinir sistemi enflamasyonu, bazal gangliyon kalsifikasyonları ve nörobilişsel bozukluklara neden olarak konjenital enfeksiyonlarla (TORCH) karışan ve Psödo-TORCH olarak da adlandırılan genetik hastalıktır.⁴² Görüntülemede bilateral bazal gangliyonlarda kalsifikasyonlar, bilateral serebral atrofi ile MRG'de beyaz cevher sinyal artışları izlenir (Resim 4).⁹



Resim 4. BT görüntüde bilateral periventriküler beyaz cevherde ve basal gangilonda milimetrik kalsifikasyonlar.

KAYNAKLAR

- Harrison GJ. Cytomegalovirus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2019. p.1429.
- Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. Prenat Diagn 2013 ve 33:751.
- Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. Clin Infect Dis 1995 ve 20:665.
- Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. Clin Infect Dis 2013 ve 4:S178., 57 Suppl.
- Lopez AS, Ortega-Sanchez IR, Bialek SR. Congenital cytomegalovirus-related hospitalizations in infants <1 year of age, United States, 1997-2009. Pediatr Infect Dis J 2014 ve 33:1119.
- Ghekiere S, Allegaert K, Cossey V, et al. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2012 ve 49:274.
- Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. Pediatrics 2014 ve 134:972.
- Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. Eur J Pediatr 2006 ve 165:773.
- Neuberger I, Garcia J, Meyers ML, Feygin T, Bulas DI, Mirsky DM. Imaging of congenital central nervous system infections. Pediatr Radiol. 2018 Apr ve 48(4):513-523.
- Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. Toxoplasmosis. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2016. P.949.
- Toxoplasma gondii infections (toxoplasmosis). In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, 2021. P.767.
- Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis 2008 ve 47:554.
- Tamma P. Toxoplasmosis. Pediatr Rev.2007, 28:470.
- Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. N Engl J Med 1994 ve 330:1858.
- Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. Pediatrics 1980 ve 66:767.
- Mancuso P. Dermatologic manifestations of infectious diseases in pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs.2000, 14(1):17-38.
- Marquez L, Levy ML, Munoz FM, Palazzi DL. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. Pediatr Infect Dis J 2011 ve 30:153.
- Peng J, Krause PJ, Kresch M. Neonatal herpes simplex virus infection after cesarean section with intact amniotic membranes. J Perinatol 1996, 2011, 16:397. Pediatr Infect Dis J ve 30:153.
- Fa F, Laup L, Mandelbrot L, Sibiude J, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital herpes simplex virus infection: a literature review. Prenat Diagn. 2020 Mar ve 40(4):408-414.
- Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, et al. Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. Clin Infect Dis 2000 ve 31:85.

21. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982 ve 2:781.
22. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006 May ve 21(4):390-8.
23. Plotkin, SA, Reef, et al. Rubella. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.861.
24. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Correa A. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010 ve 88:1.
25. Sever JL, South MA, Shaver KA. Delayed manifestations of congenital rubella. *Rev Infect Dis* 1985 ve 1:S164., 7 Suppl.
26. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes-Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One* 2019 ve 14:e0211720.
27. Christian CW, Lavelle J, Bell LM. Preschoolers with syphilis. *Pediatrics* 1999 ve 103:E4.
28. Bowen V, Su J, Torrone E, et al. Increase in incidence of congenital syphilis - United States, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015 ve 64:1241.
29. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2013 ve 40:85.
30. Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis*.2005, 16:245.
31. American Academy of Pediatrics. Syphilis. In: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.729.
32. Kollmann TR, Dobson SR. Syphilis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO, (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia, PA 2016. p.512.
33. Costello A, Dua T, Duran P, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* 2016 ve 94:406.
34. Tabata T, Petitt M, Puerta-Guardo H, et al. Zika Virus Targets Different Primary Human Placental Cells, Suggesting Two Routes for Vertical Transmission. *Cell Host Microbe* 2016 ve 20:155.
35. Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. *Prenat Diagn* 2016 ve 36:799.
36. Tsui I, Moreira MEL, Rossetto JD, et al. Eye Findings in Infants With Suspected or Confirmed Antenatal Zika Virus Exposure. *Pediatrics* 2018 ve 142.
37. Orofino DHG, Passos SRL, de Oliveira RVC, et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis* 2018 ve 12:e0006362.
38. Faure-Bardon V, Ville Y. Maternal infections: revisiting the need for screening in pregnancy. *BJOG*. 2021 Jan ve 128(2):304-315.
39. Mohammadi H, Papp E, Cahill L, Rennie M, Banko N, Pinnaduwa L, et al. HIV antiretroviral exposure in pregnancy induces detrimental placenta vascular changes that are rescued by progesterone supplementation. *Sci. Rep.* 6552 (2018) 1–14.
40. W.J. Muller, Treatment of perinatal viral infections to improve neurologic outcomes, *Pediatr. Res.* 81 (2017) 162–169.
41. L. Mandelbrot, J. Sibiude, A link between antiretrovirals and perinatal outcomes? *Lancet HIV* 4 (2016) e3–e.
42. Crow YJ, Black DN, Ali M, et al. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutières syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *J Med Genet* 2003 ve 40:183.

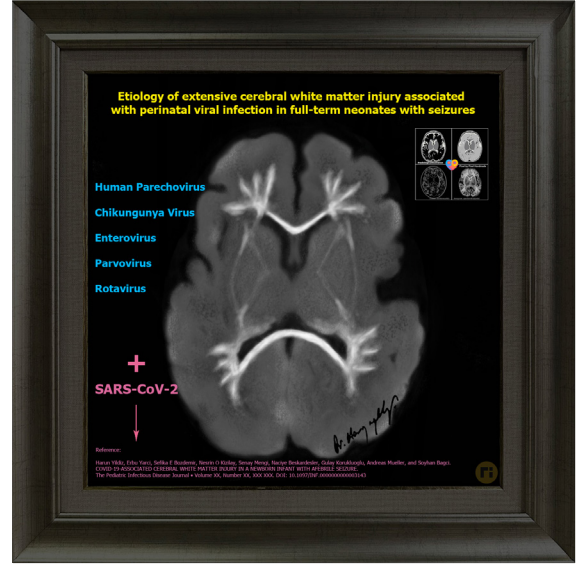
BÖLÜM 11

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARINDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Ayşe Hitay TELEFON¹

Ayşe SELCAN KOÇ²

Ümit ÇELİK³



GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları çocuklarda morbidite ve mortaliteye sebep olan önemli nedenlerden biridir. Birçok farklı virüs, bakteri, fungal ve paraziter organizmalar santral sinir sistemi enfeksiyonlarına yol açabilmekle beraber farklı coğrafik bölgelerde ve mevsimlerde etyolojik nedenler değişmektedir.¹ Bu yazıda santral sinir sisteminin bakteriyel, viral, fungal ve paraziter sık görülen hastalıklarından klinik ve radyolojik olarak bahsedilecektir.

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

Santral sinir sistemi bakteriyel enfeksiyonları çocuklarda fokal veya multifokal beyin absesi, subdural ampiyem, menenjit veya ventrikülit gibi geniş bir spektrumda görülebilir. Fokal ve jeneralize enfeksiyonlar hastalarda bir arada bulunabilir.²

Bakteriyel Menenjit

Çocuklarda santral sinir sisteminin en sık görülen bakteriyel enfeksiyonu menenjittir. Bakteriyel menenjit, bakteri ve bakteri ürünlerine yanıt olarak

meninkslerin inflamasyonu ile oluşur. Hastalığın insidansı, morbiditesi ve mortalitesi; yaş, coğrafi bölge, enfeksiyona neden olan mikroorganizma ve hastanın aşılanma durumuna göre değişmektedir.² Etkili aşılama şemalarından sonra bakteriyel menenjit epidemiyolojisi değişmiştir.³ İnfant ve çocuklarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza tip b*, *Neisseria meningitidis*, grup B *Streptococcus*, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* en sık görülen etkenler olup yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Menenjit genel olarak ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, meningeal irritasyon bulguları ve serebrospinal sıvı anormallikleri ile karakterizedir. Fakat klinik prezentasyon değişken ve nonspesifiktir. Hiçbir bulgu tek başına patognomonik değildir. Semptomlar ve bulgular hastalığın süresine, konak yanıtına ve yaşına göre değişkenlik göstermektedir. Klasik triadı olan ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliği hastaların az bir kısmında görülmektedir. İnfantlarda ateş, hipotermi, letarji, beslenme güçlüğü, fontanel bombeliği, nöbet ile seyredebilirken çocuk ve adolesanlarda ateş, baş ağrısı, ense sertliği, fotofobi gibi semptomlar ile seyredebilir.^{2,4,5} Bakteriyel menenjit tanısı klinik olarak şüphelenilen

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, hitayinan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2989-6480

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Radyoloji Kliniği, drayseselselcankoc@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1973-0719

³ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ucelik32@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1200-0142

Ventrikül içi yerleşen kistler hidrosefaliye neden olabilir. Bu formda sadece BT ile tanı koymak özellikle parankimal lezyon yok ise zordur. Kistler MRG'de T2A ve T1A sekanlarda BOS'a izointens özelliktedir.⁵⁰

Nörotoksoplazmoz ve Radyolojik Bulguları

Toksoplazmozis, dünya genelinde görülen santral sinir sisteminin en sık paraziter enfeksiyonlarından biridir. Popülasyonun üçte biri latent toksoplazma enfeksiyonuna asemptomatik olarak sahiptir ve herhangi bir immün baskılanma durumunda latent enfeksiyon reaktif olmaktadır. Özellikle HIV ile enfekte bireylerde en sık fırsatçı enfeksiyonlardan biridir. Serebral toksoplazmozisin klinik bulguları genellikle subakut ve lezyonların yerleşimi ve sayısı önemlidir. Ana semptomlar ateş, baş ağrısı, nöbet, fokal nörolojik defisit, konfüzyon, letarjidir. Tanısı uyumlu nörogörüntülemeler varlığında verilen anti-*Toxoplasma* tedavisi ile yanıt alınması ile konulur. Tedavide primetamin bazlı rejim veya trimetoprim-sülfametoksazol rejimi kullanılabilir.⁴⁶

Serebral toksoplazma lezyonları genellikle bazal ganglion veya subkortikal beyaz cevherde yerleşimli, tek veya multipl, değişen boyutlarda lezyonlar şeklinde gösterir. Radyolojik olarak BT'de çevresinde ödem alanı olan hipodens, MRG'de ise T1A sekansta hipointens, T2A sekansta hiperintens konsantrik halkasal periferik zon barındıran lezyonlar olarak izlenmektedir. Bu lezyonlar küçük hemorajik odaklar içerebilir ve daha nadiren serebral toksoplazmozis izole tek veya çoklu serebral hemorajik lezyonlar olarak da ortaya çıkabilir.⁴⁶

KAYNAKLAR

1. Singhi P. Central Nervous System Infections in Children: An Ongoing Challenge!. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):49-51. doi:10.1007/s12098-018-2745-6
2. Suthar R, Sankhyani N. Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):60-69. doi:10.1007/s12098-017-2477-z
3. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, et al. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012;380(9854):1703-1711. doi:10.1016/S0140-6736(12)61187-8
4. Kaplan SL. Bacterial meningitis in children older than one month: clinical features and diagnosis. UptoDate. Ağustos 2023.(https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis?search=bakteriyel%20menenjit&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H2185162374 adresinden 2 Haziran 2024 tarihinde erişilmiştir.)
5. Postels DG, Soldatos A, LaRovere KL. Outcomes measures in children after acute central nervous system infections and malaria. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):756-762. doi:10.1097/MOP.0000000000000823
6. Acosta JH, Rantes CI, Arbelaez A, et al. Noncongenital central nervous system infections in children: radiology review. *Top Magn Reson Imaging.* 2014;23(3):153-164. doi:10.1097/RMR.0000000000000021
7. Parmar H, Ibrahim M. Pediatric intracranial infections. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22(4):707-725. doi:10.1016/j.nic.2012.05.016
8. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms.* 2021;9(3):535. Published 2021 Mar 5. doi:10.3390/microorganisms9030535
9. Luo H, Li H, Hu D, et al. Imaging findings of posterior fossa subdural empyema secondary to neonatal bacterial meningitis. *Quant Imaging Med Surg.* 2024;14(3):2721-2724. doi:10.21037/qims-23-1113
10. Kumar R, Singhi P, Dekate P, et al. Meningitis related ventriculitis--experience from a tertiary care centre in northern India. *Indian J Pediatr.* 2015;82(4):315-320. doi:10.1007/s12098-014-1409-4
11. Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect.* 2016;73(1):18-27. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.009
12. Bhatia A, Pruthi S. Imaging of Pediatric Infection Within the Central Nervous System. *Curr Radiol Rep* 4, 56 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40134-016-0183-7>
13. Mameli C, Genoni T, Madia C, et al. Brain abscess in pediatric age: a review. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(7):1117-1128. doi:10.1007/s00381-019-04182-4
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Muzumdar D, Vedantam R, Chandrashekar D. Tuberculosis of the central nervous system in children. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(10):1925-1935. doi:10.1007/s00381-018-3884-9
16. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Yayın No 1129, Ankara-2019.

17. Mahomed N, Kilborn T, Smit EJ, et al. Tuberculosis revisited: classic imaging findings in childhood. *Pediatr Radiol.* 2023;53(9):1799-1828. doi:10.1007/s00247-023-05648-z
18. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017;5(2):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0044-2017. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0044-2017
19. Bale JF Jr. Virus and Immune-Mediated Encephalitis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Pediatr Neurol.* 2015;53(1):3-12. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.013
20. AK AK, Bhutta BS, Mendez MD. Herpes Simplex Encephalitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 19, 2024.
21. American Academy of Pediatrics. [Herpes Simplex.] In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2024:[467-477]
22. Moltoni G, D'Arco F, Pasquini L, et al. Non-congenital viral infections of the central nervous system: from the immunocompetent to the immunocompromised child. *Pediatr Radiol.* 2020;50(12):1757-1767. doi:10.1007/s00247-020-04746-6
23. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):12-19. doi:10.1016/j.jpeds.2019.07.006
24. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses.* 2018;10(11):609. Published 2018 Nov 2. doi:10.3390/v10110609
25. Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(3):273-278. doi:10.1097/QCO.0000000000000647
26. Yang CR, Mason M, Parizel PM, et al. Magnetic resonance imaging patterns of paediatric brain infections: a pictorial review based on the Western Australian experience. *Insights Imaging.* 2022;13(1):160. Published 2022 Oct 4. doi:10.1186/s13244-022-01298-1
27. American Academy of Pediatrics. [Influenza.] In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2024:[511-521]
28. Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, et al. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1012. Published 2019 Nov 29. doi:10.1186/s12879-019-4636-5
29. Takia L, Patra N, Nallasamy K, et al. Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood with H1N1 Infection. *J Pediatr Intensive Care.* 2020 Sep;9(3):222-224. doi:10.1055/s-0040-1705182. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32685254; PMCID: PMC7360391.
30. Meyer A, Mazzara C, Lava SAG, et al. Neurological complications of rotavirus infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2023;112(7):1565-1573. doi:10.1111/apa.16775
31. van Hinsbergh TMT, Elbers RG, Hans Ket JCF, et al. Neurological and neurodevelopmental outcomes after human parechovirus CNS infection in neonates and young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(8):592-605. doi:10.1016/S2352-4642(20)30181-4
32. Bozzola E, Barni S, Barone C, et al. Human parechovirus meningitis in children: state of the art. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):144. Published 2023 Oct 26. doi:10.1186/s13052-023-01550-4
33. American Academy of Pediatrics. [Measles.] In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2024:[570-584]
34. Padda I, Khehra N, Jaferi U, et al. The Neurological Complexities and Prognosis of COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2025-2036. doi:10.1007/s42399-020-00527-2
35. Wong AM, Toh CH. Spectrum of neuroimaging mimics in children with COVID-19 infection. *Biomed J.* 2022;45(1):50-62. doi:10.1016/j.bj.2021.11.005
36. Singhi P, Saini AG. Fungal and Parasitic CNS Infections. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):83-90. doi:10.1007/s12098-017-2487-x
37. American Academy of Pediatrics. [Aspergillosis.] In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2024:[247-251]
38. Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *Int J Infect Dis.* 2007;11(5):381-393. doi:10.1016/j.ijid.2007.01.013
39. Amanati A, Lotfi M, Abdolkarimi B, et al. Evolution of neuroimaging findings in angioinvasive cerebral aspergillosis in a pediatric patient with leukemia during long-term observation. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):811. Published 2023 Nov 17. doi:10.1186/s12879-023-08483-7
40. McCarthy MW, Kalasauskas D, Petraitis V, et al. Fungal Infections of the Central Nervous System in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(3):e123-e133. doi:10.1093/jpids/pix059
41. Wheat J, Myint T, Guo Y, et al. Central nervous system histoplasmosis: Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0537. doi: 10.1097/MD.00000000000010537]. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0245.
42. Starkey J, Moritani T, Kirby P. MRI of CNS fungal infections: review of aspergillosis to histoplasmosis and everything in between. *Clin Neuroradiol.* 2014;24(3):217-230. doi:10.1007/s00062-014-0305-7

43. American Academy of Pediatrics. [*Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* Infections.] In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2024:[334-338]
44. Francis JR, Villanueva P, Bryant P, et al. Mucormycosis in Children: Review and Recommendations for Management. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(2):159-164. doi:10.1093/jpids/pix107
45. Sreshta K, Dave TV, Varma DR, et al. Magnetic resonance imaging in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(7):1915-1927. doi:10.4103/ijo.IJO_1439_21
46. Garcia HH. Parasitic Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneap Minn)*. 2021;27(4):943-962. doi:10.1212/CON.0000000000000986
47. Tanki H, Singh H, Raswan US, et al. Pediatric Intracranial Hydatid Cyst: A Case Series with Literature Review. *Pediatr Neurosurg*. 2018;53(5):299-304. doi:10.1159/000488714
48. American Academy of Pediatrics. [Tapeworm Diseases (Taeniasis and Cysticercosis.)] In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2024:[842-845]
49. Singhi P, Saini AG. Pediatric Neurocysticercosis. *Indian J Pediatr*. 2019;86(1):76-82. doi:10.1007/s12098-017-2460-8
50. Lerner A, Shiroishi MS, Zee CS, et al. Imaging of neurocysticercosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2012;22(4):659-676. doi:10.1016/j.nic.2012.05.004

BÖLÜM 12

BEYİN TÜMÖRLERİNDE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Duran TAVUT¹
Zehra Filiz KARAMAN²



GİRİŞ

Pediyatrik beyin tümörleri, lösemiden sonra çocukluk çağının en yaygın maligniteleridir. Yerleşim yerine göre supratentorial ve infratentorial tümörler olarak sınıflandırılırlar. Hasta yaşı gözönünde bulundurulduğunda konjenital, infant tümörleri gibi sınıflandırmalar da yapılabilmektedir. Konjenital beyin tümörleri yaşamın ilk 60 gününde veya antenatal olarak teşhis edilir. Infant tümörleri 1 yaştan altındaki çocuklarda görülen tümörlerdir. Pediyatrik beyin tümörlerinin prognozu hasta yaşına, histolojik tipe ve rezeksiyonun başarısına bağlıdır. Patolojik bulguları aynı tümörler, hastanın yaşına göre farklı davranış sergileyebilir. Örneğin, konjenital beyin tümörleri daha büyük çocuklarda aynı patolojideki tümöre göre daha iyi prognoza sahiptir.¹⁻³

Risk faktörleri:

Kanser predispozan sendromlar: Nörofibromatozis tip 1 (NF 1), Nörofibromatozis tip 2 (NF2), Tuberous skleroz kompleks (TSC1 ve TSC2), Li-Fraumeni (TP53), Gorlin sendromu (PTCH1), Familyal adenomatous polipozis (APC, MMR).

Aile hikayesi: Beyin tümörü riskinin arttığına dair kanıtlar sınırlıdır.⁴

Radyasyon: Orta ve yüksek dozda iyonize radyasyona maruziyet pediyatrik beyin tümörleri için belirlenmiş çevresel risk faktörüdür. Çocuklar yetişkinlerle karşılaştırıldığında iyonize radyasyona daha duyarlıdır.⁽⁵⁾ Radyofrekans, mikrodalgalar ve çok düşük frekanslı (ELF) manyetik alanlar dahil olmak üzere iyonize olmayan radyasyonun pediyatrik beyin tümörü riski üzerine etkileri araştırılmıştır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından 2011 yılında radyo frekansı olası bir kanserojen olarak sınıflandırılmasına rağmen, son çalışmalarda cep telefonu ve radyo frekansına maruz kalma durumunda kanser ile doğrudan bir ilişki gözlemlenmemiştir.^{4,6}

Görüntüleme Teknikleri

Kafa içi yer kaplayan bir lezyon düşündürülen belirti ve semptomların varlığında, hızlı ve pratik olması nedeniyle kontrastsız kranial bilgisayarlı tomografisi (BT) ilk modalite olabilir. BT, kitlenin varlığı, konumu, kitle etkisi ile ilişkili bulgu-

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Radyoloji AD., durantavut@hotmail.com, ORCID iD: 000-0003-1726-6190

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., dr.fkaraman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4552-8098

KAYNAKLAR

- Larouche V, Huang A, Bartels U, Bouffet E. Tumors of the central nervous system in the first year of life. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Dec;49(7 Suppl):1074-82. [PubMed].
- El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm CM, von Bueren AO. High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget*. 2017 Sep 08;8(38):64564-64578. [PMC free article] [PubMed].
- Subramanian S, Ahmad T. Childhood Brain Tumors. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30571036.
- Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol* 2019;21:1357-75.
- Kleinerman RA. Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. *Pediatr Radiol* 2006;36:121-5.
- Adel Fahmideh, M., & Scheurer, M. E. (2021). Pediatric brain tumors: descriptive epidemiology, risk factors, and future directions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(5), 813-821.
- Jaju, A., Yeom, K. W., & Ryan, M. E. (2022). MR imaging of pediatric brain tumors. *Diagnostics*, 12(4), 961.
- Chu, T.P.; Shah, A.; Walker, D.; Coleman, M.P. Pattern of symptoms and signs of primary intracranial tumours in children and young adults: A record linkage study. *Arch. Dis. Child*. 2015, 100, 1115-1122. [CrossRef] [PubMed].
- Reulecke, B.C.; Erker, C.G.; Fiedler, B.J.; Niederstadt, T.U.; Kurlemann, G. Brain tumors in children: Initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J. Child Neurol*. 2008, 23, 178-183. [CrossRef] [PubMed].
- Louis, D.N.; Perry, A.; Wesseling, P.; et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol*. 2021, 23, 1231-1251. [CrossRef] [PubMed].
- Shih, R.Y.; Koeller, K.K. Embryonal Tumors of the Central Nervous System: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics* 2018, 38, 525-541. [CrossRef] [PubMed].
- Arslanoglu A, Aygun N, Tekhtani D, et al. Imaging findings of CNS atypical teratoid/rhabdoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(3):476-480.
- Hwang, E.I.; Kool, M.; Burger, P.C.; et al. Extensive Molecular and Clinical Heterogeneity in Patients with Histologically Diagnosed CNS-PNET Treated as a Single Entity: A Report from the Children's Oncology Group Randomized ACNS0332 Trial. *J. Clin. Oncol*. 2018, 36, 3388-3395. [CrossRef].
- Sturm, D.; Orr, B.A.; Toprak, U.H.; et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell* 2016, 164, 1060-1072. [CrossRef].
- Jaju, A.; Hwang, E.I.; Kool, M.; et al. MRI Features of Histologically Diagnosed Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors and Pineoblastomas in Correlation with Molecular Diagnoses and Outcomes: A Report from the Children's Oncology Group ACNS0332 Trial. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2019, 40, 1796-1803. [CrossRef] [PubMed].
- Wang B, Gogia B, Fuller GN, Ketonen LM. Embryonal Tumor with Multilayered Rosettes, C19MC-Altered: Clinical, Pathological, and Neuroimaging Findings. *J Neuroimaging*. 2018 Sep;28(5):483-489. doi: 10.1111/jon.12524. Epub 2018 May 24. PMID: 29797626.
- Zamora, C.; Huisman, T.A.; Izbudak, I. Supratentorial Tumors in Pediatric Patients. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2017, 27, 39-67. [CrossRef].
- Aboian, M.S.; Solomon, D.A.; Felton, E.; Mabray, M.; Villanueva-Meyer, J.E.; Mueller, S.; Cha, S. Imaging Characteristics of Pediatric Diffuse Midline Gliomas with Histone H3 K27M Mutation. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2017, 38, 795-800. [CrossRef] [PubMed].
- Makepeace, L.; Scoggins, M.; Mitrea, B.; Li, Y.; Edwards, A.; Tinkle, C.; Hwang, S.; Gajjar, A.; Patay, Z. MRI Patterns of Extrapontine Lesion Extension in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2020, 41, 323-330. [CrossRef].
- Tisnado J, Young R, Peck KK, Haque S. Conventional and Advanced Imaging of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *J Child Neurol*. 2016 Oct;31(12):1386-93. doi: 10.1177/0883073816634855. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071471; PMCID: PMC5659185.
- Jansen MH et al: Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. *Neuro Oncol*. 17(1):160-6, 2015.
- Borja, M.J.; Plaza, M.J.; Altman, N.; Saigal, G. Conventional and advanced MRI features of pediatric intracranial tumors: Supratentorial tumors. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2013, 200, W483-W503. [CrossRef].
- Park, Y. W., Vollmuth, P., Foltyn-Dumitru, M., Sahm, F., Ahn, S. S., Chang, J. H., & Kim, S. H. (2023). The 2021 WHO Classification for Gliomas and Implications on Imaging Diagnosis: Part 2—Summary of Imaging Findings on Pediatric-Type Diffuse High-Grade Gliomas, Pediatric-Type Diffuse Low-Grade Gliomas, and Circumscribed Astrocytic Gliomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 58(3), 690-708.
- Gaudino S, Martucci M, Russo R, et al. MR imaging of brain pilocytic astrocytoma: Beyond the stereotype of benign astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 2017;33(1):35-54.).
- AlRayahi, J., Alwalid, O., Mubarak, W., Maaz, A. U. R., & Mifsud, W. (2023, January). Pediatric brain tumors in the molecular era: updates for the radiologist. In *Seminars in Roentgenology* (Vol. 58, No. 1, pp. 47-66). WB Saunders.
- Raybaud C, Ramaswamy V, Taylor MD, et al: Posterior fossa tumors in children: Developmental anatomy and diagnostic imaging. *Child's Nervous System* 31:1661-1676, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2834-z>.

27. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin Cases* 2014;2:623-41.
28. Resende LL, Alves CAPF. Imaging of brain tumors in children: the basics-a narrative review. *Transl Pediatr*. 2021 Apr;10(4):1138-1168. doi: 10.21037/tp-20-285. PMID: 34012860; PMCID: PMC8107871.
29. Cheng CS, Ou CH, Chen JS, et al. Lhermitte-Duclos disease: A case report with radiologic-pathologic correlation. *Radiol Case Rep* 2019;14:734-9. [Crossref] [PubMed].
30. Lakhani DA, Mankad K, Chhabda S, et al. Diffuse Leptomeningeal Glioneuronal Tumor of Childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:2155-9.
31. Wang AC, Jones DTW, Abecassis JJ, et al. Desmoplastic Infantile Ganglioglioma/Astrocytoma (DIG/DIA) Are Distinct Entities with Frequent BRAFV600 Mutations. *Mol Cancer Res* 2018;16:1491-8.
32. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V et al (1999) Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol* 1:14-25.
33. Schroeder JW, Vezina LG. Pediatric sellar and suprasellar lesions. *Pediatr Radiol*. 2011 Mar;41(3):287-98; quiz 404-5. doi: 10.1007/s00247-010-1968-0. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21267556.
34. Lubomirsky B, Jenner ZB, Jude MB, Shahlaie K, Assadsangabi R, Ivanovic V. Sellar, suprasellar, and parasellar masses: Imaging features and neurosurgical approaches. *Neuroradiol J*. 2022 Jun;35(3):269-283. doi: 10.1177/19714009211055195. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34856828; PMCID: PMC9244752.
35. Zamora C, Castillo M. Sellar and parasellar imaging. *Neurosurgery* 2017; 80(1): 17-38. [PubMed] [Google Scholar].
36. Chin BM, Orlandi RR, Wiggins RH, 3rd. Evaluation of the sellar and parasellar regions. *Magn Reson Imaging Clin North America* 2012; 20(3): 515-543. [PubMed] [Google Scholar].
37. Zimmerman RA. Imaging of intrasellar, suprasellar, and parasellar tumors. *Semin Roentgenology* 1990; 25(2): 174- 197. [PubMed] [Google Scholar].
38. Carpintero FPI, Casanueva FF, Giustina A. Inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Clin Endocrinol Metabolism Best Pract Res* 2009; 23: 639-650. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
39. Favero G, Bonomini F, Rezzani R. Pineal Gland Tumors: A Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 27;13(7):1547. doi: 10.3390/cancers13071547. PMID: 33801639; PMCID: PMC8036741.
40. Nagasawa, D.T.; Lagman, C.; Sun, M; et al. Pineal germ cell tumors: Two cases with review of histopathologies and biomarkers. *J. Clin. Neurosci*. 2017, 38, 23-31. [CrossRef] [PubMed].
41. Sadiq, Q.; Khan, F.A. Germ cell seminoma. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.
42. Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG (2010) Lesions of the pineal region: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 30:2001-2020.
43. Horowitz MB, Hall WA (1991) Central nervous system germinomas: a review. *Arch Neurol* 48:652-657.
44. Hayashida Y, Hirai T, Korogi Y et al (2004) Pineal cystic germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells mimicking MR imaging findings of a pineal cyst. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:1538- 1540.
45. Klein P, Rubinstein LJ (1989) Benign symptomatic glial cysts of the pineal gland: a report of seven cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:991-995.
46. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (2007) WHO classification of tumors of the central nervous system. IARC Press, Lyon.

BÖLÜM 13

SPİNAL KORD TÜMÖRLERİNDE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Seyit EROL¹
Mehmet ÖZTÜRK²



GİRİŞ

Pediyatrik spinal tümörler, çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur.¹ Anatomik yerleşimlerine göre intramedüller, intradural ekstrapedüller ve ekstrapedural tümörler olarak üçe ayrılır. Çoğunluğu ekstrapedural tümörler olup vakaların %66'sını oluşturur. İntramedüller tümörler vakaların %25'ini oluşturur ve geri kalanı intradural ekstrapedüller tümörlerdir.¹

Çocuklarda omurilik tümörleri genellikle yavaş büyür. Semptomlar belirsiz olabilir, bu nedenle çoğu durumda tanıda gecikme söz konusudur. Spinal tümörlerle ilişkili bazı yaygın klinik özellikler arasında ağrı, hafif motor zayıflık, ilerleyici skolyoz ve yürüme bozuklukları yer alır. Üst servikal spinal kordda veya kranioservikal bileşkede bulunan tümörler tortikollis ve bazen de alt kranial sinir felçleri ile ortaya çıkmaktadır. Nadiren hidrosefali ve/veya kafa içi basınç artışı, omurga tümörünün neden olduğu değişen BOS dinamikleri nedeniyle ortaya çıkabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) pediatrik spinal tümörlerinin tanısında ve karakterizasyonunda en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Çok düzlemli görüntüleme yeteneği, yüksek kontrast çözünürlüğü ve sinyal- gürültü oranıyla MRG, bu tümörlerin kapsamı ve morfolojik özellikleri hakkında bilgi sağlamak için en uygun yöntemdir. MRG, pediatrik popülasyonun görüntülenmesi açısından özellikle önemli olan iyonlaştırıcı radyasyon içermez. MRG protokolü tipik olarak sagittal ve aksiyal T2 ağırlıklı (T2A), sagittal T1 ağırlıklı (T1A), kontrast sonrası sagittal ve aksiyal T1A görüntüleri içerir. Koronal görüntüler intradural/ekstrapedüller tümörler için ve paraspinal uzanımlı tümörlerin değerlendirilmesinde yararlıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, yüksek dereceli tümörlerin karakterizasyonunda, dermal inklüzyon kisti ya da epidermoid tümörlerin değerlendirilmesinde özellikle fayda sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT), osseöz spinal tümörlerin değerlendirilmesinde ve tümörleri kalsifikasyon- mineralizasyonun içeriğinin saptanmasında kullanılmaktadır. Bu bölümde en sık görülen pediatrik spinal tümörlerinin görüntüleme özelliklerine değinilecektir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., seyiterol42@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0547-872X

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Radyolojisi BD., drmehmet2121@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5585-1476

SONUÇ

Pediyatrik omurgayı çok çeşitli neoplaziler etkiler. Kontrastlı MRG, spinal kord ve spinal kanal değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. BT ise osseöz vertebra neoplazilerinin görüntülenmesinde en değerli yöntemdir. BOS ile ekim eğilimi olan spinal tümörler için tüm nöral eksen görüntülenmesi önerilir. Spinal tümörlerde tümör konumu ve görüntüleme özellikleri ile hasta yaşı gibi bazı özellikler, ayırıcı tanının daraltılmasına yardımcı olup spesifik bir tümör tanısına izin verir. Pediyatrik spinal tümör vakalarında, spinal kord, spinal kanal ve komşu yapıların tutulumunun boyutuna ilişkin bilgi verilmesi hasta yönetimi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Rossi A, Gandolfo C, Morana G, Tortori-Donati P. Tumors of the spine in children. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17(1):17-35.
- Wilson PE, Oleszek JL, Clayton GH. Pediatric spinal cord tumors and masses. *J Spinal Cord Med*. 2007;30 Suppl 1(Suppl 1):S15-20.
- Smith AB, Soderlund KA, Rushing EJ, Smirniotopolous JG. Radiologic-pathologic correlation of pediatric and adolescent spinal neoplasms: Part 1, Intramedullary spinal neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(1):34-43.
- Koeller KK, Rosenblum RS, Morrison AL. Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2000;20(6):1721-49.
- Huisman TA. Pediatric tumors of the spine. *Cancer Imaging*. 2009;9 Spec No A(Special issue A):S45-8.
- Prayson RA. Disseminated spinal cord astrocytoma with features of gliofibroma: a review of the literature. *Clin Neuropathol*. 2013;32(4):298-302.
- Hayden Gephart MG, Lober RM, Arrigo RT, Zygorakis CC, Guzman R, Boakye M, et al. Trends in the diagnosis and treatment of pediatric primary spinal cord tumors. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;10(6):555-9.
- Hamburger C, Buttner A, Weis S. Ganglioglioma of the spinal cord: report of two rare cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 1997;41(6):1410-5; discussion 5-6.
- Patel U, Pinto RS, Miller DC, Handler MS, Rorke LB, Epstein FJ, et al. MR of spinal cord ganglioglioma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(5):879-87.
- Menashe SJ, Iyer RS. Pediatric spinal neoplasia: a practical imaging overview of intramedullary, intradural, and osseous tumors. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2013;42(6):249-65.
- Kucia EJ, Maughan PH, Kakarla UK, Bambakidis NC, Spetzler RF. Surgical technique and outcomes in the treatment of spinal cord ependymomas: part II: myxopapillary ependymoma. *Neurosurgery*. 2011;68(1 Suppl Operative):90-4; discussion 4.
- Moeller KK, Coventry S, Jernigan S, Moriarty TM. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the spine. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(3):593-5.
- Vougioukas VI, Glasker S, Hubbe U, Berlis A, Omran H, Neumann HP, et al. Surgical treatment of hemangioblastomas of the central nervous system in pediatric patients. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(9):1149-53.
- Tago M, Terahara A, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Nakagawa K, et al. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 2005;102 Suppl:171-4.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
- Marrazzo A, Cacchione A, Rossi S, Carboni A, Gandolfo C, Carai A, et al. Intradural Pediatric Spinal Tumors: An Overview from Imaging to Novel Molecular Findings. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9).
- Abul-Kasim K, Thurnher MM, McKeever P, Sundgren PC. Intradural spinal tumors: current classification and MRI features. *Neuroradiology*. 2008;50(4):301-14.
- Kumar V, Solanki RS. Myxopapillary ependymoma of the filum terminale. *Pediatr Radiol*. 2009;39(4):415.
- Soderlund KA, Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopolous JG. Radiologic-pathologic correlation of pediatric and adolescent spinal neoplasms: Part 2, Intradural extramedullary spinal neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(1):44-51.
- Koontz NA, Wiens AL, Agarwal A, Hingtgen CM, Emerson RE, Mosier KM. Schwannomatosis: the overlooked neurofibromatosis? *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(6):W646-53.
- Khong PL, Goh WH, Wong VC, Fung CW, Ooi GC. MR imaging of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(2):413-7.
- Shaikh MI, Saifuddin A, Pringle J, Natali C, Sherazi Z. Spinal osteoblastoma: CT and MR imaging with pathological correlation. *Skeletal Radiol*. 1999;28(1):33-40.
- Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol*. 2005;35(2):103-15.
- Bartels SA, van Koperen PJ, van der Steeg AF, Deurloo EE, Bemelman WA, Heij HA. Presacral masses in children: presentation, aetiology and risk of malignancy. *Colorectal Dis*. 2011;13(8):930-4.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood*. 1997;90(6):2127-47.
- Seok JH, Park J, Kim SK, Choi JE, Kim CC. Granulocytic sarcoma of the spine: MRI and clinical review. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(2):485-9.
- Kim HJ, McLawhorn AS, Goldstein MJ, Boland PJ. Malignant osseous tumors of the pediatric spine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(10):646-56.

BÖLÜM 14

İNTRAKRANİYAL VE SPİNAL KİSTLERDE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Sevgi DEMİRÖZ TAŞOLAR¹

Bilge ÖZGÖR²

Gül YÜCEL³



GİRİŞ

Çocukluk çağında görülen intrakraniyal ve spinal kistler, nadir fakat önemli nörolojik durumlardır. Bu kistlerin klinik bulguları, yerleşim yerine, büyüklüğüne ve etrafındaki dokulara olan basısına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte bu kistlerin çoğu asemptomatiktir ve sıklıkla tesadüfen teşhis edilir. Çocukluk çağında görülen intrakraniyal kistlerin insidansı genel olarak %1 civarında olarak tahmin edilmektedir.^{1,2} En sık görülen intrakraniyal kist türü olan araknoid kistlerin insidansı %0,1-1 arasında değişmektedir.³ Epidermoid ve dermoid kistler daha nadirdir ve insidansları hakkında kesin veriler bulunmamaktadır. Spinal kistlerin çocukluk çağındaki insidansı intrakraniyal kistlere göre daha düşüktür. Spinal araknoid kistlerin insidansı %0,1 civarında olarak tahmin edilmektedir.⁴ Diğer spinal kist türleri (meningeal kistler, sinoviyal kistler) daha nadirdir.

Araknoid kistler, araknoid zarın katmanları arasında bulunur ve genellikle asemptomatiktir. Ancak, büyüdüklerinde baş ağrısı, bulantı,

kusma, nöbetler, intrakraniyal hipertansiyon, kist rüptürü ve hidrosefali gibi belirtilere neden olabilirler.⁵ Epidermoid ve dermoid kistler, konjenital lezyonlardır ve genellikle yavaş büyürler. Belirtiler, kistin yerleşim yerine ve büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Nöbetler, baş ağrısı ve focal nörolojik defisitler görülebilir.⁶

En sık görülen spinal kist türleri arasında araknoid kistler, meningeal kistler ve sinoviyal kistler yer alır. Spinal araknoid kistler, genellikle asemptomatiktir. Ancak, büyüdüklerinde sırt ağrısı, radiküler ağrı, uyuşma, karıncalanma ve motor güçsüzlük gibi belirtilere neden olabilirler.⁷ Meningeal kistler, genellikle konjenitaldir ve omuriliğin zarlarından kaynaklanır. Belirtiler, kistin yerleşim yerine ve büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Sırt ağrısı, nörolojik defisitler ve skolyoz görülebilir.⁸ Sinoviyal kistler, genellikle faset eklemlerinden kaynaklanır ve sırt ağrısı, radiküler ağrı ve nörolojik belirtilere neden olabilirler.⁹

Bu bölüm öncelikle neoplastik olmayan kistlerin radyolojik görünümelerini ve ayırıcı tanısını incelenerek anatomik lokalizasyonlara dayalı, algoritmik bir tanı yaklaşımı sunmaktadır.

¹ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., drsevgidemiroz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9836-6814

² Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD., bilge.ozr@inonu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6697-7629

³ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gul.yucel@inonu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5753-9048



Resim 26. Sagittal T1A, T2A ve yağ baskılı T2A MR görüntüleri, filum terminalde yağ ve kistik komponenti bulunan dermoid görülmektedir.

ğinde ortaya çıkar. Dejeneratif değişiklikler veya cerrahi sonrası durumlar, bu kistlerin gelişimine zemin hazırlayabilir.¹⁶ Bu kistler genellikle alt lomber omurgayı ve bazen de alt servikal omurgayı etkiler.⁶³

Sinoviyal ve ganglion kistleri arasındaki fark histolojik yapılarına dayanır ve klinik açıdan genellikle önemli değildir. Sinoviyal kistler sinoviyal bir astara sahipken, ganglion kistleri kolajen kapsülle çevrilidir.

En sık lomber omurgada, özellikle en hareketli seviye olan L4-L5'te bulunurlar ve genellikle spondilolistezis ile ilişkilidirler. Jukstafaset kistleri genellikle T1A görüntülerde hipointens, T2A-görüntülerde hiperintens özellik gösterir.⁵⁸

KAYNAKLAR

1. Dirik MA., Sanlidag B. Intracranial cysts: incidental or neurodevelopmental? Childs Nerv Syst. 2023;39(3):775-780.
2. Muhlestein WE., Maher CO. Incidental Intracranial Cysts in Children. Pediatr Clin North Am. 2021;68(4):775-782.
3. Helland CA., Wester K. A population-based study of intracranial arachnoid cysts: clinical and neuroimaging outcomes following surgical cyst decompression in children. J Neurosurg.2006;105(5 Suppl):385-90.
4. Bond AE., Zada G., Bowen I., McComb JG., Krieger MD. Spinal arachnoid cysts in the pediatric population: report of 31 cases and a review of the literature. J Neurosurg Pediatr.2012;9(4):432-41.
5. Jafrani R., Raskin JS., Kaufman A., Lam S. Intracranial arachnoid cysts: Pediatric neurosurgery update. Surg Neurol Int.2019;6;10:15.
6. Stavarache I., Parazzini C., Doneda C., Arrigoni F., Bova SM., Righini A. Spontaneous regression of an epidermoid cyst in a pediatric patient-Case report and review of the literature. Childs Nerv Syst. 2024;40(6):1961-1964.
7. Sadek AR., Nader-Sepahi A. Spinal Arachnoid Cysts: Presentation, management and pathophysiology. Clin Neurol Neurosurg.2019;180:87-96.
8. Baig Mirza A., Bartram J., Vastani A., et al. Systematic Review of Surgical Management of Spinal Intracranial Arachnoid Cysts. World Neurosurg.2022 Feb;158:e298-e309.
9. Epstein NE. Lumbar synovial cysts: a review of diagnosis, surgical management, and outcome assessment. J Spinal Disord Tech.2004;17(4):321-5.
10. Osborn AG., Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. Radiol. 2006;239(3):650-664.
11. Epelman M., Daneman A., Blaser SI., et al. Differential diagnosis of intracranial cystic lesions at head US: correlation with CT and MR imaging. Radiographics.2006;26(1):173-196.
12. Al-Holou WN., Terman S., Kilburg C., et al. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in adults. J Neurosurg. 2013; 118(2): 222-231.
13. Hall S, Smedley A, Sparrow O, et al. Natural history of intracranial arachnoid cysts. World Neurosurg. 2019; 126: e1315-e1320.
14. Krishnan V., Jaganathan S., Baker A., et al. Arachnoid cyst in the pediatric patient: What the radiologist needs to know. The Neuroradiology J.2024;0(0).
15. Wang X., Chen JX., You C., et al. CT cisternography in intracranial symptomatic arachnoid cysts: classification and treatment. J Neurol Sci.2012; 318(1-2): 125-130.

16. Wang PJ., Lin HC., Liu HM., et al. Intracranial arachnoid cysts in children: related signs and associated anomalies. *Pediatr Neurol.*1998; 19(2): 100–104.
17. Gao, PY., Osborn, AG., Smirniotopoulos, JG., Harris, CP. Radiologic-pathologic correlation. Epidermoid tumor of the cerebellopontine angle. *Am. J. Neuroradiol.* 1992;13, 863–872.
18. Green AJ., Roberts DR., Swanson RA. Post-traumatic epidermoid cyst presenting with headache. *Neurology.*2005;64, 1657.
19. Toglia JU., Netzký MG., Alexander, E. Epithelial tumours of the cranium. Their common nature and pathogenesis. *J. Neurosurg.*23, 384–393 (1965).
20. Jamjoom DZ., Alamer A., Tampieri D. Correlation of radiological features of white epidermoid cysts with histopathological findings. *Sci Rep.*12, 2314 (2022).
21. Smirniotopoulos JG., Chiechi MV. Teratomas, dermoids, and epidermoids of the head and neck. *Radiographics.*1995; 15: 1437–1455.
22. Karanam LSP., Rajeswaran R., Anupama C., et al. Diagnosis of intracranial epidermoid rupture by MR imaging: a case report. *Neuroradiol J.* 2009; 22: 391–395.
23. Ginat DT., Meyers SP. Intracranial Lesions with High Signal Intensity on T1-weighted MR Images: Differential Diagnosis. *RadioGraphics.* 2012;32(2), 499–516.
24. Gao P., Osborn AG., Smirniotopoulos JG. Neurenteric cysts: Pathology, imaging spectrum, and differential diagnosis. *Int J Neuroradiol.*1995;1:17.
25. Zaccagna F., Brown FS., Allinson, KSJ., et al. In and around the pineal gland: a neuroimaging review. *Clinic Radiol.* 2022;77, (2) e107–e119,
26. Gokce E., Beyhan M. Evaluation of pineal cysts with magnetic resonance imaging. *World J Radiol.* 2018; 28;10(7):65–77.
27. Wisoff JH., Epstein F. Surgical management of symptomatic pineal cysts. *J Neurosurg.* 1992;77:896–900. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0896
28. Larkin S, Karavitaki N, Ansorge O. (2014) Handbook of Clinical Neurology. In: Elsevier Fliers E., Korbonits M., Romijn J. A.(eds) Chapter 17- Rathke's cleft cyst. vol124: 255–269. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00017-4>.
29. Byun WM, Kim OL, Kim D. MR imaging findings of Rathke's cleft cysts: Significance of intracystic nodules. *Am J Neuroradiol.* 2000; 21(3): 4858.
30. Brou C, Tatar IG. Different Faces of Rathke's Cleft Cyst. *J Belg Soc Radiol.* 2023; 3;107(1):15.
31. Gupta SK, Reddy NM, Khosla VK, et al. Growing skull fractures: a clinical study of 41 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1997;139:928–32.
32. Mohindra S, Mukherjee KK, Chhabra R, Gupta R. Orbital roof growing fractures: a report of four cases and literature review. *Br J Neurosurg.* 2006;20:420–3.
33. Kim H, Jo KW. Treatment of a traumatic leptomeningeal cyst in an adult with fibrinogen-based collagen. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;53:300–2.
34. Guler I., Buyukterzi M., Oner O., Tolu I. Post-Traumatic Leptomeningeal Cyst in a Child: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Findings. *J Emer Med.* 2015;48(5), e121–e122.
35. Naidich TP., Daniels DL., Haughton VM., Williams A., Pojunas K., Palacios E. Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlation. Part I. Surface features and coronal sections. *Radiol.* 1987;162(3):747–754.
36. Sherman JL., Camponovo E., Citrin CM. MR imaging of CSF-like choroidal fissure and parenchymal cysts of the brain. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155(5):1069–1075.
37. Kordbacheh O., Kilaru H., Zak SS. Non-neoplastic Cystic Lesions of the Central Nervous System, Part 2: Idiopathic and Acquired Cysts. *Appl Radiol.* 2022;(5):7–13.
38. Tan ZY, Naidoo P, Kenning N. Ultrasound and MRI features of congenital cysts: clinicoradiological differentiation from other supratentorial periventricular cystic lesions. *Br J Radiol.*2010;83(986):180–3.
39. Ho KL., Garcia JH. Colloid cysts of the third ventricle: ultrastructural features are compatible with endodermal derivation. *Acta Neuropathol* 1992;83:605–12 .
40. Armao D., Castillo M., Chen H., Kwock L. Colloid cyst of the third ventricle: imaging-pathologic correlation. *Am J Neuroradiol.* 2000;21(8):1470–7.
41. Khanpara SD., Day AL., Bhattacharjee MB., Riascos RF., Fernelius JP. The Variable Appearance of Third Ventricular Colloid Cysts: Correlation with Histopathology and the Risk of Obstructive Ventriculomegaly. *Westmark American J Neuroradiol.* 2020; 41 (10) 1833–1840;
42. Riebel T., Nasir R., Weber K. Choroid plexus cysts: a normal finding on ultrasound. *Pediatr Radiol.*1992; 22: 410–412.
43. Cakir B., Karakas H., Unlu E. et al. Asymptomatic choroid plexus cysts in the lateral ventricles: an incidental finding on diffusion-weighted MRI. *Neuroradiol.* 2002; 44, 830–833.
44. Zerah M. Syringomyélie de l'enfant [Syringomyelia in children]. *Neurochirurgie.* 1999;45 Suppl 1:37–57.
45. Epelman, M., Daneman, A., Blaser, S. I., Ortiz-Neira, C., Konen, O., Jarrín, J., & Navarro, O. M. (2006). Differential Diagnosis of Intracranial Cystic Lesions at Head US: Correlation with CT and MR Imaging. *RadioGraphics*, 26(1), 173–196.
46. Lu J., Emons D., Kowalewski S. Congenital Periventricular Pseudocysts in the Neonate. *Pediatr Radiol.* 1992;22(1):55–8.
47. Kwee, R. M., Kwee, TC. Virchow-Robin Spaces at MR Imaging. *RadioGraphics.*2007; 27(4), 1071–1086.
48. Lim AT., Chandra RV., Trost NM., et al. Large anterior temporal Virchow-Robin spaces: Unique MR imaging features. *Neuroradiology.* 2015;57:491–9
49. Rudie JD., Rauschecker AM., Nabavizadeh SA., Mohan S. Neuroimaging of Dilated Perivascular Spaces: From Benign and Pathologic Causes to Mimics. *J Neuroimaging.* 2018;28(2):139–149.
50. Rosenbloom L., Naidich T.P. (2013) Neuroepithelial cysts, porencephaly, and perivascular spaces. In: Naidich T., Castillo M., Cha S., Smirniotopoulos J. (eds). *Imaging of the Brain.* 1st ed. Saunders Elsevier; Philadelphia, PA, USA. pp. 630.e1–630.e11

51. Taillibert, S., Le Rhun, E., Chamberlain, M.C. Intracranial Cystic Lesions: A Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14, 481.
52. Evans, A., Stoodley, N., Halpin, S. Magnetic resonance imaging of intraspinal cystic lesions: A pictorial review. *Current Problems Diag Radiol*, 2002;31(3), 79–94.
53. Gower DJ., Pollay M., Leech R. Topical Review: Pediatric Syringomyelia. *Journal of Child Neurology*. 1994;9(1):14-21.
54. Timpone VM., Patel SH. MRI of a syrinx: is contrast material always necessary? *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(5):1082-5.
55. Celli, P., D'Andrea, G., Trillò, G., Roperto, R., Acqui, M., & Ferrante, L. Cyst of the medullary conus: malformative persistence of terminal ventricle or compressive dilatation? *Neurosurgical Review*, 2002; 25(1-2), 103–106.
56. Irani N, Goud AR, Lowe LH. Bebeklerde lomber omurga sonografisinde izole filar kist: bir vaka kontrol çalışması. *Pediyatrik radyoloji*. 2006; 36 (12): 1283-8
57. Baráth K., Mittelbronn M., Parra P, et al. (2010) Spinal cysts. In: TP Naidich, M Castillo, S Cha, et al., (eds) *Imaging of the spine: expert radiology series*. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences: 283-303. ISBN 978-4377-1551-4
58. Khosla A., Wippold FJ. CT myelography and MR imaging of extramedullary cysts of the spinal canal in adult and pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178: 201-7.
59. Delumpa A, Wu G, So J, Lincoln C. Intraspinal pseudomeningoceles: A rare complication of spinal trauma and surgery. *Clin Imaging*. 202;79:323-325.
60. Ghodasara N., Yi PH., Clark K, et al. Postoperative spinal CT: what the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2019; 39: 1840-61.
61. Gao P-y., Osborn AG., Smirniotopoulos JG., et al. Neuronic cysts: pathology, imaging spectrum, and differential diagnosis. *Int J Neuroradiol*. 1995; 1:17-27.
62. Thompson DNP. Spinal inclusion cysts. *Childs Nerv Syst*. 2013; 29: 1647-55.
63. Awaad EE., Martin DS., Smith KR Jr., et al. MR imaging of lumbar juxtaarticular cysts. *J Comput Assist Tomogr*. 1990; 14:415-417.

BÖLÜM 15

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR VE İNMEDE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Seda KAYNAK ŞAHAP ¹

Serap TIRAŞ TEBER ²



HASTALIĞIN TANIMI

İnme, özel vasküler dağılım ile uyumlu fokal serebral, spinal veya retinal infarkt veya kanama sebebiyle gelişen 24 saatten uzun süren nörolojik disfonksiyon atağıdır.

TEMEL KLİNİK BULGULAR

Kolda güçsüzlük, yüzde güçsüzlük, konuşma bozukluğu, görme bozukluğu ve daha az olarak da ataksi ana başvuru semptomlarıdır. Ancak pediatrik yaş grubunda özellikle 6 yaş altında nöbet ve şuur değişikliği gibi lokalize edici özelliği olmayan bulgular daha fazla izlenmektedir. Perinatal dönemdeki sessiz inmeler 6-12 ay arasında hemiparezi şeklinde prezente olabilir.

TEMEL RADYOLOJİK BULGULAR

Pediatric inmeler yaşa göre sınıflandırıldığında, fetal dönem ve postnatal 28. güne kadar olan serebrovasküler hadiseler perinatal iskemik ve 29. günden 18 yaşa kadar olan dönem ise çocukluk çağı iskemileri olarak adlandırılır. Etiyolojik olarak ise pediatrik inmeler iskemik ve hemorajik inme olarak sınıflandırılırlar.¹

Pediatric inmede görüntülemenin rolü; iskemik tanısını koymak, etyolojiyi aydınlatmak ve olayın oluş zamanını belirlemek, inme taklitçilerinden ayırımı yapabilmek, tedavi kararını yönlendirmek ve prognozu belirleyebilmektir.

Perinatal iskemilerde yenidoğanlar sıklıkla akut ancak nonspesifik bulgular ile prezente olurlar ve birçok merkezde tanıda ilk ultrasonografi (US) kullanılır. US'nin bazal gangliyon ve büyük supratentoryal enfarktlarda duyarlılığı %87'ye varmaktadır ancak küçük enfarktlar ve özellikle serebral konveksite ve posterior fossa enfarktlarında duyarlılığı düşüktür.^{2,3} Bilgisayarlı tomografi (BT) tanı için kullanılabilir de neonatal iskemilerin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmesi gereken yöntem olmalıdır. MRG'de, dakikalar içerisinde akut iskemik alanında difüzyon kısıtlanması izlenir, 3-4. günlerde pik yapar ve 1. hafta sonunda difüzivite azalır ve psödonormalizasyon gelişir.¹ Ayrıca difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile erken veya pre-wallerian dejenerasyon olarak adlandırılan antegrad beyaz cevher yollarında gelişen hasar difüzyon kısıtlanması olarak izlenir. En sık etkilenen yollar korpus kallozum, talamus ve kortikospinal traktlar olup pre-wallerian

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi BD., dr.seda@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1283-9543

² Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., seraptteber@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6665-2912

kezlerde önerilen zaman diliminde bu tedaviler uygulanabilmektedir.

Antitrombotik tedaviler Aİİ'nin tekrarlama-sını ve progresyonunu engellemeyi amaçlamaktadır. Antiplatelet ajan olarak sıklıkla aspirin ya da antikoagülan olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), unfraksiyone heparin (UFH) ve warfarin kullanılmaktadır. Neonatal dönemde rekürren Aİİ nadir olduğu için antitrombotik tedavi genellikle gerekmez. Ancak tekrarlama riskinin yüksek olduğu kesinleşmiş trombofili ya da kompleks konjenital kalp hastalığı olan hastalarda antitrombotik tedaviler verilmelidir. Daha büyük çocuklarda ise etiyojisi henüz belli olmayan Aİİ olgularında başvuruda antikoagülan ya da aspirin başlanıp diğer taraftan da sebebe yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Kardiyak emboli, öyküde tromboz veya bilinen protrombotik bozukluk varlığında 5-7 gün UFH veya LMWH kullanılıp ardından 3-6 ay süreyle DMAH veya warfarin ile devam edilir. Bunun dışında kalan hastalarda aspirin 3-5 mg/kg/g başlanır ve tekrarlayan inme-lerin en sık görüldüğü dönem olan 2 yıl süre zarfında aspirin ile devam edilir. Aİİ sebebi olarak inflamatuvar arteriopati varlığında özellikle de hızlı progresyon durumunda bazı otörler aspirine ilave olarak glukokortikoid ve bazı durumlarda da asiklovir kullanımını önermektedir.²⁵

KAYNAKLAR

1. Khalaf A, Micheal I, Fullerton H, Wintermark M. Pediatric stroke imaging. *Pediatr Neurol*. 2018;86:5-18.
2. Goldman-Yassen AE, Dehkharghani S. (2021). Neuroimaging in Perinatal/Pediatric Stroke and Cerebrovascular Disease. In: Seena Dehkharghani. *Stroke*. Exon Publications, Brisbane, Australia.
3. Abels L, Lequin M, Govaert P. Sonographic templates of newborn perforator stroke. *Pediatr Radiol*. 2006;36(7):663-9.
4. De Vries LS, Van der Grond J, Van Haastert IC, Groenendaal F. Prediction of outcome in newborn infants with arterial ischaemic stroke using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics*. 2005;36(1):12-20.
5. Kirton A, Shroff M, Visvanathan T, deVeber G. Quantified corticospinal tract diffusion restriction predicts neonatal stroke outcome. *Stroke*. 2007;38(3):974-80.
6. Biswas A, Mankad K, Shroff M, Hanagandi P, Krishnan P. Neuroimaging Perspectives of Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatr Neurol*. 2020;113:56-65.
7. Ecury-Goossens GM, Raets MM, Lequin M, Feijen-Ron M, Govaert P, Dudink J. Risk factors, clinical presentation, and neuroimaging findings of neonatal perforator stroke. *Stroke*. 2013;44(8):2115-20.
8. Golomb MR, Garg BP, Edwards-Brown M, Williams LS. Very early arterial ischemic stroke in premature infants. *Pediatr Neurol*. 2008;38(5):329-34.
9. Schroder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Front Neurol*. 2016;7:245.
10. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
11. Beslow LA, Vossough A, Dahmouh HM, et al. Modified Pediatric ASPECTS Correlates with Infarct Volume in Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2012;3:122.
12. Wusthoff CJ, Kessler SK, Vossough A, et al. Risk of later seizure after perinatal arterial ischemic stroke: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2011;127(6):1550-7.
13. Wu YW, Hamrick SE, Miller SP, et al. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Ann Neurol*. 2003;54(1):123-6.
14. Leach JL, Strub WM, Gaskill-Shiple MF. Cerebral venous thrombus signal intensity and susceptibility effects on gradient recalled-echo MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(5):940-5.
15. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, Poon CS. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology*. 2018;60(7):669-85.
16. Wintermark M, Hills NK, DeVeber GA et al. Clinical and Imaging Characteristics of Arteriopathy Subtypes in Children with Arterial Ischemic Stroke: Results of the VIPS Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(11):2172-2179.
17. Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sebire G, et al. International Pediatric Stroke Study Group. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation* 2009;119:1417-23.
18. Sébire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood. *Lancet*. 2006;368(9529):8-10.
19. Danhaivijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2006;59(4):620-626.
20. Hetts SW, Meyers PM, Halbach VV, Barkovich AJ. (2019). Anomalies of the cerebral vasculature: Diagnostic and endovascular consideration. In: Barkovich AJ, Rayboud C. *Pediatric Neuroimaging 6th Edition*. Wolters Kluwer, Philadelphia.
21. Gupta N, Hiremath SB, Aviv RI, Wilson N. Childhood Cerebral Vasculitis: A Multidisciplinary Approach. *Clin Neuroradiol*. 2023;33(1):5-20.

22. Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, et al. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science*. 2005;308(5725):1167–71.
23. Mochida GH, Ganesh VS, Felie JM et al. A homozygous mutation in the tight-junction protein JAM3 causes hemorrhagic destruction of the brain, subependymal calcification, and congenital cataracts. *Am J Hum Genet*. 2010;87(6):882–9.
24. Medley TL, Miteff C, Andrews I et al. Australian Clinical Consensus Guideline: The diagnosis and acute management of childhood stroke. *International Journal of Stroke* 2019, 14(1): 94–106.
25. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e51-96.

BÖLÜM 16

TRAVMATİK SPİNAL KORD YARALANMASINDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Duygu BAYKAL¹
Arzu EKİCİ²
Mehmet Ali EKİCİ³



GİRİŞ

Gelişmekte olan omurga özellikle ilk yıllarda kırıldak bileşenin daha fazla olduğu osteo-kırıldak kompleksi şeklindedir. Bu durum omurga bağlarının daha esnek ve gerilmeye daha dayanıklı olmasını, geniş derecede hareketliğe ve travmanın etkili bir şekilde emilmesine olanak sağlar. Gerek vertebra özelliği gerekse yüksek enerjili travmalara erişkinler kadar sık maruz kalmama nedeniyle, çocukluk yaş grubunda vertebra fraktürü nadiren görülür.¹ Tüm spinal travmaların %5-10'u çocukluk yaş grubunda görülür. Spinal travmalar üst servikal omurun en çok etkilendiği 5 yaş altı ve alt servikal ve torokolomber omurun daha sık tutulduğu 10 yaş sonrası olmak üzere iki yaş grubunda pik yapar.² Çocuklarda spinal travmanın yaklaşık %50'si motorlu araç kazalarıdır.³ Ön koltukta seyahat eden çocuklarda, hava yastığına bağlı yaralanmalar, servikal omur yaralanmalarının giderek artan ölümcül olabilen nedenlerindendir.⁴ Spinal travmaların %30'u özellikle adolesanlarda spor aktivite ilişkili yaralanmalardır. Çocuk istismarı ve ateşli silahla yaralanma daha nadiren görülen nedenlerdir.^{5,6} Spinal travma servikal gevşeklik ve zor doğuma bağlı olarak doğum esnasında da görülebilir.⁷

ANATOMİK VE BİYOMEKANİK ÖZELLİKLER

Anatomik ve mekanik özellikler nedeniyle çocukları infant (0-3 yaş), erken çocukluk (3-8 yaş), geç çocukluk ve adolesan (9-18 yaş) olarak üç grup olarak değerlendirmek uygun olur. Üç yaş altı çocuklarda baş/beden oranındaki farklılık ve boyun kasları tam gelişmediği için kafa hareketlerini kısmen kontrol etmeye çalışırken servikal omurlarda hipermobilité olması nedeniyle kafa travmasına sıklıkla spinal kord lezyonları da eşlik eder. Serebral disfonksiyon nedeniyle bulgular maskelenebilir. Bu yaş grubunda atlas, aksis veya odontoidin epifiz dekolmanları, atlanto-axial and atlantooccipital dislokasyon veya kırıkları eşlik edebilir. Kemik yapıda kırıklar 8 yaş altında nadiren görülür. Daha büyük çocuklar ve adolesanlarda erişkinlere benzer şekilde cerrahi müdahale gerektirebilecek kompresyon ve burst (patlama) kırıkları, spinal instabiliteye neden olan ligamentel lezyonlar görülebilir.^{1,7} Çocuklarda omur cisimleri kama şeklindedir, bu da öne kaymayı kolaylaştırır. Omur kemikleşme çekirdekleri kırıldak doku içine gömülüdür. Epifizler omur cismin üstüne ve altına gevşek bir şekilde bağlanır.

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, opdrduygubaykal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3185-3172

² Doç. Dr., Özel Muayahane, Çocuk Nöroloji Kliniği, drarzu ekici@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0813-7189

³ Prof. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, mehmetali.ekici@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0035-4867



Resim 5. T6 Kompresyon Kırığı

RADYOLOJİK ANOMALİ OLMAKSIZIN SPİNAL KORD YARALANMASI (SCIWORA)

Travma sonrası klinik olarak miyelopati bulguları olmasına rağmen omurganın direkt radyografide, tomografide ve miyelografide kırık ve dislokasyon bulgusu olmaması şeklinde tanımlanır.⁵¹ MRG omurilik yaralanmasını göstermede oldukça duyarlıdır, ancak her zaman MRG’de patoloji saptanmayabilir. Çocuklarda MRG normalden, sadece ligamanlar ve diskte hasardan total kord kopmasına değişebilir.⁵²⁻⁵³ Resim 5’de 9 yaş erkek hastada yüksekte düşme sonrası T6’da kompresyon kırığı verilmiştir.

Spinal kord biyomekaniğinin farklılığına bağlı olarak, özellikle ilk 8 yaşta vertebral kolon uzama ve esnemeye yatkındır. Bu esneme kemik ve yumuşak doku tarafından tolere edilebilirken omurilikte hasarlanmalar görülebilmektedir. Bu nedenle çocuklar SCIWORA’ya daha yatkındır. SCIWORA tüm omurilik seviyelerinde görülebilmekle birlikte daha çok servikal bölge travmalarından sonra görülebilmektedir.^{52,53}

KAYNAKLAR

1. Hamilton MG, Myles ST. Pediatric spinal injury: review of 174 hospital admission. J Neurosurg 1992;77:700-704.
2. Tortori-Donati P, Rossi A, Calderone M, Carollo C. Spinal trauma. In: Tortori-Donati P, Andrea Rossi A (eds): Pediatric neuroradiology: brain, head, neck and spine New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2005:1683-1705.
3. Boyd R, Massey R, Duane L, Yates DW. Whiplash associated disorder in children attending the emergency department. Emerg Med J 2002;19:311-315.
4. Marshall KW, Koch BL, Egelhoff JC. Air bag-related deaths and serious injuries in children: injury patterns and imaging findings. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:1599-1607.
5. Mariwalla NR, Reigate HL, Sonntag VKH. Thoracolumbar and sacral spinal injuries in children and adolescents: a review of 89 cases. J Neurosurg 2007;106(6 Suppl):426-33.
6. Carreon LY, Glassman SD, Campbell MJ. Pediatric spine fractures: a review of 137 hospital admissions. J Spinal Disord Tech 2004;17(6):477-482.
7. Allen B, Ferguson R. Cervical spine trauma in children. In: Bradford D, Hensinger R (eds) The Pediatric Spine. New York: Thieme, 1985.
8. Mortazavi MM, Mariwalla NR, Horn EM, Tubbs RS, Theodore N. Absence of MRI soft tissue abnormalities in severe spinal cord injury in children: Case-based update. Childs Nerv Syst 2011;27:1369-1373.
9. Klimo P, Ware ML, Gupta N, Brockmeyer D: Cervical spine trauma in the pediatric patient. Neurosurg Clin N Am 2007;18:599-620.

10. Hudgins PA, Hudgins RJ: Radiology of cervical spine trauma. *Clin Neurosurg* 1991;37:571-595.
11. Gündoğdu EB, Şimşek O, Tüzün Y. Çocukluk Çağı Spinal Travma ve Tedavisi: Erişkin Olgulardan Farklılıklar. *Türk Nöroşir Derg* 2023;33(1):31-40.
12. d'Amato C: Pediatric spinal trauma. Injuries in very young children. *Clin Orthop Rel Res* 2005;432:34-40.
13. Effendi B, Roy D, Cornish B, Dussault RG, Laurin CA: Fractures of the ring of the axis. A classification based on the analysis of 131 cases. *J Bone Joint Surg Br* 1981;63-B: 319-327.
14. Fassett DR, McCall T, Brockmeyer DL: Odontoid synchondrosis fractures in children. *Neurosurg Focus* 2006;20(2):E7
15. Bonadio WA: Cervical spine trauma in children: Part I. General concepts, normal anatomy, radiographic evaluation. *Am J Emerg Med* 1993;11:158-165.
16. Dietrich AM, Ginn-Pease ME, Barttkowski HM, King DR: Pediatric cervical spine fractures: Predominantly subtle presentation. *J Pediatr Surg* 1991;26: 995-1000.
17. ORahilly R, Benson D The development of the vertebral column. In Bradford DS, Hensinger RM (eds): *The Pediatric Spine*. New York, Thieme, 1985
18. Lustrin ES, Karakas SP, Ortiz AO, Cinnamon J, Castillo M, Vaheesan K, Brown JH, Diamond AS, Black K, Singh S: Pediatric cervical spine: Normal anatomy, variants, and trauma. *Radiographics* 2003;23:539-560.
19. Akalan N. Pediatrik Spinal Travma. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2013;23:128-131.
20. Jones TM, Anderson PA, Noonan KJ: Pediatric cervical spine trauma. *J AM Acad Orthop Surg* 2011;19:600-611.
21. Reynolds R. Pediatric spinal injury. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:67-71. 10.
22. Menezes A, Godersky J, Smoker W. Spinal cord injury. In: McLaurin R, Schut L, Venes J et al (eds) *Pediatric Neuro surgery*, 2nd edn. Philadelphia: Saunders, 1989.
23. Lemley K, Bauer P. Pediatric Spinal Cord Injury: Recognition of Injury and Initial Resuscitation, in Hospital Management, and Coordination of Care. *J Pediatr Intensive Care*. 2015;4(1):27-34.
24. Felsberg GJ, Tien RD, Osumi AK, Cardenas CA. Utility of MR imaging in pediatric spinal cord injury. *Pediatr Radiol* 1995;25:131-135.
25. Keiper MD, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. MRI in assessment of the supportive soft tissues of the cervical spine in acute trauma in children. *Neuroradiology* 1998;40:359-363.
26. Huisman TA, Wagner MW, Bosemani T, Tekes A, Poretti A: Pediatric spinal trauma. *J Neuroimaging* 2015;25(3):337-353.
27. Katar S, Ozturk PA, Ozel M, Cevik S, Evran S, Baran O, Akkaya E, Asena M, Cetin A: Pediatric spinal traumas. *Pediatr Neurosurg* 2020;55(2):86-91.
28. Tortori-Donati, P., Rossi, A., Calderone, M., Carollo, C. Spinal Trauma. In: *Pediatric Neuroradiology*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005.
29. Deliganis AV, Baxter AB, Hanson JA, et al. Radiologic spectrum of craniocervical distraction injuries. *Radiographics* 2000; 20:S237- S250.
30. Angel CA, Ehlers RA. Images in clinical medicine. Atlanto- occipital dislocation in a small child after air-bag deployment. *N Engl J Med* 2001; 345:1256.
31. Sun PP, Poffenbarger GJ, Durham S, Zimmerman RA. Spectrum of occipitoatlantoaxial injury in young children. *J Neurosurg Spine* 2000;93:28-39.
32. Werne S. Studies in spontaneous atlas dislocation. *Acta Orthop Scand Suppl* 1957; 23:12-83.
33. Costello MW. Images in emergency medicine. Traumatic atlanto-occipital dislocation. *Ann Emerg Med* 2004;44:277, 285.
34. Labbe JL, Leclair O, Duparc B. Traumatic atlanto-occipital dislocation with survival in children. *J Pediatr Orthop B* 2001;10:319-327.
35. Magnan P, Evans DC, Vezina JL. Interactive spine trauma tutorial, 2004. Available online at <http://sprojects.mmi.mcgill.ca/spinetrauma/index.htm>
36. Judd DB, Liem LK, Petermann G. Pediatric atlas fracture: a case of fracture through a synchondrosis and review of the literature. *Neurosurgery* 2000;46:991-994.
37. (Suss RA, Zimmerman RD, Leeds NE. Pseudospread of the atlas: false sign of Jefferson fracture in young children. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:1079-1082.
38. Mazur JM, Loveless EA, Cummings RJ. Combined odontoid and jefferson fracture in a child: a case report. *Spine* 2002;27:E197-E199.
39. Connolly B, Emery D, Armstrong D. The odontoid synchondrotic slip: an injury unique to young children. *Pediatr Radiol* 1995; 25:S129-S133.
40. Anderson LD, D'Alonzo RT. Fractures of the odontoid process of the axis. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56:1663-1674
41. Kleinman PK, Shelton YA. Hangman's fracture in an abused infant: imaging features. *Pediatr Radiol* 1997;27:776-777.
42. (Swischuk LE. Anterior displacement of C2 in children: physiologic or pathologic. *Radiology* 1977;122:759-763.
43. (Floman Y, Kaplan L, Elidan J, Umansky F. Transverse ligament rupture and atlanto-axial subluxation in children. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:640-643.
44. Muniz AE, Belfer RA. Atlantoaxial rotary subluxation in children. *Pediatr Emerg Care* 1999;15:25-29.
45. (Kim KS, Chen HH, Russell EJ, Rogers LF. Flexion teardrop fracture of the cervical spine: radiographic characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:319-326.
46. Carreon L, Glassman SD, Campbell MJ: Pediatric spine fractures: A review of 137 hospital admissions. *J Spinal Disord Tech* 2004;17:477-482.
47. Dogan S, Safavi-Abbasi S, Theodore N, et al. Thoracolumbar and sacral spinal injuries in children and adolescents: A review of 89 cases. *J Neurosurg* 2007;106 Suppl 6:426-433.
48. Vaccaro AR, Lehman RA Jr, Hurlbert RJ, et al. A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status. *Spine* 2005;30(20):2325-33.

49. Sellin JN, Steele WJ, Simpson L, et al. Multicenter retrospective evaluation of the validity of the Thoracolumbar Injury Classification and Severity Score system in children. *J Neurosurg Pediatr* 2016;18(2):164-70.
50. Akman YE. Çocuklarda Omurga Kırıkları ve Tedavisi. *TOTBİD Dergisi* 2019;18:406-416.
51. Pang D. Spinal Cord Injury without Radiographic Abnormality in Children, 2 Decades Later. *Neurosurgery*. 2004;55:1325-1342.
52. Dickman CA, Zabramski JM, Hadley MN, Rekate HL, Sonntag V.K. Pediatric Spinal Cord Injury without Radiographic Abnormalities: Report of 26 Cases and Review of the Literature. *J. Spinal Disord.* 1991;4:296-305.
53. Spinal injury: Assessment and initial management. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline 2014;41:1-24.

BÖLÜM 17

TRAVMATİK BEYİN HASARINDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Büşra BIYIKLIOĞLU¹

Şükriye YILMAZ²

Deniz YÜKSEL³



GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH) tüm dünyada sık görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹ Dünyada her yıl 3 milyon çocuk TBH'dan etkilenir.¹ TBH bir yaşından büyük çocuklarda ölüm ve sakatlıkların en önemli nedenidir.² TBH fiziksel sonuçların yanı sıra kısa ve uzun dönemde öğrenme, hafıza ve yürütücü fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir.³ TBH kraniyuma bir nesnenin çarpması, yabancı cisim girmesi, patlama veya infilak olayından kaynaklanan etkilere maruz kalma gibi dışarıdan bir güç olması; veya doğrudan bir güç olmaksızın ani bir hızlanma/yavaşlama hareketinin olması nedeniyle bilinç düzeyi, hafıza, denge, düşünme, konuşma, duyu, kas tonusu gibi fonksiyonlarda bozulma olması; veya nöro-radyolojik olarak ya da laboratuvar yöntemleri ile beyin hasarının kanıtlanması olarak tanımlanır.⁴

EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağında TBH'nın insidansı her 100.000 çocukta 47-280 aralığında rapor edilmiştir.¹ Epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla bimodal yaş da-

ğılımı gösterilmiş olup TBH en sık iki yaşından küçük çocuklarda ve adolesan dönemde görülmektedir.¹ Düşme 12 yaş altındaki çocuklarda en sık yaralanma nedenidir.⁵ Adolesanlarda ise saldırı olayları, spor kazaları ve motorlu araç kazaları daha sık görülür.⁵ Travma nedenleri arasında TBH ilişkili ölümler en sık motorlu taşıt kazalarında görülmektedir.² Günümüzde bisiklet kazaları, yürürken veya bisiklet üzerindeyken araba çarpması şeklindeki kazalar artış göstermektedir.⁶ 1 yaş altı çocuklarda (ortalama 2-4 ay) çocuk istismarı önemli bir TBH nedeni olup bu nedenle yıllık her 100.000 çocukta 30'unun hastanede yatırılarak takip edildiği bilinmektedir.^{7,8} Çocuk istismarı ilişkili beyin yaralanmalarında kafatası kırıkları, subdural kanama, diffüz aksonal hasar (DAH) ve hipoksik iskemik hasar görülebilir.⁹

Çocuklarda kafa travmalarının %3-7'sini ağır, %80'den fazlasını hafif travmatik beyin yaralanması oluşturur.¹ Glasgow Koma Skalası (GKS) hastanın bilinç durumunu objektif bir şekilde tanımlamak için kullanılır. GKS 13-15 arası olan hastalar hafif, 9-12 arasında olanlar orta ve 9'un altında olanlar ağır TBH olarak sınıflandırılır.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği, busrahtf@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7490-8439

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Eğitim Kliniği, dryavuzer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5777-6147

³ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği, drdeniz_yuksel@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0001-8990-023X

(*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) sekansı rutin incelemede çok faydalı görülmesi de travma sonrası ekstraaksiyel ve subdural kanamaları göstermede oldukça başarılıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler beyin parankiminde sitotoksik ve vazojenik ödem ayırımında kullanılmaktadır. SWI incelemede ise DAH ile ilişkilendirilebilen küçük kanama odakları BT incelemelere göre daha yüksek duyarlılıkla tespit edilebilmektedir.¹⁹ Kraniyal MR spektroskopisi ve DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) travma sonrası rutin MRG protokollerinde yer almamakla birlikte nöron kaybı ve ilişkili metabolit değerlerinin saptanması, intrakraniyal yolların olası hasarının tespiti açısından zaman zaman incelemeye dahil edilmektedir.

Çocuk istismarı ilişkili TBH'da MRG önemli radyolojik ipuçları vermektedir ve şüphelenilen vakalarda gerekirse ilk yapılan inceleme olmalıdır.

SONUÇ

Travma sonrası çocuk hastaların incelenmesinde doğru nörogörüntüleme yönteminin seçilmesi ve radyoloji verilerin klinik bulgular ile bir bütün halinde değerlendirilmesi önemlidir. Hasta yönetimi travmanın yüksek mortalite ve morbidite oranları göz önünde bulundurularak multidisipliner şekilde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dewan MC, Mummaedy N, Wellons JC, Bonfield CM. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review. *World Neurosurg.* 2016; 91:497-509.e1.
2. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths. 2002-2006. Atlanta; 2010.
3. Goh MSL, Looi DSH, Goh JL, et al. The Impact of Traumatic Brain Injury on Neurocognitive Outcomes in Children: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92(8):847-53.
4. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(11):1637-40.
5. Quayle KS, Powell EC, Mahajan P, et al. Epidemiology of blunt head trauma in children in U.S. emergency departments. *N Engl J Med.* 2014; 371(20):1945-7.
6. Agran PF, Winn D, Anderson C, Trent R, Walton-Haynes L. Rates of Pediatric and Adolescent Injuries by Year of Age. *Pediatrics.* 2001;108(3): e45-e45.
7. Pinto PS, Poretti A, Meoded A, Tekes A, Huisman TAGM. The Unique Features of Traumatic Brain Injury in Children. Review of the Characteristics of the Pediatric Skull and Brain, Mechanisms of Trauma, Patterns of Injury, Complications and Their Imaging Findings-Part 1. *Journal of Neuroimaging.* 2012; 22(2): e1-17.
8. Keenan HT, Runyan DK, Marshall SW, Nocera MA, Merten DF. A Population-Based Study of Inflicted Traumatic Brain Injury in Young Children. *JAMA.* 2003; 290(5):621.
9. Branson HM, Martinez-Rios C. Conventional MR Imaging in Trauma Management in Pediatrics. *Neuroimaging Clin N Am.* 2023; 33(2):251-60.
10. Bernardi B, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Neuroradiologic evaluation of pediatric craniocerebral trauma. *Top Magn Reson Imaging.* 1993; 5(3):161-73.
11. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017; 57(2):82-93.
12. Fong AK, Allen MD, Waltzman D, et al. Neuroimaging in Pediatric Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Relating the Current 2018 Centers for Disease Control Guideline and the Potential of Advanced Neuroimaging Modalities for Research and Clinical Biomarker Development. *J Neurotrauma.* 2021; 38(1):44-52.
13. Rupprecht H, Mechlin A, Ditterich D, Carbon R, Bär K. Prognostic risk factors in children and adolescents with craniocerebral injuries with multiple trauma. *Kongress Dtsch Ges Chir Kongr.* 2002; 119:683-8.
14. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al. The Use of Computed Tomography in Pediatrics and the Associated Radiation Exposure and Estimated Cancer Risk. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(8):700.
15. Nigrovic LE, Kuppermann N. Children With Minor Blunt Head Trauma Presenting to the Emergency Department. *Pediatrics.* 2019;144(6): e20191495.
16. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *The Lancet.* 2009; 374(9696):1160-70.
17. Lumba-Brown A, Yeates KO, Sarmiento K, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline on the Diagnosis and Management of Mild Traumatic Brain Injury Among Children. *JAMA Pediatr.* 2018;172(11):e182853.
18. Ferrazzano PA, Rosario BL, Wisniewski SR, et al. Use of magnetic resonance imaging in severe pediatric traumatic brain injury: assessment of current practice. *J Neurosurg Pediatr.* 2019; 23(4):471-9.
19. Lee H, Wintermark M, Gean AD, Ghajar J, Manley GT, Mukherjee P. Focal Lesions in Acute Mild Traumatic Brain Injury and Neurocognitive Outcome: CT versus 3T MRI. *J Neurotrauma.* 2008; 25(9):1049-56.

| BÖLÜM 18

ÇOCUK İSTİSMARINDA NÖROGÖRÜNTÜLEME

Duran TAVUT¹
Zehra Filiz KARAMAN²



| GİRİŞ

Çocuk istismarı kavramı, pediatrik radyolog John Caffey ve tanısıl görüntüleme alanındaki diğer birçok uzmanın çalışmalarına dayanmaktadır.¹⁻⁵

Kaza dışı travma (KDT), bir çocuğun bakıcı veya ebeveynleri tarafından yaralanmasına yol açan kötü muamele olarak tanımlanabilir. Küçük yaş grubu çocuklar, KDT açısından daha büyük risk altındadır. KDT tanısında radyolojik incelemelerle desteklenen kapsamlı bir öykü ve klinik muayene elzemdir. Teşhis edilememesi durumunda, özellikle yürüyemeyen ve konuşamayan çocuklarda önemli bir morbidite riski bulunmaktadır.⁶ KDT vakaların %40'ı kadarında belirgin dış yaralanma görülmez.⁷

Fiziksel istismar şüphesi olan çocuklarda özellikle 2 yaşından küçük ise kemik survey yapılmalıdır.⁸ Bebeklerde ve küçük çocuklarda fiziksel istismar şüphesinin değerlendirilmesinde yüksek kaliteli iskelet incelemesi çok önemli olmasına rağmen, acil servis ortamında bu inceleme yapılamayabilir. Bu nedenle istismar şüphesi olan çocuğun hastaneye yatırılması tanı için önemlidir. Bazı durumlarda uygun bir iskelet incelemesi

yapılana kadar çocuğun güvenli bir yere yerleştirilmesi tavsiye edilebilir. Yaşam destek ünitesine bağlı ağır yaralı bir çocukta iskelet incelemesi yapmak zor olabilir.^{1,9}

Çocuklarda KDT ayırıcı tanısında, doğum travması, benign subaraknoid mesafe genişlemesi, glutarik asidüri tip 1, kanama diyatezleri ve osteogenezis imperfekta yer alır.⁷

| KAZA DIŞI Kafa TRAVMASI

Kaza dışı kafa travması, 1 yaşından küçük çocuklarda ölüme yol açan kaza dışı yaralanmaların en yaygın olanıdır. İstismara bağlı kafa yaralanması sabit bir nesneyle çarpışma, kafatasına doğrudan travma, akselerasyon ve deselerasyona bağlı yaralanmayı içerir. Bebeklerin başı vücudun geri kalanına göre görece olarak ağırdır ve boyun kasları güçsüzdür. Bu nedenle ileri- geri sallanmaya bağlı travmatik beyin hasarı açısından özellikle risk altındadırlar.¹⁰ Çok küçük çocukların koruyucu refleksleri zayıftır. Bu özelliklerin birleşimi, pediatrik beyni ve kranioservikal bileşkeyi yetişkinlere kıyasla daha savunmasız hale getirir.¹¹

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Radyoloji AD., durantavut@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1726-6190

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., dr.fkaraman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4552-8098

Köprü Ven Trombozu (Lolipop /Tadpole İşareti): Köprü venler, yüzeysel kortikal damarları üst sagittal sinüsle bağlayan kısa, kıvrımlı olmayan, dikey seyirli damarlardır. Köprü damarlarının sayısı ve boyutu değişken olmakla birlikte sayıları yaklaşık 15-20 tanedir. Subaraknoid ve subdural boşluktaki seyirleri nedeniyle, yırtılmaları durumunda subaraknoid veya subdural kanama oluşur. Özellikle subdural kısım yırtılmaya meyillidir. Ani hızlanma/yavaşlama ve kraniyumun dönme hareketiyle yırtılabilirler. Köprü venlerinin yaralanmasından birkaç saat içinde, yaralı venlerin içinde veya çevresinde tromboz gelişir. Parasagittal bölgelerde tübüler şekilli ekstraaksiyel kan pıhtıları akut köprü ven trombozunu düşündürür. Lolipop/tadpole işareti, üstte lokal hiperattenuasyonla aniden sonlanan köprü damarlarını tanımlamak için türetilmiş bir terimdir. Bulgular BT’de izlenebilir (**Resim 3**). Bununla birlikte en iyi şekilde gradyan eko (GRE) veya SWI’da izlenir. Tadpole işaretinin, KDT için patognomonik olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak varlığı kaza dışı travmayı destekler.¹⁵



Resim 3. 4 aylık hasta. BT’de bifrontalde köprü ven hasarını düşündürür hiperdens tadpole işareti (oklar)

Kalvaryal Fraktürler: Kalvaryum kırığı olan çocuklarda istismara uğrama olasılığının %30 olduğu tahmin edilmektedir. Lineer parietal kafatası kırıkları hem KDT hem de kazaya bağlı travmada görülen en yaygın kafatası kırığı türüdür.

Birçok çalışma KDT’ye özgü sayılabilecek kırık türlerini belirlemeye çalışmış olmakla birlikte hiçbir kırık türünün istismar için tanısal olmadığı tespit edilmiştir.^{15,17}

Spinal Yaralanmalar: KDT şüphesi olan olgularda spinal MRG inceleme eğilimi son yıllarda artmıştır. Spinal yaralanmalar KDT olgularında azımsanmayacak oranda olup KDT’nin destekleyici kanıtı olarak kabul edilmektedir.¹⁵

Retroklival Hematom: Retroklival hematomun varlığı, kraniyoservikal bileşke hasarının bir belirteci olabilir.^{15,18}

KAYNAKLAR

1. Section on Radiology. (2009). Diagnostic imaging of child abuse. *Pediatrics*, 123(5), 1430-1435.
2. Reece RM, Ludwig S, eds. *Child Abuse: Medical Diagnosis and Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2001.
3. Kleinman PK. *Diagnostic Imaging of Child Abuse*. St Louis, MO: Mosby; 1998.
4. Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO. *Caffey’s Pediatric Diagnostic Imaging*. Philadelphia, PA: Mosby; 2004.
5. Caffey J. Multiple fractures in the long bones of infants suffering from chronic subdural hematoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1946;56(2):163-173.
6. Nguyen, A., & Hart, R. (2018). Imaging of non-accidental injury; what is clinical best practice?. *Journal of medical radiation sciences*, 65(2), 123-130.
7. Sidpra, J., Chhabda, S., Oates, A. J., Bhatia, A., Blaser, S. I., & Mankad, K. (2021). Abusive head trauma: Neuroimaging mimics and diagnostic complexities. *Pediatric radiology*, 51(6), 947-965.
8. Belfer RA, Klein BL, Orr L. Use of the skeletal survey in the evaluation of child maltreatment. *Am J Emerg Med*. 2001;19(2):122-124.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Hospital Care and Committee on Child Abuse and Neglect. Medical necessity for the hospitalization of the abused and neglected child. *Pediatrics*. 1998;101(4 pt 1):715-716.
10. Pfeifer, C. M., Hammer, M. R., Mangona, K. L., & Booth, T. N. (2017). Non-accidental trauma: the role of radiology. *Emergency radiology*, 24, 207-213.
11. Orman, G., Kralik, S. F., Meoded, A., Desai, N., Risen, S., & Huisman, T. A. (2020). MRI findings in pediatric abusive head trauma: a review. *Journal of Neuroimaging*, 30(1), 15-27.
12. Zuccoli G, Panigrahy A, Haldipur A, et al. Susceptibility weighted imaging depicts retinal hemorrhages in abusive head trauma. *Neuroradiology* 2013;55:889-93.
13. Squier W. The “Shaken Baby” syndrome: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2011;122:519-42.

14. Khan NR, Fraser BD, Nguyen V, et al. Pediatric abusive head trauma and stroke. *J Neurosurg Pediatr* 2017;20(2):183–190.
15. Gunda, D., Cornwell, B. O., Dahmouh, H. M., Jazbeh, S., & Alleman, A. M. (2019). Pediatric central nervous system imaging of nonaccidental trauma: beyond subdural hematomas. *Radiographics*, 39(1), 213-228.
16. Pinto PS, Meoded A, Poretti A, et al. The unique features of traumatic brain injury in children. review of the characteristics of the pediatric skull and brain, mechanisms of trauma, patterns of injury, complications, and their imaging findings–part 2. *J Neuroimaging* 2012;22:e18-e41.
17. Kemp AM, Dunstan F, Harrison S, et al. Patterns of skeletal fractures in child abuse: systematic review. *BMJ* 2008;337(7674):a1518.
18. Choudhary AK, Bradford RK, Dias MS, Moore GJ, Boal DK. Spinal subdural hemorrhage in abusive head trauma:a retrospective study. *Radiology* 2012;262(1):216–223.

BÖLÜM 19

TRAVMATİK PERİFERİK SİNİR YARALANMASINDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI VE ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Arzu YILMAZ¹

Olca TOSUN²

Akın ÜZÜMCÜGİL³



GİRİŞ

Travmatik periferik yaralanmaları ; hastanın fiziksel, psikososyal, zihinsel ve finansal refahı üzerinde yaygın zararlı etkileri olan, yaşamı değiştiren yıkıcı olaylardır. Bu hastaların başarılı yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. En sık görülen periferik sinir yaralanması brakial pleksus yaralanması olduğu için; bu derlemede tanındaki temel bileşenler, hasarın tipi ile kapsamının belirlenmesi ve brakial pleksus yaralanması olan hastaların nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik özelliklerinin değerlendirmenin özetlenmesi amaçlanmaktadır.

Hikaye ve Fizik Muayene

İlk hasta değerlendirmesi ayrıntılı bir öykü, kapsamlı fizik muayene ve radyolojik görüntüleme ve elektrodiagnostik çalışmaların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesini içerir. Yaralanmadan itibaren geçen süreyi içeren hasta geçmişi, yaralanmanın daha iyi bir resmini sağlar.

Brakial pleksus doğum yaralanması (BPBI), başın omuzdan uzağa doğru yer değiştirmesi sırasında bebeğin doğum kanalından tepe noktası

geçiş sırasında brakial pleksusun kapalı traksiyon yaralanmasından kaynaklanır.

Üst ekstremitate fonksiyonunun spontan iyileşmesi sıklıkla gözlenmesine rağmen, bebeklerin %10 ila %30'unda yeterli bir zaman çizelgesi içinde tamamlanmamış nörolojik iyileşme olur ve bu nedenle mikrocerrahi sinir rekonstrüksiyonu için zamana duyarlı bir pencereye sahiptir.^{1,2}

2019 yılında, uzman brakial pleksus klinisyenleri, bilim insanları ve rehabilitasyon terapistlerinden oluşan uluslararası bir konsorsiyum, “brakial pleksus doğum yaralanması” teriminin benimsenmesi konusunda fikir birliğine vardı.

Değişken derecelerde nöropraksi ve aksonotmezis ile sonuçlanan yaralanmalar potansiyel olarak kendiliğinden iyileşebilirken, nöromaların sürekliliği, sinir kökü yırtılması veya sinir kökü avülsiyonu ile sonuçlanan aksonotmetik veya nörometik yaralanmalar iyileşemeyecektir.³

Brakial pleksus hasarlarının sınıflamak için bir çok çalışma skala, sınıflama metodu kullanılmış, önerilmiştir. Ancak 2016 yılında merkezler arasında daha tekdüze bir dil oluşturmak amacıyla Uluslararası Pleksus Sonuç Çalışma Grubu

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, arzuotken@yahoo.mail. com, ORCID iD: 0000-0003-2550-9324

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Nörofizyoloji, dr.olcaytm@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5318-112X

³ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Ortopedi ve Travmatoloji AD, akinu@hacettepe.edu.t, ORCID iD: 0000-0002-9992-9172

KAYNAKLAR

1. Borschel GH, Clarke HM. Obstetrical brachial plexus palsy. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:144e–155e.
2. Hardy AE. Birth injuries of the brachial plexus: incidence and prognosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1981;63:98–101.
3. Plexus Nexus. A consortium of brachial plexus experts. Available at: <https://www.plexusnexus.org/>. Accessed May 28, 2020.
4. ClinicalTrials.gov. Non-anesthetized plexus technique for infant (BPBP) MRI evaluation (NAPTIME). Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine; 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03560999>. Accessed August 16, 2020.
5. Gallagher TA, Simon NG, Kliot M. Diffusion tensor imaging to visualize axons in the setting of nerve injury and recovery. *Neurosurg Focus* 2015;39:E10.
6. Wade RG, Tanner SE, Teh I, et al. Diffusion tensor imaging for diagnosing root avulsions in traumatic adult brachial plexus injuries: a proof-of-concept study. *Frontiers Surg*. 2020;7:19.
7. Soldado F, Fontecha CG, Marotta M, et al. The role of muscle imbalance in the pathogenesis of shoulder contracture after neonatal brachial plexus palsy: a study in a rat model. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014;23:1003–1009.
8. van der Sluijs JA, van Ouwerkerk WJ, de Gast A, Wuisman PI, Nollet F, Manoliu RA. Deformities of the shoulder in infants younger than 12 months with an obstetric lesion of the brachial plexus. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83:551–555.
9. Nikolaou S, Cramer AA, Hu L, Goh Q, Millay DP, Cornwall R. Proteasome inhibition preserves longitudinal growth of denervated muscle and prevents neonatal neuromuscular contractures. *JCI Insight* 2019;4:e128454.
10. Amrami KK, Port JD. Imaging the brachial plexus. *Hand Clin* 2005;21(1):25–37.
11. Caporriano FA, Moreira L, Moraes VY, et al. Brachial plexus injuries: diagnosis performance and reliability of everyday tools. *Hand Surg* 2014;19(1): 7–11.
12. Brachial Plexus Nerve Injuries and Disorders MR Imaging—Ultrasound Correlation Sirisha Koneru, MBBS, DOa, Vinh T. Nguyen, MDb, Jacques H. Hacquebord, MDc, Ronald S. Adler, MD, PhDa,*
13. Griffith JF. Ultrasound of the Brachial Plexus. *Semin Musculoskel Radiol* 2018;22(3):323–33.
14. Brown JM, Yablon CM, Morag Y, et al. US of the peripheral nerves of the upper extremity: a landmark approach. *Radiographics* 2016;36(2):452–63.
15. Yablon CM, Hammer MR, Morag Y, et al. US of the peripheral nerves of the lower extremity: a landmark approach. *Radiographics* 2016;36(2):464–78.
16. Mikityansky I, Zager EL, Yousem DM, et al. MR Imaging of the brachial plexus. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2012;20(4):791–826
17. Chauhan SP, Blackwell SB, Ananth CV. Neonatal brachial plexus palsy: incidence, prevalence, and temporal trends. *Semin Perinatol* 2014;38(4):210–8.
18. Mollberg M, Hagberg H, Bager B, et al. High birthweight and shoulder dystocia: the strongest risk factors for obstetrical brachial plexus palsy in a Swedish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(7):654–9.
19. Chen AM, Hall WH, Li J, et al. Brachial plexus associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):165–9.
20. Bruzzi JF, Komaki R, Walsh GL, et al. Imaging of non-small cell lung cancer of the superior sulcus: part 2: initial staging and assessment of resectability and therapeutic response. *Radiographics* 2008; 28(2):561–72
21. Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2010;115(24): 5005–11.
22. Bowen BC, Pattany PM, Saraf-Lavi E, et al. The brachial plexus: normal anatomy, pathology, and MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14(1): 59–viii.
23. Chhabra A. MR neurography. *Neuroimaging Clin N Am* 2014;24(1):xvii.
24. Martí 'n Noguero T, Barousse R, Go 'mez Cabrera M, et al. Functional MR neurography in evaluation of peripheral nerve trauma and postsurgical assessment. *Radiographics* 2019;39(2):427–46.
25. Sanders RJ. Anatomy of the Thoracic Outlet and Related Structures. *Thoracic Outlet Syndrome* 2021;17:24
26. Nwawka OK. Ultrasound imaging of the brachial plexus and nerves about the neck. *Ultrasound Q* 2019;35(2):110–9
27. Leonhard V, Smith R, Caldwell G, et al. Anatomical variations in the brachial plexus roots: implications for diagnosis of neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann Anat* 2016;206:21–6.
28. Raptis CA, Sridhar S, Thompson RW, et al. Imaging of the patient with thoracic outlet syndrome. *Radiographics* 2016;36(4):984–1000.
29. Lapegue F, Faruch-Bilfeld M, Demondion X, et al. Ultrasonography of the brachial plexus, normal appearance and practical applications. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(3):259–75.
30. Ertekin C. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. Vol. 1. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri; 2006. 73–109 p.
31. SUNDERLAND S. A CLASSIFICATION OF PERIPHERAL NERVE INJURIES PRODUCING LOSS OF FUNCTION. *Brain*. 1951;74(4):491–516.
32. Seddon HJ. A Classification of Nerve Injuries. *BMJ*. 1942 Aug 29;2(4260):237–9.
33. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical Neurophysiology*. 2008 Sep;119(9):1951–65.
34. Resim 1: Karazincir S. Brakial pleksopatide klinik, EMG ve MR nörografi bulgularının değerlendirilmesi. *MKÜ Tıp dergisi*. 2022;13(47):243–247
35. Resim 2: https://www.fizyoplatform.com/konu-pleksus-brachialis_anatomisi.html#google_vignette 30/06/2024
36. Resim 3: https://www.fizyoplatform.com/konu-pleksus-brachialis_anatomisi.html#google_vignette 30/06/2024

BÖLÜM 20

ENSEFALOPATİ VE KOMADA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Fadime GÜVEN¹
Emre ÖZİL²



GİRİŞ

Ensefalopati, bilinç, davranış ve/veya bilişte bir değişikliklerle karakterize klinik bir durumdur. Uyuşukluk ve uyuşuklukla veya tersine artan bir ajitasyon ve konfüzyon durumuyla ortaya çıkabilir. Primer nörolojik bozukluklardan sistemik bozukluklara kadar uzanan çok sayıda altta yatan durumdan kaynaklanabilen yaygın beyin işlev bozukluğundan kaynaklanır.¹

Ensefalit, genellikle ateşle, serebrospinal inflamasyon kanıtıyla (pleositoz ve yükselmiş protein seviyeleri) ve/veya ensefalitin nörogörüntüleme bulgularıyla ilişkili olan beyin iltihabını ifade eder.

Özellikle ensefalit, 24 saatten uzun süren ensefalopati vakalarının önemli bir oranını oluşturur ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Dünya çapında ensefalit insidansı yılda 100.000 çocukta 3,3 ila 10,7 arasında değişmektedir. Altta yatan nedene yönelik doğru bir tanıya ulaşmak kritik öneme sahiptir çünkü birçok neden geri döndürülebilir ve erken spesifik tedavi daha iyi bir prognoz sağlar (Resim 1).²

Perinatal dönemde fetüs veya yenidoğan benninin hipoksi ve iskemi ile zedelenmesi sonucu

ortaya çıkan ensefalopati hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olarak adlandırılır. HİE, yeni doğanların en önemli nörolojik morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

Erken dönem HİE lezyonlarını göstermede BT, kranial ultrasonografiye göre üstünlüğü olmadığından ve radyasyon riskinden dolayı önerilmemektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akut ve geç dönem HİE lezyonlarını görüntülemek için önerilen bir tekniktir. Hipoksik bir olaydan sonra bazal ganglionlarda ortaya çıkan küçük lezyonları çok iyi gösterebildiği (Resim 2), geç dönemde ise serebral atrofi, kortikal atrofi, multistik ensefalomalazi, periventriküler lökomalazi (PVL), ventrikülomegali, miyelinizasyon gerilikleri gibi lezyonları tanımlamada oldukça faydalı bilgiler vermektedir (Resim 3, Resim 4, Resim 5).

Akut ensefalopatiden şüphelenildiğinde, bilgisayarlı tomografi (BT) genellikle yapılan ilk testtir. Akut ensefalopati, aşağıda tanımlanan bulguları içermesi durumunda kranial BT ile anormallikler tanımlanabilir. (1) tüm beyni veya muhtemelen tüm serebral korteksi kapsayan düşük dansiteli bölgeler, (2) serebral korteks ile lim-

¹ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., fadimefil@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-9598-8458

² Arş. Gör. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., emre_ozil25@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0007-0982-4136

Tablo 2. Koma skoru değerlendirmede FOUR skoru ve GKS'nin rolü ⁹

FOUR Skoru	Glasgow Koma Skoru
Göz tepkisi: 0. Gözler, ağırlı bir uyarı ile açılmamaktadır. 1. Gözler kapalıdır ve ağırlı bir uyarı ile açılmaktadır. 2. Gözler kapalı olup, yüksek sesle uyarıldığında açılır. 3. Gözler açık ancak takip etme yoktur. 4. Gözler ya açık ya da açılır, komutla izleme veya göz kırpmaya gerçekleşir.	Göz cevabı 4- Spontan 3- Sözlü komutla 2- Ağırlı uyarılarla 1- Açmıyor
Motor yanıtlar: 0. Ağırlı uyarıya tepki yok ya da jeneralize myoklonik hareketler görülür. 1. Ağrıya karşı ekstansiyon tepkisi verir. 2. Ağrı durumunda fleksiyon tepkisi gösterir. 3. Ağrının yerini belirler. 4. Komut doğrultusunda gerçekleştirilen el hareketleri.	Motor cevap 6- Komutlara uyuyor 5- Ağrıyı lokalize ediyor 4- Ağrıdan kaçıyor 3- Ağrı ile fleksiyon 2- Ağrı ile ekstansiyon 1- Motor yanıt yok
Beyin sapı refleksleri değerlendirmesi şu şekildedir: 0. Pupilla, kornea ve öksürük refleksi yok. 1. Hem pupilla hem de kornea refleksleri yok 2. Pupilla veya kornea refleksi bulunmamakta 3. Bir pupilla geniş ve fıkse 4. Pupilla ve kornea refleksi mevcut	Sözel cevap 5- Oryante 4- Konfüze 3- Uygunsuz cevap 2- Anlamsız ses 1- Sözel yanıt yok
Solunum değerlendirilmesi 0. Ventilator hızında solunum ya da apne durumu mevcut. 1. Ventilator hızından daha yüksek bir solunum hızı var 2. Entübe değil, düzensiz bir solunum söz konusu 3. Entübe değil, Cheyne-Stokes tipi solunum gözlemleniyor 4. Entübe değil, normal bir solunum ritmi mevcut	

KAYNAKLAR

- Lim YXJ, Kwek SY, How CH, Chan WSD. A clinical approach to encephalopathy in children. *Singapore Med J*. 2020 Dec;61(12):626-632. doi: 10.11622/smedj.2020176. PMID: 33415341; PMCID: PMC7930293.
- Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, ve diğerleri. Akut çocukluk çağı ensefalitinin epidemiyolojisi. *Aichi Eyaleti, Japonya, 1984-90. Beyin Dev*. 1993;15:192-7. doi: 10.1016/0387-7604(93)90064-f.
- Mizuguchi M., Ichiyama T., Imataka G., Okumura A., Goto T., Sakuma H., Takanashi JI, Murayama K., Yamagata T., Yamanouchi H., ve diğerleri. Çocukluk çağında akut ensefalopatinin tanı ve tedavisine yönelik kılavuzlar. *Beyin Geliştirme*. 2021;43:2-31. doi: 10.1016/j.bra-indev.2020.08.001.
- Pöyhönen HM, Nyman MJ, Peltola VT, Löyttyneemi ES, Lähdesmäki TT. Neuroimaging and neurological outcome of children with acute encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2022; 64: 1262-1269. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15261>
- Acute Pediatric Encephalitis Neuroimaging: Single-Institution Series as Part of the California Encephalitis Project Bykowski, Julie et al. *Pediatric Neurology*, Volume 52, Issue 6, 606 - 614
- Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estreano A, Formisano R, Laureys S, Naccache L, Ozturk S, Rohaut B, Sitt JD, Stender J, Tiainen M, Rossetti AO, Gosseries O, Chatelle C; EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020 May;27(5):741-756. doi: 10.1111/ene.14151. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32090418.
- Boerwinkle VL, Torrisi SJ, Foldes ST, Marku I, Ranjan M, Wilfong AA, Adelson PD. Resting-state fMRI in disorders of consciousness to facilitate early therapeutic intervention. *Neurol Clin Pract*. 2019 Aug;9(4):e33-e35. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000596. PMID: 31583195; PMCID: PMC6745745.
- Haupt WF, Hansen HC, Janzen RW, Firsching R, Galldiks N. Coma and cerebral imaging. Springerplus. 2015 Apr 16;4:180. doi: 10.1186/s40064-015-0869-y. PMID: 25984436; PMCID: PMC4424227.
- <https://www.researchgate.net/publication/276125000> Yoğun Bakım Ünitelerinde Nörolojik Durumun Değerlendirilmesinde Kullanılan GKS ve FOUR Skorlarının Karşılaştırılması.

BÖLÜM 21

KİBAS VE PSÖDOTÜMÖR SEREBRİDE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Ayten GÜLEÇ¹
Zehra Filiz KARAMAN²
Mehmet CANPOLAT³



KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞ SENDROMU (KİBAS)

Yüksek intrakraniyal basınç (İKB), beyin fonksiyonunu olumsuz etkileyen bir klinik durumdur. Pediatrik lomber ponksiyon sırasında normal beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı 12-28 cmH₂O'dur. ^{1,2} İKB' nin beş dakikadan uzun süre 27 cmH₂O'nun üzerinde olması tedavi için eşik olarak kabul edilir. ^{1,3}

İntrakraniyal boşluk, beyin, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kanı içeren kapalı bir sistemdir. Monro-Kellie doktrini, bu bileşenlerin hacimlerinin toplamının sabit kalması gerektiğini ileri sürer; bu nedenle, bileşenlerden birinde artış olduğunda, normal İKB'yi korumak için bileşenlerden bir veya ikisinde azalma meydana gelir. Bu denge bozulduğunda, KİBAS gelişir. KİBAS beyin perfüzyonunun azalmasına, iskemiye ve beyin dokusunun potansiyel herniasyonuna neden olabilir. ⁴

Bu durum, travmatik beyin hasarı, hidrocefali, beyin tümörleri, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, konjenital anomaliler, hipertansif ensefalopati, hepatik ensefalopati, iskemik inme, bozulmuş merkezi sinir sistemi venöz çıkışı ve idi-

yopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri) dahil olmak üzere çeşitli etiyolojilerden kaynaklanabilir. KİBASlı çocukların başarılı bir şekilde yönetimi, hem kafa içi basıncı azaltmayı hem de altta yatan nedeni tedavi etmeyi amaçlar. KİBAS'ın erken tanınması, nörolojik sekelleri ve ölümü önleyebilir. Çocuklarda KİBAS'ın bulguları, çocuğun yaşına ve altta yatan nedene bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Yaygın semptomları şunlardır:

- » Sürekli olan, sabahları artan ve pozisyon değişiklikleriyle belirginleşen baş ağrısı
- » Bulantı ve Kusma
- » Bilinç değişiklikleri
- » Bulanık görme veya çift görme
- » Nöbetler
- » Cushing Triadı (hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunumla giden, ciddi KİBAS'ı ve yaklaşan beyin herniasyonunu gösteren klinik sendrom ⁵)

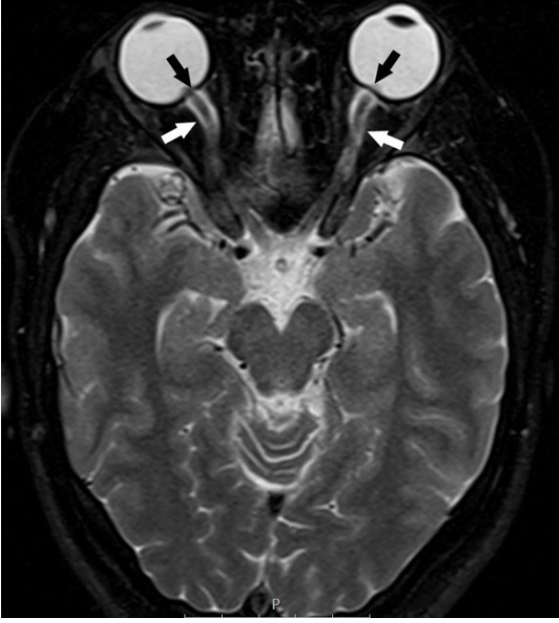
Tanı ve İzlem

Çocuklarda KİBAS, geri döndürülemez nörolojik hasarı önlemek için derhal tanınması ve müdaha-

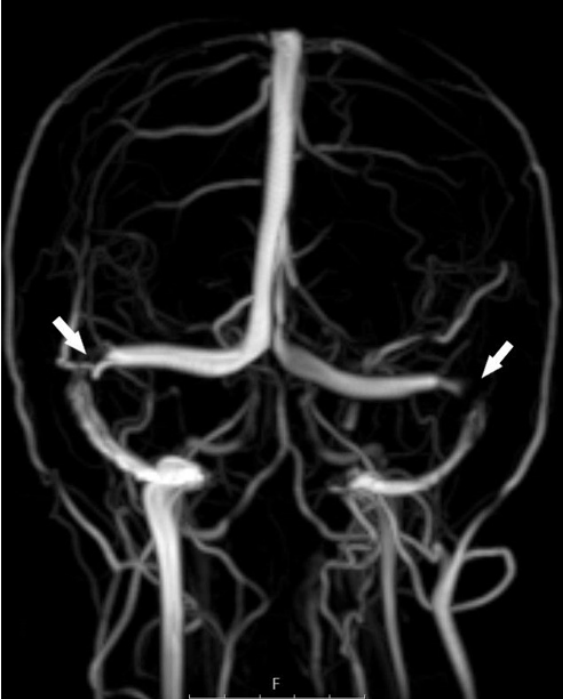
¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, dr.aytengulec@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4968-9326

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., dr.fkaraman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4552-8098

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2197-8433



Resim 4. Psödotümör serebri tanılı 17 yaşında kız hasta. Aksiyal T2A MR görüntüsü. Bilateral optik sinir kılıflarında genişleme ile birlikte optik sinirlerde tortuozite (beyaz oklar), bilateral bulbus okuli posterior kesimlerinde düzleşme izlenmekte (siyah oklar).



Resim 5. Psödotümör serebri tanılı hasta. MR venografi. Bilateral transvers venöz sinüslerde daralma (oklar)

Tedavi

Öncelikle psödotümör serebriye yol açan etken bir ajan varsa çıkarılmalıdır. Obez hastalarda egzersiz ve kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişikliği önerilir. Tromboz durumunda, trombolitik/antitrombotik tedavi düzenlenmelidir. Medikal tedavi seçenekleriyle BOS üretiminin azaltılması ve emiliminin hızlandırılması sağlanabilir.^{8,17-19} Asetazolamid genellikle ilk basamak medikal tedavi olarak kullanılır. Diğer tıbbi seçenekler arasında topiramet, kortikosteroid tedavisi ve furosemid bulunmaktadır.^{3,8,11,17} Hızlı görme fonksiyonu kaybı veya tıbbi tedaviye yanıt vermeme durumunda basıncı azaltmaya yönelik optik sinir kılıfı fenestrasyonu, ventriküloperitoneal veya lumboperitoneal şant ameliyatı) gerekebilir.^{3,8,11,18,20} Tekrarlanan lomber ponksiyon (LP) günümüzde önerilmemektedir.^{3,11}

Hastaların yaklaşık %10-15'inde geri dönüşü olmayan görme bozukluğu gelişebilir. İzlemede 1-3 ay aralarla görme keskinliği ve görme alanının nörooftalmoloji tarafından takip edilmesi önerilmektedir.^{12,19}

Önerilen ek okumalar

1. Canpolat M., Kumandaş S. Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS). Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2018;14(1):37-51.
2. Canpolat M., İdiyopatik İntrakranial Hipertansiyon (Psödotümör Serebri Sendromu). In, Temel Pediatrik Nöroloji Tanı ve Tedavi (Kumandaş & Canpolat). Akademisyen Kitabevi, 2022. pp. 1913-1942.

KAYNAKLAR

1. Avery RA. Çocuklarda lomber ponksiyon açılış basıncı ölçümlerinin yorumlanması. J Neuroophthalmol 2014; 34:284.
2. Cartwright C, Igbaseimokumo U. Lomber ponksiyon açılış basıncı çocuklarda intrakraniyal basıncın güvenilir bir ölçüsü değildir. J Child Neurol 2015; 30:170.
3. Lewis WD. Principle and Practice Pediatric Neurology. In: Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, Schor NE, editors. Swaiman's. fifth edition. USA: Saunders.; Elsevier Inc; 2012. p. 1145-6.
4. Sayed H. and Elkazaz R.. Educational nursing strategies for the management of increased intracranial

- pressure in children with neurological injury at pediatric intensive care units. *Assiut Scientific Nursing Journal* 2022;10(29):48-60. <https://doi.org/10.21608/asnj.2022.122383.1325> .
5. Bennett, TD, Statler, KD, Korgenski, EK, & Bratton, SL (2012). Pediatrik travmatik beyin hasarında ozmolar terapi. *Kritik Bakım Tıbbi*, 40(1), 208-215. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31822e9d31>.
 6. Chang A.. The author replies. *Pediatric Critical Care Medicine* 2012;13(1):124-125. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3182389573>
 7. Falk A.. Impact of elevated icp on outcome after paediatric traumatic brain injury requiring intensive care. *Child's Nervous System* 2012;28(7):1069-1075. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1772-2> .
 8. Sager G, Kaplan AT, Yalçın S, Çalışkan E, Akın Y. Evaluation of the signs and symptoms of pseudotumor cerebri syndrome in pediatric population. *Child's Nervous System*. 2021 Oct 1;37(10):3067-72.
 9. Johnston I, Owler B, Pickard J. Aetiology. In: *The Pseudotumor Cerebri Syndrome*. Cambridge University Press; 2007 [cited 2023 May 11]. p. 82-126. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9780511544996A012/type/book_part
 10. İnce H. Etiological Factors in Pediatric Pseudotumor Cerebri Cases. *Middle Black Sea Journal of Health Science*. 2021 Aug 10;4.
 11. Lee AG and WM. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): clinical features and diagnosis}, *UpToDate*. 2022
 12. Shaia J. and Elzie C.. *Acute presentation of idiopathic intracranial hypertension with severe vision deficits*. Sage Open Medical Case Reports 2020;8:2050313X2094557. <https://doi.org/10.1177/2050313X20945573>
 13. Talukder N., Clorfeine A., Black M., & Moody S.. Atypical idiopathic intracranial hypertension presenting as cyclic vomiting syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2021;15(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03068-x>
 14. Gondi K., Chen K., & Gratton S.. Asymptomatic versus symptomatic idiopathic intracranial hypertension in children. *Journal of Child Neurology* 2019;34(12):751-756. <https://doi.org/10.1177/0883073819858455>
 15. Hartmann A., Soares B., Saindane A., Newman N., Biousse V., & Peragallo J.. Imaging features of idiopathic intracranial hypertension in children. *Journal of Child Neurology* 2016;32(1):120-126. <https://doi.org/10.1177/0883073816671855>
 16. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology [Internet]*. 2013 Sep 24;81(13):1159. Available from: <http://n.neurology.org/content/81/13/1159.abstract>
 17. Canpolat M. İdiyopatik İntrakranial Hipertansiyon (Psödotümör Serebri Sendromu). In, *Temel Pediatrik Nöroloji: Tanı ve Tedavi 2. Cilt. Kumandaş S, Canpolat M, editors. Vol. 2. Akademisyen Kitabevi*; 2022. p.1913-1942 Available from: <https://books.akademisyen.net/index.php/akya/catalog/book/2030>
 18. Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, Corbett JJ, Felton SE, Friedman DI, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial clinical profile at baseline. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):693-701.
 19. Per H, Canpolat M, Gümüş H, Poyrazoğlu HG, Yikilmaz A, Karaküçük S, et al. Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri in children: etiological, clinical features, treatment and prognosis. *Brain Dev [Internet]*. 2013 Jun [cited 2023 Aug 16];35(6):561-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981259/>
 20. Kalyvas A, Neromyliotis E, Koutsarnakis C, Komaitis S, Drosos E, Skandalakis GP, et al. A systematic review of surgical treatments of idiopathic intracranial hypertension (IIH). [cited 2023 Oct 11]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01288-1>

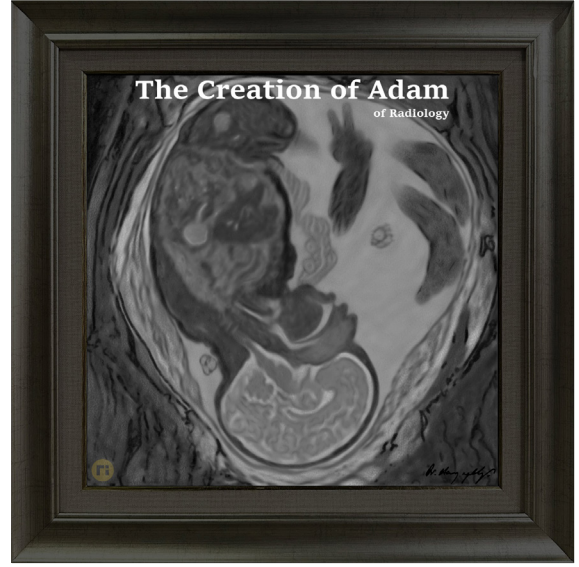
BÖLÜM 22

NÖROGENETİK HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Mehmet Can YEŞİLMEN¹

Fatma Ceren SARIOĞLU²

Ayşe Semra HIZ KURUL³



GİRİŞ

Kromozom bozuklukları ve ilgili sendromlar, kromozom sayısı ve kromozom yapısı anomalileri olarak sınıflandırılabilirler. Kromozom 21, 18 ve 13'ü ilgilendiren üç otozomal trizomi sendromu otozomları ilgilendiren en sık hastalıklardır.

Kromozom yapısının anomalileri bir kromozom bölgesinin duplikasyonu veya delesyonu ya da her ikisini de içerir. 4p, 5p sık rastlanan delesyon sendromları 1960'larda tanımlanmıştır. Bununla birlikte, bantlama tekniklerin gelişmesi diğer birçok parsiyel monozomi ve parsiyel trizomi sendromlarının tanınmasına ve tanımlanmasına olanak sağlamıştır.

Bu bölümde trizomi sendromları, mikrodelsyon sendromları imprinting kusurlarının klinik ve nörogörüntüleme özellikleri gözden geçirilecektir.

Her kromozom sendromunun kendine has doğal seyri, bulguları ve kendi içindeki değişkenlikleri vardır. Otozomal kromozom bozuklukların çoğu gelişimsel bozukluklar, prenatal büyüme geriliği, kısa boy ve mikrosefali gibi büyüme ve gelişme sorunlarıyla karakterizedir. Dahası, genellikle klinisyeni bir kromozomal sendromun sözkonusu

olabileceği konusunda uyarıcı klinik ipuçları yapısal minör anomaliler ve fasiyel morfogenezdeki değişikliklerdir.

Kromozomların duplikasyon veya delesyon olan kısımlarının boyutundaki değişkenlikler ve homolog olmayan kromozomların etkilenişindeki farklılıklar nedeniyle yapısal kromozom hastalıklarının fenotipleri büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir.

Mikrodelsyon sendromları çerçevesinde en heyecanlandırıcı keşiflerden biri, 1980'lerin sonunda kromozom 15q11'in bir delesyonunun, delesyona uğrayan bölgenin paternal ya da maternal bölgede olmasına bağlı olarak sırasıyla Prader-willi sendromu ve Angelman sendromu olarak iki ayrı duruma sebep olduğunun tanınmasıdır. Bu gözlemler, sonuç olarak genomik imprinting'in konseptinin daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır.

KROMOZOM ANORMALLİKLERİ

Trizomi 21 (Down Sendromu)

Trizomi 21, otozomal trizomi sendromları içinde en sık görülen ve yaygın olarak bilinen bir du-

¹ Arş. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., mcanyesilmen@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6166-5837

² Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., ceren.sarioğlu@deu.edu.tr, ORCID ID: 0000 0002-6714-2367

³ Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., semrahiz@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8020-4884

KAYNAKLAR

- Agarwal Gupta N, Kabra M. Diagnosis and management of Down syndrome. *Indian J Pediatr*. 2014 Jun;81(6):560-7. doi: 10.1007/s12098-013-1249-7. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24127006.
- Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 6;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7. PMID: 32029743; PMCID: PMC8428796.
- Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2344-2352. doi: 10.1056/NEJMr1706537. PMID: 32521135.
- Rodrigues M, Nunes J, Figueiredo S, Martins de Campos A, Geraldo AF. Neuroimaging assessment in Down syndrome: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019 May 20;10(1):52. doi: 10.1186/s13244-019-0729-3. PMID: 31111268; PMCID: PMC6527671.
- Rosa RF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr*. 2013 Jan-Mar;31(1):111-20. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0103-05822013000100018. PMID: 23703053
- Saldarriaga W, Rengifo-Miranda H, Ramírez-Cheyne J. Síndrome de trisomía 18. Reporte de un caso clínico [Trisomy 18 syndrome: A case report]. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Mar-Apr;87(2):129-36.
- Roberts W, Zurada A, Zurada-Zielińska A, Gielecki J, Loukas M. Anatomy of trisomy 18. *Clin Anat*. 2016 Jul;29(5):628-32. doi: 10.1002/ca.22725. Epub 2016 May 3. PMID: 27087248.
- Pereira EM. Trisomy 13. *Pediatr Rev*. 2023 Jan 1;44(1):53-54. doi: 10.1542/pir.2022-005517. PMID: 36587017.
- Cammarata-Scalisi F, Araque D, Ramírez R, Guaran L, Silva GD. Trisomy 13 mosaicism. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(5):246-250. English. doi: 10.24875/BM-HIM.19000003. PMID: 31536039.
- Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Oct;15(10):601-614.
- Steiner M, Saenger P. Turner Syndrome: An Update. *Adv Pediatr*. 2022 Aug;69(1):177-202.
- Milbrandt T, Thomas E. Turner syndrome. *Pediatr Rev*. 2013 Sep;34(9):420-1.
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 29;3:17065. doi: 10.1038/nrdp.2017.65. PMID: 28960184.
- Myrick LK, Nakamoto-Kinoshita M, Lindor NM, Kirmani S, Cheng X, Warren ST. Fragile X syndrome due to a missense mutation. *Eur J Hum Genet*. 2014 Oct;22(10):1185-9. doi: 10.1038/ejhg.2013.311. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24448548; PMCID: PMC4169535
- Quartier A, Poquet H, Gilbert-Dussardier B, Rossi M, Casteleyn AS, Portes VD et al. Intragenic FMR1 disease-causing variants: a significant mutational mechanism leading to Fragile-X syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2017 Apr;25(4):423-431. doi: 10.1038/ejhg.2016.204. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28176767; PMCID: PMC5386424.
- Hagerman PJ, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Curr Biol*. 2021 Mar 22;31(6):R273-R275. doi: 10.1016/j.cub.2021.01.043. PMID: 33756134.
- Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2015 Jul;12(3):641-50. doi: 10.1007/s13311-015-0361-y. PMID: 26040994; PMCID: PMC4489961.
- Bird LM. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet*. 2014 May 16;7:93-104. doi: 10.2147/TACG.S57386. PMID: 24876791; PMCID: PMC4036146.
- Yang L, Shu X, Mao S, Wang Y, Du X, Zou C. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021 Jun 28;12(7):987. doi: 10.3390/genes12070987. PMID: 34203304; PMCID: PMC8304328.
- Dagli A, Buiting K, Williams CA. Molecular and Clinical Aspects of Angelman Syndrome. *Mol Syndromol*. 2012 Apr;2(3-5):100-112. doi: 10.1159/000328837. Epub 2011 Jul 28. PMID: 22670133; PMCID: PMC3366701.
- Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 1;140(5):413-8. doi: 10.1002/ajmg.a.31074. PMID: 16470747.
- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):207-244. doi: 10.2174/1573396315666190716120925. PMID: 31333129; PMCID: PMC7040524.
- Butler MG. Imprinting disorders in humans: a review. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Dec;32(6):719-729. doi: 10.1097/MOP.0000000000000965. PMID: 33148967; PMCID: PMC8791075.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0. Epub 2011 Sep 26. PMID: 22237428.
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec;38(12):1249-63. doi: 10.1007/s40618-015-0312-9. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26062517; PMCID: PMC4630255.
- Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Clinical Trials in Prader-Willi Syndrome: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 21;24(3):2150. doi: 10.3390/ijms24032150. PMID: 36768472; PMCID: PMC9916985.
- Godler DE, Butler MG. Special Issue: Genetics of Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021 Sep 16;12(9):1429. doi: 10.3390/genes12091429. PMID: 34573411; PMCID: PMC8471269.
- Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M et al. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 17;7(1):42. doi: 10.1038/s41572-021-00276-z. PMID: 34140529; PMCID: PMC9437774.
- Riby DM, Porter MA. Williams syndrome. *Adv Child Dev Behav*. 2010;39:163-209. doi: 10.1016/b978-0-12-374748-8.00005-6. PMID: 21189808.

30. Braga AC, Carreiro LRR, Tafla TL, Ranalli NMG, Silva MFCE, Honjo RS et al. Cognitive and behavioral profile of Williams Syndrome toddlers. *Codas*. 2018 Jul 19;30(4):e20170188. doi: 10.1590/2317-1782/20182017188. PMID: 30043830.
31. Jacquin C, Landais E, Poirsier C, Afenjar A, Akhavi A, Bednarek N et al. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A*. 2023 Feb;191(2):445-458. doi: 10.1002/ajmg.a.63041. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369750; PMCID: PMC10100125.
32. Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: an update. *Appl Clin Genet*. 2015 Aug 27;8:189-200. doi: 10.2147/TACG.S65698. PMID: 26345236; PMCID: PMC4555966.
33. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Sep;169(3):216-23. doi: 10.1002/ajmg.c.31449. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26239400.
34. Paprocka J, Kaminiów K, Yetkin O, Tekturk P, Baykan B, Leiz S et al. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review. *Seizure*. 2024 Mar;116:14-23. doi: 10.1016/j.seizure.2022.12.001. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36526544
35. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Sep 5;1:33. doi: 10.1186/1750-1172-1-33. PMID: 16953888; PMCID: PMC1574300.
36. Sigafos J, O'Reilly M, F, & Lancioni G. E. (2009). Cri-du-chat. *Developmental Neurorehabilitation*, 12(3), 119-121.
37. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Rodríguez-Pérez A, Serrera-Figallo MA, Hernández-Guisado JM, Machuca-Portillo G. Cri du chat syndrome: a critical review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 May 1;15(3):e473-8. doi: 10.4317/medoral.15.e473. PMID: 20038906.
38. Nandhagopal R, Udayakumar AM. Cri-du-chat syndrome. *Indian J Med Res*. 2014 Oct;140(4):570-1. PMID: 25488457; PMCID: PMC4277150.
39. Iglesias Escalera G, Carrasco Marina ML, Martín Del Valle F, Martínez Guardia N, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML. Síndrome de Miller-Dieker [Miller-Dieker syndrome]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Mar;70(3):304-6.
40. Shi X, Huang W, Lu J, He W, Liu Q, Wu J. Prenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome by chromosomal microarray. *Ann Hum Genet*. 2021 Mar;85(2):92-96. doi: 10.1111/ahg.12407. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026665.
41. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2008 Apr;16(4):412-21. doi: 10.1038/sj.ejhg.5202009. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18231123.
42. De Leersnyder H. Smith-Magenis syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:295-6. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00034-8. PMID: 23622179.
43. Smith ACM, Boyd KE, Brennan C, Charles J, Elsea SH, Finucane B et al. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 [updated 2022 Mar 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 20301487.
44. Van Gils J, Magdinier F, Fergelot P, Lacombe D. Rubinstein-Taybi Syndrome: A Model of Epigenetic Disorder. *Genes (Basel)*. 2021 Jun 24;12(7):968. doi: 10.3390/genes12070968. PMID: 34202860; PMCID: PMC8303114.
45. Ravella R, George P. Rubinstein-Taybi syndrome. *Indian J Med Res*. 2020 Nov;152(Suppl 1):S236-S237. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2399_19. PMID: 35345227; PMCID: PMC8257171.
46. Lacombe D, Bloch-Zupan A, Bredrup C, Cooper EB, Houge SD, García-Miñaur S, et al. Diagnosis and management in Rubinstein-Taybi syndrome: first international consensus statement. *J Med Genet*. 2024 May 21;61(6):503-519. doi: 10.1136/jmg-2023-109438. PMID: 38471765; PMCID: PMC11137475.
47. Vermeulen K, de Boer A, Janzing JGE, Koolen DA, Ockeloen CW, Willemsen MH, et al. Adaptive and maladaptive functioning in Kleefstra syndrome compared to other rare genetic disorders with intellectual disabilities. *Am J Med Genet A*. 2017 Jul;173(7):1821-1830. doi: 10.1002/ajmg.a.38280. Epub 2017 May 12. PMID: 28498556.
48. Morison LD, Kennis MGP, Rots D, Bouman A, Kummeling J, Palmer E, et al. Expanding the phenotype of Kleefstra syndrome: speech, language and cognition in 103 individuals. *J Med Genet*. 2024 May 21;61(6):578-585. doi: 10.1136/jmg-2023-109702. PMID: 38290825; PMCID: PMC11148766.
49. Kleefstra T, de Leeuw N. Kleefstra Syndrome. 2010 Oct 5 [updated 2023 Jan 26]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 20945554.
50. Wang YR, Xu NX, Wang J, Wang XM. Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms. *World J Pediatr*. 2019 Dec;15(6):528-535. doi: 10.1007/s12519-019-00309-4. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31587141.
51. Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome. 2011 Sep 1 [updated 2024 Apr 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 21882399.
52. Adam MP, Banka S, Björnsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, Kawame H, Lanpher BC, Lindsley AW, Merla G, Miyake N, Okamoto N, Stumpel CT, Niikawa N; Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2019 Feb;56(2):89-95. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105625. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30514738.

53. Ben-Omran T, Teebi AS. Kabuki sendromunda yapısal merkezi sinir sistemi (CNS) anomalileri. *Am J Med Genet A*. 2005; 137 :100–3.
54. Yoshioka S, Takano T, Matsuwake K, Sokoda T, Takeuchi Y. Kabuki sendromu ve tek taraflı perisilvian korteks displazisi olan bir Japon hasta. *Brain Dev*. 2011; 33 :174–6.
55. Van Esch H. *MECP2* Duplication Syndrome. 2008 Jan 18 [updated 2020 May 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301461.
56. Miguet M, Faivre L, Amiel J, Nizon M, Touraine R, Prieur F et al. Further delineation of the *MECP2* duplication syndrome phenotype in 59 French male patients, with a particular focus on morphological and neurological features. *J Med Genet*. 2018 Jun;55(6):359–371. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104956. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29618507.

BÖLÜM 23

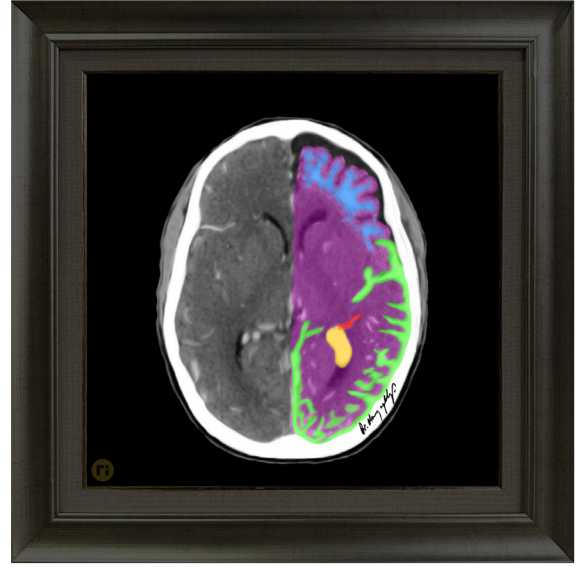
NÖROKÜTAN HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Faruk İNCECİK¹
Cansu MİÇOOĞULLARI²
Ferhat Can PİŞKİN³

GİRİŞ

Nörokütanöz sendromlar, nöroektodermal ve bazen mezodermal gelişim anormalliklerini içeren cilt, göz ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile giden çeşitli doğumsal bozukluklar grubudur. Cilt bulguları nedeniyle “fakomatozlar” olarak da isimlendirilirler. İngilizcesi “Phakomatoses” olarak yazılan fakomatozlarda, “phakos” doğum işareti veya lekesi anlamına gelir. Çoğunda genetik geçiş söz konusudur ve çoğu nörokütanöz sendrom, tek gen hastalıkları olarak sınıflandırılır; ancak otozomal dominant, otozomal resesif veya X’e bağlı kalıtım paternlerine bağlı olarak da ortaya çıkabilirler.¹ Spontan mutasyonlar yaygın olmasına rağmen; birçoğunun zaten tanımlanmış genetik anormalliği bulunur ve geniş fenotipik yelpazesi vardır.

Klinikleri oldukça farklı olup, en sık serebral ve cilt tutulumları ile karşılaşılır. Vücudun birçok yerinde sıklıkla benign karakterde olmakla beraber, nadiren malign olabilen tümöral gelişime neden olurlar.² Radyolojik görüntüleme, hastalara tanı koymada, bazılarında patognomonik bulguları saptamada, beklenmedik bir olguda klinik şüpheyi doğrulamada, ailesel tutulumun



olmadığını göstermede oldukça yararlıdır. Artmış neoplazm sıklığı ve etkilenen bireylerin genç yaşta olması sebebiyle görüntüleme ile erken tanı ve takip önemlidir. Bu grup içerisinde en sık görülen başlıca hastalıklar: Nörofibromatozis (NF tip 1, tip 2 ve schwannomatozis), tuberosklerozis kompleks (TSC) ve Sturge-Weber Sendromu (SWS) tipik olarak çocukluk çağında kendini gösteren nispeten sık, nörokütan hastalıklardır. Daha az sıklıkla görülen diğer nörokütan hastalıklar ise Von Hippel-Lindau hastalığı ve lineer nevüs sebaceus sendromudur.³

NÖROFİBROMATOZİS

Nörofibromatozis Tip 1

Von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinir. Otozomal dominant geçiş gösterir. Nörofibromatozların %90’ını oluşturur ve en sık görülen nörokütanöz sendromdur. İnsidansı yaklaşık 1/2500-3000’dir.⁴ 17q11.2 kromozomu ile kodlanan NF1 geni sitoplazmik bir protein olan nörofibromini üretir. Nörofibromin Rat sarkom/mitojenle aktive edilen protein kinaz (RAS/MAPK) yolağının negatif düzenleyicisidir. Bu yolaktaki mutasyon-

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., fincecik@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-1901-910X

² Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., rengin_su@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0003-0161-0898

³ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., ferhatcpiskin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4092-1077

KAYNAKLAR

1. Neurocutaneous Disorders. Rosser Tena. Child Neurology. 2018;24:96-129.
2. Nörokutanöz Hastalıklar. Ö Kızılca, Kır M.J Pediatr Sci. 2015;11; 105-111.
3. The Phakomatoses. G, Vezina Ve AJ, Barkovich. Barkovich AJ, Raybaud C, Editors. Pediatric Neuroimaging. 2012: 569-636.
4. Neurocutaneous Disorders. Vezina G, Barkovich AJ. Barkovich AJ, Raybaud C, Eds. Pediatric, 2012: 859-954.
5. Genetic Linkage of Von Recklinghausen Neurofibromatosis to the Nerve Growth Factor Receptor Gene. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Faryniarz AG, Chao MV. 1987;589-594.
6. The Rasopathies: Developmental Syndromes of Ras/Mapk Pathway Dysregulation. Tidyman We, Rauken Ka. 2009: 230-236.
7. Neurofibromatosis-Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol. 1988: 575-8.
8. MR Imaging of Optic Pathways In Patients With Neurofibromatosis. Brown EW, Riccardi VM, Mawad M, Handel S, Goldman A, Bryan RN. 1987: 1031-1036.
9. Nörokutan Hastalıklarda Nöroradyolojik Değerlendirme. Fadime G, Okan Ç. Temel Pediatrik Nöroloji Tanı ve Tedavi. 2022: 993-1002.
10. Spontaneous Regression of Optic Pathways Gliomas In Three Patients with Neurofibromatosis Type I And Critical Review of the Literature. Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, Trasimeni G, Salvati M, Raco A. Childs Nerv Syst. 2006: 22: 1332-7.
11. Brainstem Lesions In Neurofibromatosis Type 1. Ullrich NJ, Raja AI, Irons MB, Kieran MW, Goumnerova L. Neurosurgery. 2007;61; 762-6.
12. Fakomatozlar. Sığircı A. 2019: Trd Sem , 342-356.
13. Neuroimaging Manifestations of NT1:-Pictorial Review. O'Brien WT. J Am Osteopath Coll Radiol.
14. Neurofibromas with Imaging Characteristics Resembling Vascular Anomalies. Yilmaz S, Ozolek JA, Zammerilla LL, Fitz CR, Grunwaldt LJ, Crowley JJ. 2014: AJR Am J Roentgenol, 697-705.
15. Paediatric Presentation of Type 2 Neurofibromatosis. Evans D, Birch J, Ramsden R. 1999: Arch Dis Child, 496-9.
16. The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Viskochil D. JAMA 1997;273: 51-57.
17. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA. Neurofibromatosis Type 2. Lancet .2009;373; 1974-86.
18. Fakomatozlar. Arslan U, Dürük K. T Klin Oft. 2013: 2;170-180.
19. Schwannomatosis: The Overlooked Neurofibromatosis? Koontz Na, Wiens AL, Agarwal A, Hingtgen CM, Emerson RE, Mosier KM. AJR Am J Roentgenol. 2013: 200;646-53.
20. Pictorial Review of Tuberous Sclerosis In Various Organs. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Radiographics. 2000;28; 32.
21. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations For Diagnostic Evaluation. Roach ES, Dimario FJ, Kandt RS, Northrup H. National Tuberous Sclerosis Association. J Child Neurol. 1999: 14;401-7.
22. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Northrup H, Krueger DA. Pediatr Neurol. 2013;49: 243-54.
23. Kalıtsal Nörokutanöz Hastalıklarda Görüntüleme. Şahap S, Fitoz F. Kalıtsal Hastalıklarda Radyolojik Görüntüleme. Türkiye Klinikleri. 2021: 94-109.
24. Imaging of Tuberous Sclerosis Complex: A Pictorial Review. Von Ranke FM, Faria IM, Zanetti G, Hochegger B, Souza AS, Marchiori E. 2017: Radiol Bras, 48-54.
25. Phakomatoses: What Every Radiologist Should Know. Fuente CR, Aizpurua JE, Chato RP. 2014, ESR EPOS (Electronic Presentation Online System.)
26. Sturge-Weber Syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, GL, Alexander. 1972: Handbook Of Clinical Neurology: The Phakomatoses, 223-40.
27. Prospective Natural History Study of Central Nervous System Hemangioblastomas In Von Hippel-Lindau Disease. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, Asthagiri Arr, Wu T, Bakhtian KD: 2014, J Neurosurg, 1055-62.
28. Tumors In Von Hippel-Lindau Syndrome: From Head to Toe-Comprehensive State-Of-the Art Review. Ganesan D, Menias CO, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P. 2018: Radiographics., 849-66.

BÖLÜM 24

NÖROİMMÜNOLOJİK HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Şükriye YILMAZ¹
Bahadır KONUŞKAN²



GİRİŞ

Edinilmiş demiyelinizan sendrom (EDS) ifadesi, en az 24 saat süren, santral sinir sistemini ilgilendiren, MRG'da (manyetik rezonans görüntüleme) T2 ağırlıklı görüntülerde sinyali artış alanlarıyla karakterize akut nörolojik hastalıkları ifade eden genel bir terimdir. EDS çocukluk çağında nöro-inflamatuar bozuklukların çoğunluğunu oluşturur ve tablo monofazik ve multifazik bozukluklar olarak ikiye ayrılır. Pediatrik popülasyondaki monofazik bozukluklar arasında optik nörit, transvers miyelit, akut demiyelinizan ensefalomyelit (ADEM) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoruyla ilişkili hastalık (MOGAD) sayılabilir. Multifazik sendromlar arasında multipl skleroz (MS), aquaporin 4 (AQP4) pozitif nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) ve MOGAD bulunur.

Monofazik hastalıklar iyi huylu olarak sınıflandırılır ve yalnızca kısa süreli anti-inflamatuar tedaviler gerektirir, ancak ilk atakta multifazik hastalık bulguları varsa erkenden koruyucu tedavi başlanmalıdır. Bu nedenle ataklarla giden hastalıkların tanımlanması önemli olup en önemli yol gösterici beyin MRG'dir.¹

MONOFAZİK HASTALIKLAR

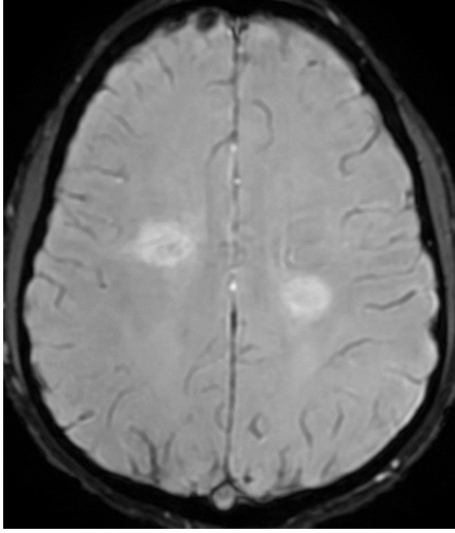
Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit

MRG'de T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda tipik olarak çoklu, bilateral, asimetrik yama tarzında ve sınırları belirsiz lezyonlar görülür. Yayılm olarak periventriküler beyaz cevher korunurken subkortikal beyaz cevheri, santral beyaz cevheri ve kortikal gri-beyaz cevher bileşkesini tutar. Ayrıca lezyonlar talamus, bazal ganglion, serebellum ve beyin sapını içerebilir. Bununla birlikte hastaların %30'u kadarında gadolinyum tutulumu bildirilmiştir. Multipl sklerozdan farklı olarak T1 ağırlıklı görüntülerdeki lezyonun kronik vasfını temsil eden hipointens lezyonlar ("kara delikler") ADEM'de görülmez (Resim 1).²

Hastaların yaklaşık üçte birinde omurilik tutulumu tanımlanmıştır görüntülemede STIR ve T2 sekanslarında, merkezi gri maddeyi, periferik beyaz maddeyi veya karışık bir deseni içeren hiperintens lezyonlar görülür. Omurilik lezyonları kısa olabilir, bir ila iki vertebral segmenti kaplayabilir veya uzunlamasına geniş olabilir, üç veya daha fazla vertebral segmenti içeren lezyonlar görülebilir.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Eğitim Kliniği, dryavuzer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5777-6147

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, bahadirkonuskan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9845-6254



Resim 15. MS ile takipli hastada Beyin MR aksiyel SWI sekans sağ frontal bölgede izlenen demiyelinizan plakta santral ven bulgusu(ok)

Mc Donald kriterlerinin yeni revizyonunda duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) tespit edilebilen iki bulgunun yer alması planlanmaktadır. Bir kısıtlılık olarak her iki bulgu için 3 tesla MR kullanılmalıdır. Bunlar;

Santral ven bulgusu: Lezyonların perivenüler yerleşimi nedeniyle SWI sekanlarda hiperintens ovoid lezyonun ortasında çizgi şeklinde venöz yapı izlenmesidir.

Hipointens halka bulgusu: Yine SWI sekanlarında MS lezyonu çevresinde hipointens halka izlenmesidir. Bu halka görünümünün sebebi lezyon çevresindeki aktif inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan demir yüklü makrofaj ve mikrogliyalardır.

KAYNAKLAR

1. Amytice Mirchi, Sarah Hopkins. Pediatric acquired demyelinating syndromes: updates in diagnosis, testing, and management Curr Opin Pediatr. 2024 Dec 1;36(6):644-652. doi: 10.1097/MOP.0000000000001405.
2. Serena Massa, Adriana Fracchiolla, Cosimo Neglia, Alberto Argentiero, Susanna Esposito. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280.

3. Garrick Biddle, Ryan T Beck, Osama Raslan, Julius Ebinu, Zach Jenner, John Hamer, Lotfi Hacein-Bey, Michelle Apperson, Vladimir Ivanovic. Autoimmune diseases of the spine and spinal cord Neuroradiol J. 2024 Jun;37(3):285-303. doi: 10.1177/19714009231187340.
4. Sven Jarius, Orhan Aktas, Ilya Ayzenberg, et al. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis J Neurol. 2023 Jul;270(7):3341-3368. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0.
5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Panel for NMOSD (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 85:177-189
6. Kelsey A Stefan, John R Ciotti. MOG Antibody Disease: Nuances in Presentation, Diagnosis, and Management Curr Neurol Neurosci Rep. 2024 Aug;24(8):219-232. doi: 10.1007/s11910-024-01344-z.
7. Arius, S., Ruprecht, K., Kleiter, I., et al. (2016). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J. Neuroinflamm. 13:280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0
8. Sato, D. K., Callegaro, D., Lana-Peixoto, M. A., et al. 2014. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology 82, 474-481.
9. Yunjie Li, Xia Liu, Jingxuan Wang, et al. Clinical Features and Imaging Findings of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-IgG-Associated Disorder (MOGAD) Front Aging Neurosci. 2022 Mar 15;14:850743. doi: 10.3389/fnagi.2022.850743.
10. Kitley, J., Waters, P., Woodhall, M. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. JAMA Neurol. 71, 276-283. doi: 10.1001/jama-neurol.2013.5857
11. Bruijstens AL, Lechner C, Berliac LF, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Review Eur J Paediatr Neurol. 2020 Nov;29:2-13.
12. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol 2016; 15: 292-303.
13. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain 2019; 142: 1858-1875.

BÖLÜM 25

NÖROOFTALMOLOJİK HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Duygu GÜLMEZ SEVİM¹

Furkan ÖZER²

Onur OCAKTAN³



NÖROOFTALMOLOJİK HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Nörooftalmolojik bozukluklar, görme fonksiyonunu ve görme algısını çok yönlü etkileyerek görme kaybı oluşturabilen ve buna ek olarak baş ağrısı, papilödem, anizokori, nistagmus, paralitik şaşılık, nükleer veya supranükleer göz hareket bozuklukları gibi semptomlar oluşturabilen bir dizi karmaşık hastalık grubunu ifade etmektedir. Bu bölümde, aşağıda belirtilen pediatrik nörooftalmolojik hastalıklar ele alınacaktır.

1. Papilödem
2. Optik Nörit
3. Optik siniri tutan tümörler ve Periferik sinir kılıf tümörleri
4. Paralitik şaşılıklar ve Oküler motor bozuklukları
5. Pupil Anormallikleri
6. Nistagmus

Papilödem

Pediatrik nörooftalmolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen bulgu papilödemdir ve bunu hasta-

ların yaklaşık %10-40'nda görülen oküler motilite bozuklukları (en sık 6. kranial sinir felci sonrası görülen dışa bakış paralizisi) izlemektedir.¹ Papilödem, intrakranial basınç artışı sonrası subaraknoid boşluk aracılığıyla optik sinir çevresinde oluşan basınç artışı ile gelişen aksoplazmik akımın engellenmesi veya durması ve aynı zamanda mikrovasküler iskemi sonrası gelişen optik sinir başı ödemidir.² Genellikle bilateral fakat gözler arasında asimetri olabilir. İdiopatik (psödötümör serebri veya idiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH)) veya çeşitli sekonder sebeplerle oluşabilmektedir.³ Bu sekonder sebepler arasında akua-dukta stenoz sonrası gelişen obstrüktif hidrosefali, intraorbital tümörler ve dural venöz trombüs yer almaktadır.³

Görme alanı testinde kör noktada genişleme veya hastalığın ileri evrelerinde görmede azalma temel klinik bulguları oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak baş ağrısı ve diplopi gibi bulgular da eşlik edebilmektedir. Papilödem devam etmesi kalıcı görme kayıplarına sebep olabilmektedir. İntrakranial lezyonlar, inflamatuvar veya enfeksiyöz sebeplerden sonra oluşan papilödem ise hayatı tehdit edebilecek patolojilerin habercisi olabilir.

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD., duyugusevim@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1413-2528

² Uzm. Dr., Sungurlu Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları AD., furkangata@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1384-5868

³ Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD., ocaktan96@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-2855-8518

KAYNAKLAR

- Phillips PH, Repka MX, Lambert SR. Pseudotumor cerebri in children. *J AAPOS*. 1998;2:33-8
- Xie JS, Donaldson L, Margolin E. Papilledema: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Survey of Ophthalmology*. 2022;67(4), 1135-1159.
- Heidary G. Pediatric Papilledema: Review and a Clinical Care Algorithm. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(4):1-9.
- Pineles SL. Pediatric neuro-ophthalmology: not simply neuro-ophthalmology for small adults. *Annals of Eye Science*, 2018; 3(3):15-15.
- Lim MJ, Pushparajah K, Jan W, et al. Magnetic resonance imaging changes in idiopathic intracranial hypertension in children. *J Child Neurol* 2010;25:294-9
- Hirfanoglu T, Aydin K, Serdaroglu A, et al. Novel Magnetic Resonance Imaging Findings in Children With Intracranial Hypertension. *Pediatr Neurol* 2015;53:151-6.
- Phillips PH, Repka MX, Lambert SR. Pseudotumor cerebri in children. *J AAPOS* 1998;2(1):33- 8.
- Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013;81:1159-65
- Kovarik JJ, Doshi PN, Collinge JE, et al. Outcome of pediatric patients referred for papilledema. *J AAPOS* 2015;19:344-8.
- Chang MY, Velez FG, Demer JL, et al. Accuracy of Diagnostic Imaging Modalities for Classifying Pediatric Eyes as Papilledema Versus Pseudopapilledema. *Ophthalmology*. 2017;124:1839-48.
- Pineles SL, Arnold AC. Fluorescein angiographic identification of optic disc drusen with and without optic disc edema. *J Neuroophthalmol*. 2012;32:17-22.
- Gili P, Flores-Rodriguez P, Yanguela J, et al. Using autofluorescence to detect optic nerve head drusen in children. *J AAPOS*. 2013;17:568-71.
- Gaier ED, Heidary G. Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Semin Neurol*. 2019;39(6):704-10.
- Beck RW, Cleary FA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*. 1994;101:1771-8.
- Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009;72:232-9.
- Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Ophthalmol*. 2003;18(4):174-80.
- Yeh EA, Graves JS, Benson LA, et al. Pediatric optic neuritis. *Neurology* 2016;87:S53-8.
- Morales DS, Siakowski RM, Howard CW, et al. Optic neuritis in children. *J Ophthalmic Nurs Technol*. 2000;19:270-4; quiz 5-6.
- Borchert M, Liu GT, Pineles S, et al. Pediatric Optic Neuritis: What Is New. *J Neuroophthalmol* 2017;37 Suppl 1:S14-S22.
- Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. The Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1545-52.
- Yeh EA, Graves JS, Benson LA, Wassmer E, Waldman A. Pediatric optic neuritis. *Neurology*. 2016;87(9_Supplement_2): S53-S58.
- Chang MY, Pineles SL. Pediatric optic neuritis. In: *Seminars in Pediatric Neurology*. WB Saunders. 2017; p. 122-128.
- Choy YJ, Ahn YM, Park SE. A Case of Bilateral Papilledema and Visual Field Defect in Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension. *Journal of the Korean Ophthalmological Society*. 2010;51.9: 1292-1297.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
- Brenton JN, Banwell BL. Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):84-95.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(9):581-588.
- Bonhomme GR, Mitchell EB. Treatment of pediatric optic neuritis. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(1):93-102.
- Jayakody H, Bonthius DJ, Longmuir R, Joshi C. Pediatric optic neuritis: does a prolonged course of steroids reduce relapses? A preliminary study. *Pediatr Neurol*. 2014;51(5):721-725.
- Bonhomme GR, Mitchell EB. Treatment of pediatric optic neuritis. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(1):93-102.
- Castillo BV, Kaufman L. Pediatric tumors of the eye and orbit. *Pediatric Clinics*. 2003;50(1): 149-172.
- Bullock J, Goldberg S, Rakes S. Orbital tumors in children. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1989; 5(1):13 - 6.
- Shields J, Bakewell B, Augsberger J, et al. Space occupying orbital masses in children. A review of 250 consecutive biopsies. *Ophthalmology* 1986;93:379 - 84.
- Stern J, DiGiacinto G, Housepian E. Neurofibromatosis and optic glioma: clinical and morphologic correlations. *Neurosurgery*. 1979;4:524 - 8
- de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J Neuroophthalmol*. 2017;37 Suppl 1:S23-S32.
- DiMario FJ Jr, Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol*. 1998;55:500-5.
- Eddleman CS, Liu JK. "Optic nerve sheath meningioma: current diagnosis and treatment." *Neurosurgical focus*. 2007; 23(5): E4.
- Turbin RE, Thompson CR, Kennerdell JS, et al. A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy. *Ophthalmology*. 2002;109(5): 890-899.

39. Mentzel HJ, Seidel J, Fitzek C, et al. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type I. *Eur Radiol.* 2005;15(4):814-822.
40. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *American journal of medical genetics.* 1999;89(1):31-37.
41. Choi JW, Lee JY, Phi JH, et al. Clinical course of vestibular schwannoma in pediatric neurofibromatosis Type 2: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED.* 2014;13(6):650-657.
42. Agarwal A. Intracranial Trigeminal Schwannoma. *The Neuroradiology Journal.* 2015;28(1):35-41.
43. Kabashi S, Ugurel MS, Dedushi K, Mucaj S. The Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Diagnostics of Acoustic Schwannoma. *Acta Inform Med.* 2020 Dec;28(4):287-291.
44. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *European radiology,* 2005;15(3): 543-548.
45. Hess CP, Dillon WP. Imaging the pituitary and parasellar region. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2012;23 (4): 529-42.
46. Rush JA, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI: cause and prognosis in 1,000 cases. *Archives of ophthalmology,* 1981; 99(1): 76-79.
47. Tarczy-Hornoch K, Repka MX. Superior oblique palsy or paresis in pediatric patients. *J AAPOS.* 2004;8(2): 133- 40.
48. Afifi AK, Bell WE, Menezes AH. Etiology of lateral rectus palsy in infancy and childhood. *J Child Neurol* 1992;7(3):295- 9.
49. Tamhankar MA, Liu GT, Young TL, et al. Acquired, isolated third nerve palsies in infants with cerebrovascular malformations. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3): 484- 6.
50. Yee RD, Duffin RM, Baloh RW, et al. Familial, congenital paralysis of horizontal gaze. *Arch Ophthalmol* 1982;100(9):1449 -52.
51. Cho BK, Wang KC, Nam DH, et al. Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years. *Childs Nerv Syst* 1998;14(1- 2):53- 8.
52. Steinlin M, Thun-Hohenstein L, Boltshauser E. Congenital oculomotor apraxia. Presentation—developmental problems—differential diagnosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992;200(5):623-5.
53. O'Dwyer PA, Akova YA. (2015). *Temel göz hastalıkları.* Ankara: Günes Kitabevi, 633-653.
54. Bowling, B. (2016). *Kanski's clinical ophthalmology* (pp. 781-782). Edinburgh: Elsevier.
55. Hura N, Vuppala AD, Sahraian S, Beheshtian E, Miller NR, Yousem DM. Magnetic resonance imaging findings in Parinaud's syndrome: comparing pineal mass findings to other etiologies. *Clin Imaging.* 2019;58:170-176.
56. de Seze J, Lucas C, Leclerc X, et al. One-and-a-half syndrome in pontine infarcts: MRI correlates. *Neuroradiology.* 1999;41(9):666-669.
57. Walton KA, Buono LM. Horner syndrome. *Current opinion in ophthalmology.* 2003;14(6): 357-363.
58. Kadom N, Rosman NP, Jubouri S, Trofimova A, Egloff AM, Zein WM. Neuroimaging experience in pediatric Horner syndrome. *Pediatric radiology,* 2015;45:1535-1543.
59. Jeffery AR, Ellis FJ, Repka MX, et al. Pediatric Horner syndrome. *J AAPOS.* 1998;2(3):159 - 67.
60. Thompson S. Light-near dissociation of the pupil. *Ophthalmologica,* 1984;189(1-2): 21-23.
61. Nash DL, Diehl NN, Mohny BG. Incidence and types of pediatric nystagmus. *American journal of ophthalmology.* 2017;182:31-34.
62. Brodsky MC, Baker RS, Hamed LM, Brodsky MC, Baker RS, Hamed LM. Nystagmus in infancy and childhood. *Pediatric neuro-ophthalmology.*1996;302-349.
63. Abadi RV, Bjerre A. Motor and sensory characteristics of infantile nystagmus. *British Journal of Ophthalmology,* 2002; 86(10): 1152-1160.
64. Brodsky MC. DVD remains a moving target!. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus,* 1996;3(6):325-327.
65. Arnoldi KA, Tychsen L. "Prevalence of intracranial lesions in children initially diagnosed with disconjugate nystagmus (spasmus nutans)." *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.*1995; 32(5): 296-301.
66. Venkateswaran R, Gupta R, Swaminathan RP. Bruns nystagmus in cerebellopontine angle tumor. *JAMA neurology.* 2013;70(5):646-646.
67. Drachman DA. See-saw nystagmus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1966;29(4):356.
68. Rismanchi N, Crawford JR. Bilateral internuclear ophthalmoplegia associated with pediatric brain tumor progression: a case series and review of the literature. *Journal of neuro-oncology.* 2013;115: 487-491.
69. Nelson JR, Johnston CH. Ocular bobbing. *Archives of Neurology,* 1970;22(4): 348-356.
70. Kaminski HJ, Zee DS, Leigh RJ, Mendez MF. Ocular flutter and ataxia associated with AIDS-related complex. *Neuro-ophthalmology.* 1991;11(3):163-167.

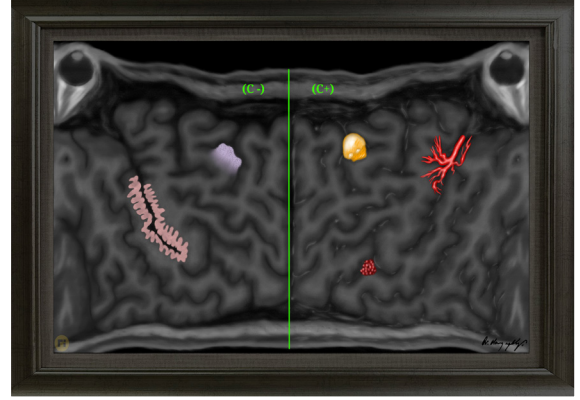
BÖLÜM 26

EPİLEPSİDE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Mehpare SARI YANARTAŞ¹

Şenay HASPOLAT²

Abdullah Utku ŞENOL³



GİRİŞ

Epilepsi, tüm dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen ve çocuk beyninin erişkine kıyasla nöbet geçirmeye daha yatkın olması nedeni ile de çocukluk çağında erişkinlere göre daha sık görülen bir hastalık grubudur.

Geleneksel olarak bir hasta 24 saatten daha uzun aralıklarla meydana gelen en az iki provoke edilmemiş nöbet geçirmiş ise epilepsi tanısı alırken, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 2014 yılında epilepsi tanısının ikinci nöbetten önce de konulabileceği yeni bir tanımlama oluşturulmuştur. Bu tanıma göre bir hastanın tek bir nöbeti var ve klinik değerlendirmeye göre tekrarlama riski %60'dan fazla ise, bu durumda da hastaya epilepsi tanısı konulup tedavi başlanabilmektedir.¹ Bir klinisyeni bu sonuca ulaştıran en önemli faktörler epileptiform elektroensefalogram (EEG) anormalliği veya yapısal beyin görüntülemeye potansiyel olarak epileptojenik bir lezyonun saptanmasıdır.² Teşhisi doğrulamaya ek olarak, erken aşamada nörogörüntüleme, hastanın epilepsi türünün daha iyi sınıflandırılmasına ve uygun tedavileri belirlmesine yardımcı olur. ILAE' nin 2017 yılında

yapmış olduğu sınıflandırmada nöbetin semiyolojisi ile birlikte etiyolojisinin belirlenmesine de yer verilmiştir. Etiyolojik sınıflandırma yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immun nedenler ve bilinmeyen nedenler olmak üzere altı sınıfa ayrılır.³ Bu etiyolojilerin birçoğu temel olarak nörogörüntüleme ile teşhis edilir.² Antiepileptikler dışında spesifik tedaviye yönlendirmede ve prognozu belirlemede de nörogörüntülemenin önemi büyüktür.

İlk nöbetini geçiren hastalarda nöbet birçok faktörden dolayı tekrarlayabilir. Nedeni bilinmeyen hastalarla kıyaslandığında kraniyal görüntülemesinde lezyon saptananların nöbetinin tekrarlama riskinin iki kat fazla olduğu gösterilmiştir. (ilk bir yıl içinde %10 a %26 iken, beş yılda % 29 a %48 olarak bulunmuştur.)

Çocukluk çağı epilepsilerinde nörogörüntüleme kritik öneme sahip olmakla birlikte; doğru tanı için görüntüleme bulguları, anamnez, fizik muayene, elektroensefalogram gibi nörofizyolojik test bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.⁴

Kendini sınırlayan santralemporal diken dalga epilepsisi, çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsisi, juvenil miyoklonik epilepsisi

¹ Arş Gör. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., mpiresari2@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7035-6673

² Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., shaspolat@akdeniz.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3596-1816

³ Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji (Radyodiagnostik) AD., utkusenol@akdeniz.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1159-6386

posterior ve bilateral hipokampus ve parahipokampal girusun aktivasyonunu göstermektedir. Bellek fMRG paradigmalarının etkili olabilmesi için rezeksiyon için hedeflenmeyen tarafın bellek kapasitesinin ortaya konması ve ameliyat sonrası bellek performansının öngörülmesi gerekir.⁴¹

İşlevlerin lokalizasyonu için daha invazif teknikler, doğrudan kortikal stimülasyon (DCS) ve WADA testtir.³⁴ DCS' de işlevleri lokalize etmek için kraniyotomiye takiben beyne elektrik stimülasyon uygulanmasıyla motor, duyuşal veya daha üst düzey nörobilişsel işlevler test edilir.⁵⁰ Prosedürün cerrahi riski, rahatsızlık, hastanede kalış süresinin uzaması ve sınırlı kortikal kapsama alanı DCS'nin dezavantajlarıdır. WADA testinde, tek taraflı karotis damarına sodyum amobarbital enjeksiyonu yapılarak, enjeksiyon yapılan hemisfer geçici olarak inaktif edilir; böylece kontralateral hemisferde bellek ve dil fonksiyonları değerlendirilebilir. fMRG gerektiğinde tekrarlanabilirliği, morbiditesinin daha az olması ve daha az maliyetli olması nedeni ile DCS ve WADA testine alternatif bir yöntemdir.

fMRG görüntülerinde aktive olan bölgeler, DCS haritalamasında tanımlananlardan daha kapsamlı olma eğilimindedir. DCS'de aktive olan alanlar dil işlevleri için çok önemli olmayabilir veya aktive olmayan alanlar dilde hala önemli olabilir. Çalışmalar, fMRI ve DCS haritalamasının birleştirilmesinin epilepsi cerrahisi sonrası dil sonuçlarını tek başına her iki testten daha iyi tahmin edebileceğini göstermiştir. fMRI ve DCS dil bulguları uyumlu olduğunda, kombine testler rezektif cerrahi sonrası dil sonucu için %100 duyarlılık ve %75 özgüllük göstermiştir.⁵³

fMRI postoperatif defisitlerin yararlı bir öngörücüsü olabilir ve eloquent korteks alanlarının korunması yoluyla rezektif cerrahinin risklerini azaltmaya yardımcı olabilir.⁵⁴

Sonuç olarak; epilepside nörogörüntüleme, özellikle MRG, lezyonların tanısı ve takibinde, tedavi şeklini belirlemede ve epilepsi cerrahisine aday olacak hastaların seçiminde ve cerrahiden

fayda görecektir hastaların belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Manyetik alan gücünde ve rezolüsyondaki artışlar, gelişen teknoloji nörogörüntülemenin rolünün daha da artacağını göstermektedir. Kritik öneme sahip nörogörüntüleme ile birlikte, doğru tanı ve tedavi için görüntüleme bulguları anamnez, fizik muayene, EEG bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
2. Lapalme-Remis S, Nguyen DK. Neuroimaging of Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022 Apr 1;28(2):306-338. doi: 10.1212/CON.0000000000001080
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, . et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709
4. Jackson, G.D., Kuzniecky, R. (2008). Structural Neuroimaging. In: JR. Engel, J., Pedley, A.T. (eds) *Epilepsy*. vol 1 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA
5. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019 ;60(6):1054-1068. doi: 10.1111/epi.15612.
6. Lee YJ. Advanced neuroimaging techniques for evaluating pediatric epilepsy. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(3):88-95. doi: 10.3345/kjp.2019.00871
7. Karaman ZF, Coşkun A. Çocukluk çağı epilepsilerinde nörogörüntüleme. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.154-61.
8. Trofimova A, Milla SS, Ryan ME, et al. ACR Appropriateness Criteria® Seizures-Child. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(5S):S199-S211. doi: 10.1016/j.jacr.2021.02.020.
9. Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(3):248-56. doi: 10.1111/dmcn.12629.
10. Türk Radyoloji Derneği, MRG ve BT inceleme standartları, 2018
11. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:985-1014. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X.
12. Wycliffe, N.D., Holshouser, B.A., Bartnik-Olson, B., Ashwall, S. (2018) Pediatric Neuroimaging. In: Swainman, K.F., Ashwal, S., Ferriero, D.M., Schor, N.F., Finkel, R.S., Gropman, A.L., Pearl, P.L., Shevell, M.L. (eds) *Pediatric*

- Neurology Principle and Practise.sixth edition . Elsevier, New York
13. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Esparza-Estaún J, Galinas-Victoriano F, Aguilera-Albesa S, Sagastibelza-Zabaleta A. Magnetic resonance imaging abnormalities in children with epilepsy. *Eur J Neurol*. 2012;19(8):1053-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03640.x
 14. Wang I, Bernasconi A, Bernhardt B et al. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. *Epileptic Disord*. 2020;22(4):421-437. doi: 10.1684/epd.2020.1174.
 15. Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1491-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.283
 16. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:643–7.18.
 17. Adamczyk B, Węgrzyn K, Wilczyński T, Maciarz J, Morawiec N, Adamczyk-Sowa M. The Most Common Lesions Detected by Neuroimaging as Causes of Epilepsy. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):294. doi: 10.3390/medicina57030294
 18. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1648-1656. doi: 10.1056/NEJMoa1703784.
 19. Havalı C, Bako D. Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlara Tanısal Yaklaşım: 36 Hastanın Klinik, Görüntüleme ve Laboratuvar Verileri. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2021;15:365-372
 20. Barkovich, A.J, Raybound, C., Hedlund, G.L., Jones, B.V. Cerebral Hemispheres, Malformations (2015). In: Barkovich, A.J., Koch, B.L., Moore, K.R. (eds) *Pediatric Neuroradiology*. Elsevier. Philadelphia,PA
 21. Knake, S., Grant, P.E. Magnetic resonance imaging techniques in the evaluation for epilepsy surgery. (2006). In: Wylee, E., Gupta, A., Lachhwani, K.D.(eds) *The Treatment of Epilepsy*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA
 22. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. 2022;63(8):1899-1919. doi: 10.1111/epi.17301
 23. Schurr J, Coras R, Rossler K, et al. Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in frontal lobe epilepsy: a new clinico-pathological entity. *Brain Pathol*. 2017;27(1):26–35.
 24. De Ciantis A, Barba C, Tassi L, et al. 7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging. *Epilepsia*. 2016;57(3):445–54
 25. Russo C, Nastro A, Cicala D, De Liso M, Covelli EM, Cinalli G. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2497-2509. doi: 10.1007/s00381-020-04705-4.
 26. Krueger DA, Northrup H, Tuberous I. Pediatric neurology tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2022;49:255–265
 27. Ozdemir SO, Citak Kurt AN, Özlü SG. Clinical and Radiological Features of Neurofibromatosis type 1: Single center's experience. *Ankara Med J*. 2020; 20(1): 224-233
 28. Angelova-Toshkina D, Decker JA, Traunwieser T, et al. Comprehensive neurological evaluation of a cohort of patients with neurofibromatosis type 1 from a single institution. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023;43:52-61. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.02.006.
 29. Anand G, Vasallo G, Spanou M, et al. Diagnosis of sporadic neurofibromatosis type 2 in the paediatric population. *Arch Dis Child*. 2018 May;103(5):463-469. doi: 10.1136/archdischild-2017-313154.
 30. Mirzaa, G.M., Yuskaitis,C.J., Poduri, A. (2018) Focal Structural Epilepsy. In: Swainman, K.F., Ashwal, S., Ferriero, D.M., Schor, N.F., Finkel, R.S., Gropman,A.L., Pearl, P.L., Shevell, M.L. (eds) *Pediatric Neurology Principle and Practise..* Elseiver, New York.
 31. Juhász C, John F. Utility of MRI, PET, and ictal SPE-CT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy. *Seizure*. 2020;77:15-28. doi: 10.1016/j.seizure.2019.05.008.
 32. Rostampour M, Hashemi H, Najibi SM, Oghabian MA. Detection of structural abnormalities of cortical and subcortical gray matter in patients with MRI-negative refractory epilepsy using neurite orientation dispersion and density imaging. *Phys Med*. 2018;48:47-54. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.03.005.
 33. Pasca L, Sanvito F, Ballante E, et al. Arterial spin labeling qualitative assessment in paediatric patients with MRI-negative epilepsy. *Clin Radiol*. 2022;76(12):942.e15-942.e23. doi: 10.1016/j.crad.2021.09.016
 34. Hales PW, Kawadler JM, Aylett SE, Kirkham FJ, Clark CA. Arterial spin labeling characterization of cerebral perfusion during normal maturation from late childhood into adulthood: normal 'reference range' values and their use in clinical studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(5):776-84. doi: 10.1038/jcbfm.2014.17.
 35. Soares BP, Porter SG, Saindane AM, Dehkharghani S, Desai NK. Utility of double inversion recovery MRI in paediatric epilepsy. *Br J Radiol*. 2016;89(1057):20150325. doi: 10.1259/bjr.20150325. Epub 2015 Nov 3
 36. Jeon TY, Kim JH, Lee J, Yoo SY, Hwang SM, Lee M. Value of Repeat Brain MRI in Children with Focal Epilepsy and Negative Findings on Initial MRI. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):729-738. doi: 10.3348/kjr.2017.18.4.729.
 37. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *Am J Neuroradiol* 2020;21:1099–1109
 38. Eltze CM, Chong WK, Bhate S, Harding B, Neville BG, Cross JH. Taylor-type focal cortical dysplasia in infants: some MRI lesions almost disappear with maturation of myelination. *Epilepsia*. 2005;46(12):1988-92. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00339.x
 39. Thomas, H.R., Chugani, H.T. (2008). Positron Emission Tomography In: JR. Engel, J., Pedley, A.T (eds). *Epilepsy*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA

40. Pedersen C, Aboian M, Messina SA, Daldrop-Link H, Franceschi AM. PET/MRI Applications in Pediatric Epilepsy. *World J Nucl Med.* 2023;22(2):78-86. doi: 10.1055/s-0043-1764303.
41. Gailard, W.D. (2006). Metabolic and Functional Neuroimaging In: Wylie, E., Gupta, A., Lachhwani, K.D. (eds) *The Treatment of Epilepsy. Principles and practise.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA
42. Flaus A, Mellerio C, Rodrigo S, Brulon V, Lebon V, Chassoux F. 18F-FDG PET/MR in focal epilepsy: A new step for improving the detection of epileptogenic lesions. *Epilepsy Res.* 2021 ;178:106819. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106819
43. Kazemi, M.J., O'Brien, T.J., Cascino, G.D., So, E.L. (2008). Single Photon Emission Computed Tomography In: JR. Engel, J., Pedley, A.T. (eds). *Epilepsy.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA
44. Günbey C, Yalnızoğlu D. Çocukluk çağında epilepsi cerrahisi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.204-9
45. Moreau JT, Saint-Martin C, Baillet S, Dudley RWR. MNI SISCOM: an Open-Source Tool for Computing Subtraction Ictal Single-Photon Emission CT Coregistered to MRI. *J Digit Imaging.* 2021;34(2):357-361. doi: 10.1007/s10278-021-00422-9.
46. Blüml S, Saunders A, Tamrazi B. Proton MR Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(6):1462. doi: 10.3390/diagnostics12061462
47. Pan JW, Antony A, Tal A, et al. MR spectroscopic imaging at 3 T and outcomes in surgical epilepsy. *NMR Biomed.* 2021;34(6):e4492. doi: 10.1002/nbm.4492.
48. Petroff, O.A.C., Duncan, J.S., (2008). Magnetic Resonance Spectroscopy In: JR Engel, J., Pedley, A.T. (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA
49. Mohammadzadeh P, Nazarbaghi S. The prevalence of drug-resistant-epilepsy and its associated factors in patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2022;213:107086
50. Madaan P, Gupta A, Gulati S. Pediatric Epilepsy Surgery: Indications and Evaluation. *Indian J Pediatr.* 2021;88(10):1000-1006. doi: 10.1007/s12098-021-03668-x.
51. Yoganathan K, Malek N, Torzillo E, Paranathala M, Greene J. Neurological update: structural and functional imaging in epilepsy surgery. *J Neurol.* 2023;270(5):2798-2808. doi: 10.1007/s00415-023-11619-z.
52. Ives-Deliperi VL, Butler JT. Functional Mapping in Pediatric Epilepsy Surgical Candidates: Functional Magnetic Resonance Imaging Under Sedation With Chloral Hydrate. *Pediatr Neurol.* 2015;53(6):478-84. doi: 10.16/j.pediatrneurol.2015.08.015
53. Rolinski R, Austermuehle A, Wiggs E et al. Functional MRI and direct cortical stimulation: prediction of postoperative language decline. *Epilepsia* 2019;60(3):560-570
54. Duncan JS, Trimmel K. Advanced neuroimaging techniques in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2022; 35(2):189-195

BÖLÜM 27

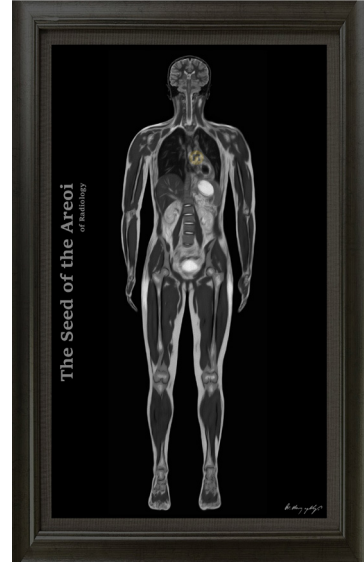
NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Gamze SARIKAYA UZAN¹

Fatma Ceren SARIOĞLU²

Handan GÜLERYÜZ UÇAR³

Uluç YİŞ⁴



GİRİŞ

Nöromusküler hastalıklar (NMH), ön boynuz, periferik sinir, nöromusküler kavşak ve kastan oluşan sistemin bir veya daha fazla bölgesinde ortaya çıkan hastalıklardır¹. En sık karşılaşılan pediatrik NMH, sıklığı yaklaşık 5000 erkekten birinde görülen Duchenne musküler distrofidir (DMD)². Ülkemizde DMD'den sonra en sık limb-girdle musküler distrofiler (LGMD) ve konjenital musküler distrofilerin (KMD) görüldüğü bildirilmiştir³. Nöromusküler hastalıkların klinik ve genetik heterojenliği, genetik yöntemlerle ile tanının her zaman konulamaması (önemi bilinmeyen varyantların yorumlanmasındaki zorluklar gibi nedenlerle) ek tanı yöntemlerine ihtiyaç doğurmuştur⁴. Son yıllarda DMD, Spinal musküler atrofi (SMA) gibi NMH'a dair gelişen tedavi yöntemleri bu hastalıkların tanılarının erken konulmasını gerektirmiştir. Nöromusküler hastalıkların tanısı kronolojik olarak klinik bulgular, elektrofizyolojik inceleme, genetik analiz yöntemleri ve kas biyopsisi yoluyla gerçekleştirilmektedir. Son yıllarda genetik analiz yöntemleri kas biyopsisinin

önüne geçmiştir. Ancak çoğu zaman bu hastalıklara tanı koyabilmek için genetik testler yetersiz kalabilmektedir. Kaslara ve tüm vücuda yönelik görüntülemeler ile NMH için uygun genetik analizlere yönlenebilmek de sağlanmıştır. Böylece belirli genlere yönelik çalışma yapılarak tanının kolaylaşması beklenmektedir. Ayrıca görüntüleme bulguları, gerektiğinde kas biyopsisi ve iğne elektromiyografi (EMG) için uygun kasın seçimi, distrofik ve distrofik olmayan değişikliklerin ayrımı, hastalığın gidişatı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesini sağlamaktadır^{5,6}. Buna ek olarak radyolojik yöntemler kas yapılarının ayrıntılı olarak incelenmesi, kas hasarının ciddiyetini ve kas tutulumunu analiz edilmesi gibi konularda klinisyenlere yardımcı olabilmektedir. Laboratuvar analizleri, elektrofizyolojik çalışmalar gibi testler ve kas biyopsileri tanıya yardımcı olsalar da kesinleştirecek özgüllüğe sahip değildir. Edinsel NMH'da ise ayırıcı tanının ivedilikle yapılması gereken hastalıklarda görüntüleme yöntemleri tanı algoritmasında daha önde yer almaktadır. Bu yazıda NMH'ın tanı ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin yeri üzerinde durulacaktır.

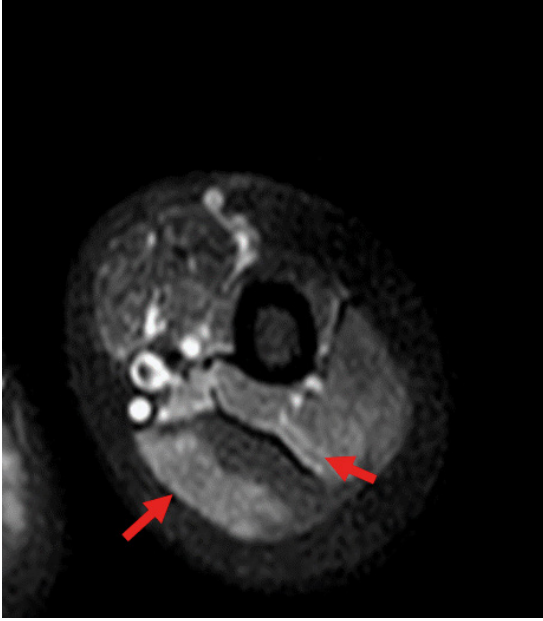
¹ Arş. Gör. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, gamzeuzan36@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5028-9995

² Doç Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., drcerenunal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6714-2367

³ Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., handan.guleryuz@deu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1691-1362

⁴ Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., ulyis@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8355-1411

füz artış ve kemik ekojenite kaybı ile atenüasyon; yağlı dejenerasyon gelişmesine bağlı son dönem kas hastalığı bulgusudur. Dermatomyozitte kal-sifikasyonlar, eozinofilik miyozitte irregüler fas-yal kalınlaşma dikkat çeker⁹. İnkluzyon cisimcikli miyozite kaslarda amiloid-B proteinini birikmesine bağlı etkilenme olur. Sıklıkla uyluk kasları anteri-or yüzü tutulur⁵⁵.



Resim 4. Dermatomyozit tanılı hastamızın T2-ağırlıklı aksiyel STIR görüntülerde uyluk fleksör kaslarında hiperintensite izleniyor. (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Radyoloji bilim dalı arşivinden alınmıştır.)

KAYNAKLAR

- Dowling JJ, D Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet A*. 2018 Apr;176(4):804-841.
- Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States [published correction appears in *Pediatrics*. 2015 May;135(5):945]. *Pediatrics*. 2015;135(3):513-521.
- Topaloglu H. Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol*. 2013;32(3):138-141.
- Warman-Chardon J, Straub V. The Role of Muscle Imaging in the Diagnosis and Assessment of Children with Genetic Muscle Disease. *Neuropediatrics*. 2017 Aug;48(4):233-241.
- Caetano AP, Alves P. Advanced MRI Patterns of Muscle Disease in Inherited and Acquired Myopathies: What the Radiologist Should Know. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2019;23(3):e82-e106.
- Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol*. 2010 Oct;20(10):2447-60.
- Diaz-Manera J, Pichiecchio A, Santini F, Filosto M. Editorial: Imaging of Neuromuscular Diseases. *Front Neurol*. 2021 Dec 2;12:814579.
- Wijntjes J, van Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle Nerve*. 2021 Apr;63(4):455-466.
- Simon NG, Noto YI, Zaidman CM. Skeletal muscle imaging in neuromuscular disease. *J Clin Neurosci*. 2016 Nov;33:1-10.
- Sudoł-Szopińska I, Jacques T, Gietka P, Cotten A. Imaging in dermatomyositis in adults and children. *J Ultrasound*. 2020;20(80):e36-e42.
- Willcocks RJ, Rooney WD, Triplett WT, et al. Multicenter prospective longitudinal study of magnetic resonance biomarkers in a large Duchenne muscular dystrophy cohort. *Ann Neurol* 2016; 79(04):535-547.
- Bonati U, Hafner P, Schädelin S, et al. Quantitative muscle MRI: a powerful surrogate outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015;25(09):679-685.
- Fischmann A, Hafner P, Gloor M, et al. Quantitative MRI and loss of free ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol* 2013;260(04):969-974.
- Hollingsworth KG, Garrood P, Eagle M, Bushby K, Straub V. Magnetic resonance imaging in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal assessment of natural history over 18 months. *Muscle Nerve* 2013;48(04):586-588.
- Willcocks RJ, Arpan IA, Forbes SC, et al. Longitudinal measurements of MRI-T2 in boys with Duchenne muscular dystrophy: effects of age and disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014;24(05):393-401.
- Faridian-Aragh N, Wagner KR, Leung DG, Carrino JA. Magnetic resonance imaging phenotyping of Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2014;50(06):962-967.
- Straub V, Bushby K. The childhood limb-girdle muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol*. 2006 Jun;13:104-114.
- Straub V, Murphy A, Udd B; LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul Disord*. 2018 Aug;28(8):702-710.
- ten Dam L, van der Kooi AJ, van Wittingen M, de Haan RJ, de Visser M. Reliability and accuracy of skeletal muscle imaging in limb-girdle muscular dystrophies. *Neurology*. 2012;79(16):17161723.
- Tasca G, Monforte M, DiazManera J, et al. MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):7277.
- Paradas C, Llauger J, DiazManera J, et al. Redefining dysferlinopathy phenotypes based on clinical findings and muscle imaging studies. *Neurology*. 2010;75(4):316323.
- Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B, et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital mus-

- cular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSM1). *Neuromuscul Disord.* 2002 Oct;12(7-8):631-638.
23. Bertini E, D'Amico A, Gualandi F, Petrini S. Congenital muscular dystrophies: a brief review. *Semin Pediatr Neurol.* 2011 Dec;18(4):277-288.
 24. Graziano A, Bianco F, D'Amico A, et al. Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy: a population study. *Neurology.* 2015 Mar 3;84(9):904-11.
 25. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jan;43(1):163-77.
 26. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* 2009 Nov;132(Pt 11):3175-86.
 27. O'Grady GL, Lek M, Lamande SR, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy: We are halfway there. *Ann Neurol.* 2016 Jul;80(1):101-11.
 28. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, et al. Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology.* 2015 Mar 31;84(13):1369-78.
 29. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014 Apr;24(4):289-311.
 30. Sarkozy A, Torelli S, Mein R, et al. Mobility shift of beta-dystroglycan as a marker of *GMPPB* gene-related muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Jul;89(7):762-768.
 31. Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Sep;19(8):1389-1396.
 32. Tubridy N, Fontaine B, Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2001 Oct;14(5):575-82.
 33. North KN, Wang CH, Clarke N, et al. International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2014 Feb;24(2):97-116.
 34. Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(6):1640-1661.
 35. Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:435-448.
 36. Mercuri E, Clements E, Offiah A, et al. Muscle magnetic resonance imaging involvement in muscular dystrophies with rigidity of the spine. *Ann Neurol.* 2010 Feb;67(2):201-208.
 37. Klein A, Jungbluth H, Clement E, et al. Muscle magnetic resonance imaging in congenital myopathies due to ryanodine receptor type 1 gene mutations. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1171-1179.
 38. Warman-Chardon J, Diaz-Manera J, Tasca G, Straub V. MRI workshop study group. 247th ENMC International Workshop: Muscle magnetic resonance imaging - Implementing muscle MRI as a diagnostic tool for rare genetic myopathy cohorts. Hoofddorp, The Netherlands, September 2019. *Neuromuscul Disord.* 2020 Nov;30(11):938-947.
 39. Harris E, McEntagart M, Topf A, et al. Clinical and neuroimaging findings in two brothers with limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(2):170-174.
 40. Pisciotta C, Shy ME. (2023). Hereditary neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology, Vol 195. Motor System Disorders, Part I: Normal Physiology and Function and Neuromuscular Disorders.* Elsevier B.V. 2023.p.609-617. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98818-6.00009-1>.
 41. Kim HS, Kim HJ, Nam SH, et al. Clinical and Neuroimaging Features in Charcot-Marie-Tooth Patients with *GDAP1* Mutations. *J Clin Neurol.* 2021 Jan;17(1):52-62.
 42. Aho TR, Wallace RC, Pitt AM, Sivakumar K. Charcot-Marie-Tooth disease: extensive cranial nerve involvement on CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Mar;25(3):494-497.
 43. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2011;36:123-33.
 44. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388(10045):717-727.
 45. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Mar;25:5-16.
 46. Baran GA, Sowell MK, Sharp GB, Glasier CM. MR findings in a child with Guillain-Barré syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Jul;161(1):161-3.
 47. Liu L, Ye Y, Wang L, Song X, Cao J, Qi Y, Xing Y. Nerve ultrasound evaluation of Guillain-Barré syndrome subtypes in northern China. *Muscle Nerve.* 2021 Nov;64(5):560-566.
 48. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision [published correction appears in *J Peripher Nerv Syst.* 2022 Mar;27(1):94] [published correction appears in *Eur J Neurol.* 2022 Apr;29(4):1288]. *J Peripher Nerv Syst.* 2021;26(3):242-268.
 49. Sarıkaya Uzan G, Vural A, Yüksel D, et al. Pediatric-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Multicenter Study. *Pediatr Neurol.* 2023 Aug;145:3-10.

50. Di Pasquale A, Morino S, Loreti S, Bucci E, Vanacore N, Antonini G. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology*. 2015 Feb 24;84(8):803-9.
51. Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):343-354. Published 2011 Jun 8. doi:10.1038/nrneurol.2011.63
52. Schulze M, Kötter I, Ernemann U, et al. MRI findings in inflammatory muscle diseases and their noninflammatory mimics. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jun;192(6):1708-16.
53. Yoshida K, Kurosaka D, Joh K, et al. Fasciitis as a common lesion of dermatomyositis, demonstrated early after disease onset by en bloc biopsy combined with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3751-3759.
54. Del Grande F, Carrino JA, Del Grande M, Mammen AL, Christopher Stine L. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies. *Top Magn Reson Imaging*. 2011;22(2):39-43.
55. Schulze M, Kötter I, Ernemann U, et al. MRI findings in inflammatory muscle diseases and their noninflammatory mimics. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jun;192(6):1708-1716.
55. Yiş U, Uyanik G, Rosendahl DM, et al. Clinical, radiological, and genetic survey of patients with muscle-eye-brain disease caused by mutations in POMGNT1. *Pediatr Neurol*. 2014;50(5):491-497.
56. Böhm J, Yiş U, Ortaç R, et al. Case report of intrafamilial variability in autosomal recessive centronuclear myopathy associated to a novel BIN1 stop mutation. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:35.

BÖLÜM 28

HAREKET BOZUKLUKLARINDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Esra SERDAROĞLU¹
Merve YAZOL²

GİRİŞ

Hareket bozuklukları istemsiz hareketler ve/veya postürlerin görüldüğü durumlardır, istemli hareketlerin yapılmasında güçlükler olur. Çocukluk çağında hareket bozuklukları sıklıkla hiperkinetik istemsiz hareketler şeklindedir. En sık görülen formları distoni ve kore olmakla beraber sıklıkla hastalarda çeşitli hareket bozuklukları bir arada izlenir.¹

Hareket bozukluklarının etyolojisinde pek çok neden olabilir; yapısal, nörodejeneratif, metabolik, genetik ve edinsel faktörler çocuklarda istemsiz hareket kliniğine yol açabilir. Nörogörüntüleme, klinik değerlendirmelere hem tanı konulma aşamasında hem de dejeneratif hastalıkların izlem sürecinde önemli bir destek sağlar.²

Nörogörüntüleme araçlarından bilgisayarlı tomografi özellikle acil durumlarda tercih edilir, kalsifikasyon ve kanama odaklarının tespitinde yardımcıdır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, yüksek çözünürlükle beyin yapısını inceleme şansı verir. MR görüntülemede örüntü tanıma ve klinik ipuçlarının analiz edilmesi tanıya daha hızlı ulaştırır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)



mineralizasyonu gösteren SWI (Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme) sekansları, metabolitlerin değerlendirilmesi için MR spektroskopi hareket bozukluğu hastalarında sıklıkla yol göstericidir.³

Hareket bozukluklarının görüntüleme bulgularından öne çıkan ortak özellikler; bazal gangliyon (BG) mineralizasyonu, bazal gangliyon T2 hiperintensitesi, beyaz cevherin baskın olarak tutulumu ve MR görüntülemenin normal olarak değerlendirildiği durumlar olarak sınıflanabilir.^{2,4-7} Bu bölümde çeşitli hastalık örnekleriyle bu yaygın nörogörüntüleme özellikleri tanıtılacaktır.

A) BAZAL GANGLİYON MİNERALİZASYONU

Derin gri cevher, beyin sapı ve dentat çekirdekler fizyolojik mineralizasyon bölgeleridir. Bu bölgelerde doğumda tespit edilebilir bir mineralizasyon yoktur ancak okul çağına gelindiğinde hafif düzeyde fizyolojik demir birikimi görülür ve yaş ilerledikçe bu durum artar. Bunun yanı sıra çeşitli nörometabolik hastalıklarda patolojik birikimlere de maruz kalır.

¹ Doç. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., esra.serdaroglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9925-0859

² Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Radyoloji BD., myazol@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1437-8998

D NORMAL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Bazı metabolik ve genetik hareket bozukluklarında görüntüleme anormal bir bulgu olmayabilir veya özgül olmayan yaygın atrofi gibi belli bir tanıya işaret etmeyen bulgular görülebilir. Örneğin Lesch-Nyhan hastalığı ve Niemann-Pick hastalığı tip C'de hacim kaybı gözlenebilir, fakat bu bulgu tanı için özgül değildir. Glukoz transporter 1 (GLUT1) eksikliğinde yaygın atrofi görülebileceği gibi tamamen normal görüntüleme de elde edilebilir.

Glukoz transporter 1 (Glut1) eksikliği

GLUT1 eksikliği *SLC2A1* genindeki varyantlara bağlı olarak beyinde glukoz transporter 1 eksikliği görülmesi ile karakterizedir. Paroksizmal egzersizle ilişkili diskinezi, epilepsi, paroksizmal koreatetoz, ataksi, distoni, alternan hemipleji, anormal göz hareketleri, zihinsel etkilenme ve edinilmiş mikrosefali gibi çeşitli bulgular görülebilir. Açlık ve enfeksiyon gibi stres durumlarında bulgular artar. Beyin omurilik sıvısında glukoz düşüklüğü hastalığın biyokimyasal belirticidir. Ketojenik diyet ile dramatik yanıt alınır.¹

GLUT1 eksikliği sendromunda nörogörüntülemenin yeterince tanısal olmadığı düşünülmektedir. Olguların dörtte birinde BC anomalileri görülür, bunun dışında çoğunda MRG normaldir (18). GLUT1 eksikliği sendromu olgularında miyelinizasyonda yaygın gecikme, subkortikal U-liflerinde izole sinyal anomalileri, ekstraaksial BOS mesafesinde belirginleşme bildirilmiştir. MRG'de her iki anterior frontal lobda daha baskın simetrik olarak birleşik T2 hiperintens/T1 hipointens sinyal anormallikleri izlenebilir. İlk MRG'si normal olan GLUT1 eksikliği olgusunda, ketojenik diyetin başlamasından sonra yapılan MR görüntüleme, derin BC'de ortaya çıkan bilateral sinyal değişiklikleri diyetle ilişkilendirilmiştir. Ketojenik diyetin başlamasından 6 ay sonra normale dönen görüntüleme bulguları bildirilmiştir.

tir. MRS'de izlenen belirgin düşük NAA, yüksek Cho, hafif yüksek myo-inositol ve glutamat-glutamin pikleri demiyelinizasyon ve akson kaybını düşündürür.¹⁹

Beyin dokusunda glukoz kaynağının eksikliği nedeniyle enerji açığı, GLUT-1 eksikliği olan hastalarda görülen BC değişikliklerinin nedeni olabilir. Bu yüzden neonatal hipoglisemide görülen watershed hasara bağlı akut difüzyon kısıtlaması ile birlikte, kronik hipoglisemide olan geri dönüşümlü BC hiperintensiteleri bildirilmiştir. MRG ve MRS, özellikle nöbetleri olmayan hastalarda, ketojenik diyetle tedavinin etkinliğini izlemek için yararlı görüntüleme teknikleridir.¹⁸

SON SÖZ

Çocukluk çağında hareket bozukluklarının tanısı klinik ve radyolojik ipuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile konulabilir. Böylelikle özellikle tedavi edilebilir hastalıkların erken saptanması, doğru genetik danışmanlık verilmesi ve hastanın uygun terapiye ulaşması sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Jain R, Pandey S, Raghav S. Movement Disorders in Children. *Indian Pediatr.* 2021 Sep 15;58(9):861-870.
2. Rodan L, Yang E. Imaging in Metabolic Movement Disorders. In: Ebrahimi-Fakhari D, Pearl PL, eds. *Movement Disorders and Inherited Metabolic Disorders: Recognition, Understanding, Improving Outcomes.* Cambridge University Press; 2020:43-68.
3. Boddaert N, Brunelle F, Desguerre I. Clinical and imaging diagnosis for hereditary degenerative diseases. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:63-78. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00006-3.
4. Sedel F, Saudubray JM, Roze E, Agid Y, Vidailhet M. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inher Metab Dis.* 2008 Jun;31(3):308-18. doi: 10.1007/s10545-008-0854-5.
5. Ebrahimi-Fakhari D, Van Karnebeek C, Münchau A. Movement Disorders in Treatable Inborn Errors of Metabolism. *Mov Disord.* 2019 May;34(5):598-613. doi: 10.1002/mds.27568. Epub 2018 Dec 17.
6. Al Orf A, Waheed KB, Ali EM, Muhammad AK, Al Zaharani FM, Seth SA, et al. Inherited paediatric neurometabolic disorders, can brain magnetic resonance imaging predict? *Neurosciences (Riyadh).* 2020 Oct;25(5):392-398. doi: 10.17712/nsj.2020.5.20200072.

7. Mohammad SS, Angiti RR, Biggin A, Morales-Briceño H, Goetti R, Perez-Dueñas B, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in childhood bilateral basal ganglia disorders. *Brain Commun.* 2020 Oct 26;2(2):fcaa178. doi: 10.1093/braincomms/fcaa178.
8. Amaral LL, Gaddikeri S, Chapman PR, Roy R, Gaddikeri RS, Marussi VH, et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation: Clinicoradiological approach to diagnosis. *J Neuroimaging.* 2015 Jul-Aug;25(4):539-51. doi: 10.1111/jon.12195.
9. Kantamneni T, Mondok L, Parikh S. Inborn Errors of Metabolism with Movement Disorders: Defects in Metal Transport and Neurotransmitter Metabolism. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Apr;65(2):301-315. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.010.
10. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
11. Viola A, Chabrol B, Nicoli F, Confort-Gouny S, Viout P, Cozzzone PJ. Magnetic resonance spectroscopy study of glycine pathways in nonketotic hyperglycinemia. *Pediatric research.* 2002;52(2):292-300.
12. Heindel W, Kugel H, Roth B. Noninvasive detection of increased glycine content by proton MR spectroscopy in the brains of two infants with nonketotic hyperglycinemia. *American journal of neuroradiology.* 1993;14(3):629-35.
13. Biswas A, Malhotra M, Mankad K, Carney O, D'Arco F, Muthusamy K, et al. Clinico-radiological phenotyping and diagnostic pathways in childhood neurometabolic disorders—a practical introductory guide. *Translational Pediatrics.* 2021;10(4):1201.
14. Kapoor D, Garg D, Sharma S, Goyal V. Inherited Manganese Disorders and the Brain: What Neurologists Need to Know. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021 Jan-Feb;24(1):15-21. doi: 10.4103/aian.AIAN_789_20.
15. Osborn AG, Salzman KL, Anderson JS, Toga AW, Law M, Ross J, et al. *Imaging Anatomy Brain and Spine, E-Book: Imaging Anatomy Brain and Spine, E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2020.
16. Choudhri AF. *Pediatric neuroradiology: clinical practice essentials*: Georg Thieme Verlag; 2016.
17. Cheung M, Ng G, Lam W. Magnetic Resonance Imaging with Spectroscopy Findings in Neonatal Nonketotic Hyperglycinaemia: A Case Report. *Hong Kong Journal of Radiology.* 2020;23(1):44.
18. Méneret A, Roze E. GLUT1 Deficiency in a Patient Diagnosed as Cerebral Palsy: Is NGS a Valuable Tool to Be Considered in All Cases of CP to Detect Underlying Genetic Disorders? *Movement Disorders Clinical Practice.* 2019;6(4):277.
19. Ismayilova N, Hacohen Y, MacKinnon AD, Elmslie F, Clarke A. GLUT-1 deficiency presenting with seizures and reversible leukoencephalopathy on MRI imaging. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2018;22(6):1161-4.

BÖLÜM 29

NÖROGELİŞİMSEL HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Olca GÜNGÖR¹
Gülşay GÜNGÖR²

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (ASD), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve Tourette sendromu (TS) gibi nörogelişimsel bozuklukları (NGB) incelemek için nörogörüntüleme yöntemleri ümit vericidir. Son on yılda, NGB'lerin nörogörüntüleme çalışmalarının sayısında çarpıcı bir artış olmuştur. NGB'ler, merkezi sinir sisteminin anormal gelişimi ile karakterize edilir; bu bozuklukların semptomları erken bebeklik/çocukluk döneminde ortaya çıkar ve genellikle yetişkinlik boyunca devam eder. ASD, sosyal iletişim ve sosyal etkileşimdeki kalıcı eksikliklerin yanı sıra kısıtlı, tekrarlayan davranış kalıplarının varlığı (basmakalıp motor hareketler, katılık ve duyuusal fiksasyonlar gibi) ile işaretlenir. DEHB, dikkat eksikliği, hiperaktivite veya dürtüsellik bir kombinasyonu ile karakterize edilir ve yaklaşık %5-10'luk bir yaygınlığa sahiptir. TS, çoklu motor tikler ve bir veya daha fazla vokal tik ile belirlenir; tikler, ani ve tekrarlayan motor hareketler veya vokalizasyonlardır. TS'nin yaygınlığı yaklaşık %0,52'dir. Bu bozuklukların her biri erkeklerde kadınlardan daha yaygındır. NGB'ler işlevsellik üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir



ve gelişimin mümkün olan en erken aşamasında uygun ve hedefli tedaviyi yönlendirmek esastır. Nörogörüntüleme, klinik semptomların ortaya çıkmasıyla ilişkili nöral değişikliklerin gerçek zamanlı görselleştirilmesine olanak tanıdığı için NGB'lerin temel nörobiyolojik mekanizmalarını belirlemek için son derece yararlı olabilir. NGB'lerin davranışsal ve bilişsel çalışmaları, çocuklarda bozuklukların semptom profili ve tezahürü hakkında önemli bilgiler sunmaya devam ederken, bunlar tek başlarına eksiktir.^{1,2,3}

Nörogörüntüleme, beyindeki gri ve beyaz cevherin yapısını, beyaz cevher yollarının gücünü, beyin aktivasyon kalıplarını ve ağlar arasındaki bağlantıları inceleyerek sinirsel yapı ve işlev hakkında önemli bilgiler sunar. Bu teknoloji, klinik popülasyonları canlı olarak incelemek için eşsiz bir fırsat sağlar, böylece tedaviye ihtiyaç duyan bireylerde doğrudan beyin fonksiyonları incelenebilir. Bu, hayvan modellerindeki sınırlamaları aşarak, bozukluğun klinik belirtilerini daha doğru bir şekilde anlamamıza yardımcı olur. Nörogörüntüleme, NG'nin sinirsel kökenlerini araştırmak ve klinik profillerini daha iyi anlamak için değerli bilgiler sağlar. NGB'lerin sinirsel mekanizmaları

¹ Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., olcaygungor@pau.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8665-6008

² Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., drgulaygungor@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4470-9076

raması yapılmasını öneriyoruz. Ayrıca, bilinmeyen kökenli NGB'li hastalar için normal genetik ve metabolik taramadan sonra uzmanlaşmış bir merkezde sistematik (yeniden) değerlendirme-yi düşünülmelidir. Bu (yeniden) değerlendirme, nörolojik semptomlar/işaretlerden bağımsız olarak beyin bir MRG taramasını içermelidir.

KAYNAKLAR

- Altaye, M., Holland, S.K., Wilke, M., Gaser, C., 2008. Infant brain probability templates for MRI segmentation and normalization. *Neuroimage* 43, 721–730. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.060>.
- Aman, M.G., Lam, K.S., Collier-Crespin, A., 2003. Prevalence and patterns of use of psychotropic medicines among individuals with Autism in the Autism Society of Ohio. *J. Autism Dev. Disord.* 33, 527–534.
- Ameis, S.H., Szatmari, P., 2012. Imaging-genetics in autism spectrum disorder: advances, translational impact, and future directions. *Front. Psychiatry* 3, 1–13. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2012.00046>.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V. American Psychiatric Pub. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7, 254–266. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)7:4<254::AID-HBM4>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)7:4<254::AID-HBM4>3.0.CO;2-G).
- Auzias, G., Takerkart, S., Deruelle, C., 2016. On the influence of confounding factors in multisite brain morphometry studies of developmental pathologies: application to autism spectrum disorder. *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics* 20, 810–817. <http://dx.doi.org/10.1109/JBHI.2015.2460012>.
- Barnea-Goraly, N., Frazier, T.W., Piacenza, L., Minshew, N.J., Keshavan, M.S., Reiss, A.L., Hardan, A.Y., 2014. A preliminary longitudinal volumetric MRI study of amygdala and hippocampal volumes in autism. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 48, 124–128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.010>.
- Barsaglini, A., Sartori, G., Benetti, S., Pettersson-Yeo, W., Mechelli, A., 2014. The effects of psychotherapy on brain function: a systematic and critical review. *Prog. Neurobiol.* 114, 1–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.006>.
- Bishop, D., Rutter, M., 2008. Neurodevelopmental disorders: Conceptual issues. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. Blackwell Publishing Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/9781444300895.ch3>. pp. 32–41.
- Bloch, M.H., Leckman, J.F., Zhu, H., Peterson, B.S., 2005. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology* 65, 1253–1258. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000180957.98702.69>.
- Bloch, Y., Harel, E.V., Aviram, S., Govezensky, J., Ratzoni, G., Levkovitz, Y., 2010. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD subjects: a randomized controlled pilot study. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 755–758. <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2010.484466>.
- Chen, J., Liu, J., Calhoun, V.D., Arias-Vasquez, A., Zwiers, M.P., Gupta, C.N., Franke, B., Turner, J.A., 2014. Exploration of scanning effects in multi-site structural MRI studies. *J. Neurosci. Methods* 230, 37–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.04.023>.
- Cherkasova, M.V., Hechtman, L., 2009. Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. *Can. J. Psychiatry* 54, 651–664. <http://dx.doi.org/10.1177/070674370905401002>.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Beers, S.R., Hall, J., Frustaci, K., Masalehdan, A., Noll, J., Boring, A.M., 2001. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb. Cortex* 11, 552–557. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/11.6.552>.
- De Bie, H.M.A., Boersma, M., Wattjes, M.P., Adriaanse, S., Vermeulen, R.J., Oostrom, K.J., Huisman, J., Veltman, D.J., Delemarre-Van De Waal, H.A., 2010. Preparing children with a mock scanner training protocol results in high quality structural and functional MRI scans. *Eur. J. Pediatr.* 169, 1079–1085. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1181-z>.
- Fonov, V., Evans, A.C., Botteron, K., Almli, C.R., McKinstry, R.C., Collins, D.L., 2011. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage* 54, 313–327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.033>.
- Hazlett, H.C., Gu, H., Munsell, B.C., Kim, S.H., Styner, M., Wolff, J.J., Elison, J.T., Swanson, M.R., Zhu, H., Botteron, K.N., Collins, D.L., Constantino, J.N., Dager, S.R., Estes, A.M., Evans, A.C., Fonov, V.S., Gerig, G., Kostopoulos, P., McKinstry, R.C., Pandey, J., Paterson, S., Pruet Jr., J.R., Schultz, R.T., Shaw, D.W., Zwaigenbaum, L., Piven, J., 2017. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nat. Publ. Gr.* 542. <http://dx.doi.org/10.1038/nature21369>.
- Kana, R.K., Murdaugh, D.L., Libero, L.E., Pennick, M.R., Wadsworth, H.M., Deshpande, R., Hu, C.P., 2011. Probing the brain in autism using fMRI and diffusion tensor imaging. *J. Vis. Exp.* 55, 1–6. <http://dx.doi.org/10.3791/3178>.
- Lee, J.E., Bigler, E.D., Alexander, A.L., Lazar, M., DuBray, M.B., Chung, M.K., Johnson, M., Morgan, J., Miller, J.N., McMahon, W.M., Lu, J., Jeong, E.K., Lainhart, J.E., 2007. Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci. Lett.* 424, 127–132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.07.042>.
- Olfson, M., Marcus, S.C., Weissman, M.M., Jensen, P.S., 2002. National trends in the use of psychotropic medications by children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 41, 514–521. <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200205000-00008>.
- Reiersen, A.M., Constantino, J.N., Volk, H.E., Todd,

- R.D., 2007. Autistic traits in a population-based ADHD twin sample. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* 48, 464–472. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01720.x>
23. Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Greenstein, D., De Rossi, P., Sharp, W., 2013. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 74, 599–606. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.007>.
 24. von Rhein, D., Mennes, M., van Ewijk, H., Groenman, A.P., Zwiers, M.P., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D., Franke, B., Hoekstra, P.J., Faraone, S.V., Hartman, C., Buitelaar, J., 2015. The NeuroIMAGE study: a prospective phenotypic, cognitive, genetic and MRI study in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Design and descriptives. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 24, 265–281. <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-014-0573-4>.
 25. Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Inoue H, Kuwabara H, Kawakubo Y, Yahata N, Aoki S, Kano Y, Kato N, Kasai K (2010) Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 68:1141–1147
 26. Yoon, U., Fonov, V.S., Perusse, D., Evans, A.C., 2009. The effect of template choice on morphometric analysis of pediatric brain data. *Neuroimage* 45, 769–777. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.046>.
 26. Zaitsev, M., Dold, C., Sakas, G., Hennig, J., Speck, O., 2006. Magnetic resonance imaging of freely moving objects: prospective real-time motion correction using an external optical motion tracking system. *Neuroimage* 31, 1038–1050. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.039>
 27. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthelemy C, Samson Y (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 157:1988–1993

BÖLÜM 30

NÖROMETABOLİK HASTALIKLARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARINA GENEL BAKIŞ

Fadime GÜVEN¹
Ahmet Tuğrul AKKUŞ²

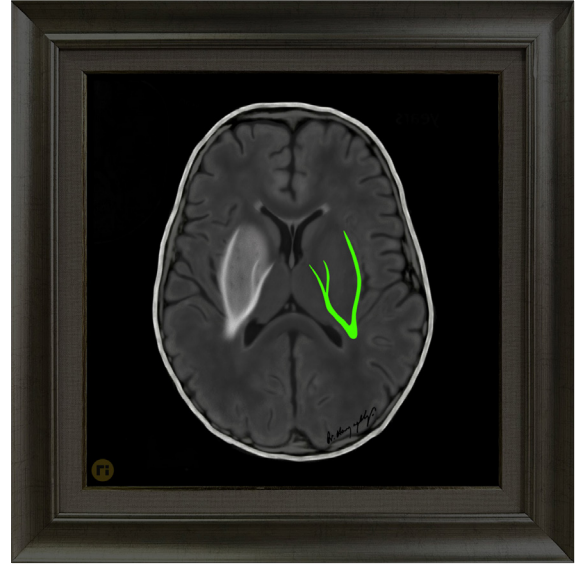
GİRİŞ

Kalıtsal nörometabolik bozukluklar (KNMB'lar) teşhisi zor olan bir hastalık grubudur. Nadir bir grup hastalık olup genellikle ciddi seyrederler. Ancak bazı KNMB'lar tedavi edilebilir. Bazı genetik farklılıklara rağmen çoğu KNMB'lar otozomal resesif bozukluklardır. Hastalıkların evresine bağlı olarak tanı anında klinik ve radyolojik bulgular oldukça değişken olabilir ve örtüşebilir, bu da tanıyı daha da zorlaştırır.¹ Her ne kadar çeşitli yazarlar KNMB'ları sınıflandırmak için sistemler önerse de bu sistemlerin uygulanması zordur.¹ KNMB'lar genellikle tam veya kısmi enzim eksiklikleri veya taşıyıcılardaki kusurlar sonucu toksik bir ürünün birikimi veya önemli bir son ürün eksikliği sonucu klinik bulgulara yol açarlar.

Bu kitap bölümünde metabolik hastalıklara algoritmik radyolojik yaklaşım ile ayırıcı tanı listesini daraltma hedeflenmektedir.

Radyolojik Sınıflama

Seçici yatkınlık beyin bazı anatomik yapılarının toksik uyarana daha duyarlı olmasıdır. Beyindeki tutulum paterni altta yatan metabolik bozukluk



hakkında fikir vermektedir. Bu tutulum paternlerinin bazıları tanı koydurucu bazıları tanıyı destekler nitelikte olup bazıları ise hastalığa özgül değildir. Hastalığın tutulum paterni beyin gelişim ve myelin maturasyon evresine, reseptör ve nörotransmitter dağılımına, moleküler içerikte bölgesel spesifik farklılıklara ve toksin afinitesine bağlı olarak değişkenlik gösterir.¹

Kortikal Gri Cevher Tutulumu

Sitotoksik Ödem

Sitotoksik ödem genellikle farklı mitokondriyal bozuklukların ayırt edici özellikleridir. Mitokondriyal bozuklukların prototipi laktik asidoz ve inme ile giden mitokondriyal ensefalopatidir (ME-LAS). Akut dönemde kortikal şişme ve damar dışı bir dağılımda meydana gelen difüzyon kısıtlılığı izlenir. Öncelikle görsel, somatosensoriyel, ve işitsel korteksler etkilenir. Zamanla kortikal laminar nekroz görülür, ardından hacim kaybı veya daha az yaygın olarak tam iyileşme görülebilir. Her ne kadar klasik olarak asimetrik tanımlansa da simetrik tutulum giderek artmaktadır.² Polimeraz gamma ilişkili hastalıklar (POLG 1), ubi-

¹ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., fadimefil@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-9598-8458

² Asis. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, akkustugrul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5269-2502

MR SPEKTROSKOPİNİN (MRS) ROLÜ

MR spektroskopisi nörometabolik hastalıkların incelenmesinde çok değerli bir modalitedir. Kreatin eksikliğinin tanısında tek bulgu 3.03 ppm'de kaybolmuş veya azalmış kreatin piki olabilmektedir. Yine mitokondrial hastalıkların tanısında 1.3 ppm'deki laktat pikinde azalma veya kaybolma tanıyı desteklemektedir. NKH' de 3.55 ppm'de artmış glisin piki, MSUD'da 0.9 ppm'de dallı zincirli amino asit piki, galaktozemi'de 3.7 ppm'de galaktitol piki, fenilketonüri'de 7.3 ppm'de fenilalanin piki ve Canavan hastalığında 2.01 ppm'de çok yüksek NAA piki görülmektedir.³

MRS aynı zamanda hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde de kullanılır. X-ALD'de normal gözükken parankimde NAA/kolin oranının 5'in altında olması hastalık progresyonu lehine değerlendirilir.³

MRS değerlendirirken önemli birkaç husus vardır. Laktat yüksekliği mitokondrial hastalıklara özgül değildir ve iskemik lezyonlara da bağlı görülebilirler. Normal yenidoğan beyinde de küçük laktat pikleri görülebilmektedir.³

SONUÇ

KNMB tanısı nöroradyoloji alanında zorluk teşkil eden bir tanıdır çünkü birçok klinik bulgu ve görüntüleme bulgusu bu hastalık grupları arasında örtüşmektedir. Ancak nörometabolik hastalık şüphesi durumunda radyolojik bulgulara algoritmik bir yaklaşım ayırıcı tanı listesinin daraltılmasına yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- Schiffmann, R. and M.S. van der Knaap, *Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders*. Neurology, 2009. **72**(8): p. 750-9.
- Bhatia, K.D., et al., *Acute Cortical Lesions in MELAS Syndrome: Anatomic Distribution, Symmetry, and Evolution*. AJNR Am J Neuroradiol, 2020. **41**(1): p. 167-173.
- Biswas, A., et al., *Clinico-radiological phenotyping and diagnostic pathways in childhood neurometabolic disorders-a practical introductory guide*. Transl Pediatr, 2021. **10**(4): p. 1201-1230.
- Barkovich, A.J., *An approach to MRI of metabolic disorders in children*. J Neuroradiol, 2007. **34**(2): p. 75-88.
- Vanhanen, S.L., R. Raininko, and P. Santavuori, *Early differential diagnosis of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, Rett syndrome, and Krabbe disease by CT and MR*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(8): p. 1443-53.
- Biswas, A., et al., *Expanding the Neuroimaging Phenotype of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses*. AJNR Am J Neuroradiol, 2020. **41**(10): p. 1930-1936.
- Smith, J.K., J.K. Mah, and M. Castillo, *Brain MR imaging findings in two patients with Alpers' syndrome*. Clin Imaging, 1996. **20**(4): p. 235-7.
- Engelsen, B.A., et al., *POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection*. Brain, 2008. **131**(Pt 3): p. 818-28.
- Quadri, M., et al., *Manganese transport disorder: novel SLC30A10 mutations and early phenotypes*. Mov Disord, 2015. **30**(7): p. 996-1001.
- Stamelou, M., et al., *Dystonia with brain manganese accumulation resulting from SLC30A10 mutations: a new treatable disorder*. Mov Disord, 2012. **27**(10): p. 1317-22.
- Herrero Hernandez, E., M.C. Valentini, and G. Discalzi, *T1-weighted hyperintensity in basal ganglia at brain magnetic resonance imaging: are different pathologies sharing a common mechanism?* Neurotoxicology, 2002. **23**(6): p. 669-74.
- Patay, Z., et al., *Neurometabolic diseases of childhood*. Pediatr Radiol, 2015. **45** Suppl 3: p. S473-84.
- Malik, P., et al., *Solving the hypomyelination conundrum - Imaging perspectives*. Eur J Paediatr Neurol, 2020. **27**: p. 9-24.
- Sasaki, M., et al., *MRI and CT findings in Krabbe disease*. Pediatr Neurol, 1991. **7**(4): p. 283-8.
- Muthusamy, K., et al., *Revisiting magnetic resonance imaging pattern of Krabbe disease - Lessons from an Indian cohort*. J Clin Imaging Sci, 2019. **9**: p. 25.
- Chen, C.Y., et al., *Neuroimaging findings in late infantile GM1 gangliosidosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(9): p. 1628-30.
- Hähnel, S. *Brain MRI Abnormalities in Phenylketonuria An Update on MR Imaging and MR Volumetry*. 2008.
- Stellingwerff, M.D., et al., *MRI Natural History of the Leukodystrophy Vanishing White Matter*. Radiology, 2021. **300**(3): p. 671-680.
- van der Knaap, M.S., et al., *Alexander disease: diagnosis with MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(3): p. 541-52.
- Grodd, W., et al., *In vivo assessment of N-acetylaspartate in brain in spongy degeneration (Canavan's disease) by proton spectroscopy*. Lancet, 1990. **336**(8712): p. 437-8.
- van der Knaap, M.S., et al., *Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children*. Ann Neurol, 1995. **37**(3): p. 324-34.
- Steenweg, M.E., et al., *L-2-Hydroxyglutaric aciduria: pattern of MR imaging abnormalities in 56 patients*. Radiology, 2009. **251**(3): p. 856-65.
- Muthusamy, K., et al., *Clinicoradiological Spectrum of L-2-Hydroxy Glutaric Aciduria: Typical and Atypical Findings in an Indian Cohort*. J Clin Imaging Sci, 2019. **9**: p. 3.

24. Otaduy, M.C., et al., *Proton MR spectroscopy and imaging of a galactosemic patient before and after dietary treatment*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(1): p. 204-7.
25. Chu, B.C., et al., *MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review*. Neuroradiology, 1999. **41**(10): p. 759-64.
26. Robertson, W.C., Jr., et al., *Basal ganglia calcification in Kearns-Sayre syndrome*. Arch Neurol, 1979. **36**(11): p. 711-3.
27. Chen, C.C., P.C. Chiu, and K.S. Shieh, *Type 1 GM1 gangliosidosis with basal ganglia calcification: a case report*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1999. **62**(1): p. 40-5.
28. Radmanesh, A., et al., *Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature*. Pediatr Radiol, 2008. **38**(10): p. 1054-61.
29. van der Knaap, M.S., et al., *Unusual variants of Alexander's disease*. Ann Neurol, 2005. **57**(3): p. 327-38.
30. Poretti, A., et al., *Neonatal neuroimaging findings in in-born errors of metabolism*. J Magn Reson Imaging, 2013. **37**(2): p. 294-312.
31. Phillips, M.D., et al., *Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(8): p. 1583-6.

| BÖLÜM 31

LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Ümmü ALAKUŞ SARI¹
Zehra Filiz KARAMAN²
Mustafa KENDİRCİ³



| GİRİŞ

Lizozomlar, alyuvarlar hariç her hücrede bulunan, çeşitli biyomateriyallerin ve makromoleküllerin (proteinler, polisakkaritler ve kompleks lipidler) daha küçük yapıtaşlarına parçalanmasından sorumlu, hücresel homeostazı sürdürmek için gerekli olan birden fazla metabolik yolu düzenleyen organellerdir.¹ 1955'te Christian De Duve tarafından keşfedilmesinden bu yana hücrelerin yıkım merkezi olarak nitelendirilen lizozomların hücresel metabolizma ve enerji üretiminde de önemli rolleri vardır.²

Lizozomlar, 60'dan fazla hidrolaz; proteinleri ve kompleks lipidleri etkin bir şekilde yapı bloğu moleküllerine katabolize eden sülfataz, fosfataz, lipaz, proteaz, karbonhidraz ve glikozidaz enzimlerini içermektedir.²

Lizozomal depo hastalıkları (LDH) ise büyük çoğunluğu lizozomal hidrolazlar olmak üzere, lizozomal membran proteinleri, lipit ve iyon taşıyıcılar, enzim düzenleyiciler veya aktivatörleri kodlayan genlerdeki patojenik mutasyonların sebep olduğu kalıtsal metabolik hastalıklardır.¹ Hastalıkların genetik temeli iyi anlaşılmasına rağmen

men hücresel düzeydeki mekanizmaların önemli bir kısmı hala gizemini korumaktadır. Esas patoloji yıkılamayan veya kısmen yıkılan makromoleküllerin lizozom içinde kademeli depolanması ile karakterizedir. Hücrelerde genişlemiş ancak işlevsiz lizozomlar birikir. Depolanma dışında lizozom-endozom-otofatik yolak, lizozom içi ve veziküler pH gibi pek çok metabolik yolak etkilenebilir. Sekonder olarak da immunolojik yanıtta, kolesterol ve kalsiyum dengesinde, mitokondri, endoplazmik retikulum, golgi cisimciği, peroksizom işlevlerinde bozukluklar meydana gelmektedir. Nihayetinde süreç hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.²

Günümüzde 70'ten fazla lizozomal depo hastalığı tanımlanmıştır. Tek tek düşünüldüklerinde nadirdirler ancak grup olarak toplam insidansı yaklaşık 1/5000-1/8000 canlı doğum arasında değişmektedir.^{3,4} Global olarak Gaucher hastalığı (GH) en yaygın görülen lizozomal depo hastalığıdır.⁵ Hem etnik kökene hem de coğrafyaya göre görülme sıklığı değişir. GH genel popülasyonda 1,5/100 000 oranında görülürken; Doğu Avrupa Yahudileri'nde (Aşkenazi Yahudileri) 1/800 oranında görülür. Yine Aşkenazi Yahudileri'nde

¹ Uzm. Dr., Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, alakusummu@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4385-8088

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., dr.fkaraman@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4552-8098

³ Prof. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., mustafa.kendirci@medipol.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2100-3628

moleküler nedenleri olduğundan, bu durum terapilerin de özel olarak uyarlanması gerektirir.³⁶

6) DESTEKLEYİCİ BAKIM

Komplikasyonların önlenmesi ve erken tedavisi için bireysel palyatif tedaviler yapılır. Karpal tünel sendromu, spinal kompresyon için dekompresyon cerrahileri; hidrosefali için şant operasyonu yapılır. Kalp yetmezliği, aritmi, hipertansiyon geliştiğinde medikal tedavi; kalp pili, kalp kapakçığı revizyonu uygulamaları gerekebilir. Solunum yetmezliğinde ventilasyon desteği; adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonları, ventilasyon tüpü takılması; işitme kayıplarında işitme cihazı takılması; yutma bozukluklarında perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) yerleştirilmesi, görme sorunları için düzeltici işlemler ve korneal opasitelerde kornea nakli ihtiyaçları olabilir. Ortopedik destekler ve deformiteler, kırıklar için düzeltici ameliyatlar, fizyoterapi hastaların mobilizasyonu ve yaşam kalitesini artırır.⁶

Sonuç olarak LDH'ı tek tek düşünüldüğünde nadir görülen ancak grup olarak yaygın olan kalıtsal metabolik hastalıklardır. Klinik özellikler her hastalıkta ve hastadan hastaya değişse de, hepsi progresif seyir izler. Bazılarının tedavisi mevcuttur, ancak hastaların karşılanmamış tıbbi ihtiyaçları devam etmektedir. Önemli oranda morbidite ve mortalite nedenidir. LDH'nın neonatal tarama programı panellerine dahil edilmesi, erken tanı ve tedavi sayesinde hastalıkların doğal seyirlerini olumlu yönde değiştirebilecektir. Hastalıkların kesin çözümünü hedefleyen yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med*. 2015 Jan 14;66:471–86.
- İnci A. Lizozomal Depo Hastalığı Gelişiminde Rolü Olan Yeni Mekanizmalar ve Depolanma Dışında Etkilenen Diğer Mekanizmalar. In: Tümer L, editor. *Lizozomal Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Yenilikler*. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 1–7.
- Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Dec 1;4(1).
- Schultz ML, Tecedor L, Chang M, Davidson BL. Clarifying lysosomal storage diseases. Vol. 34, *Trends in Neurosciences*. 2011. p. 401–10.
- Wang M, Li F, Zhang J, Lu C, Kong W. Global Epidemiology of Gaucher Disease: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023 May 1;45(4):181.
- Rajkumar V, Dumpa V. Lysosomal Storage Disease. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
- Vanier MT, Caillaud C, Levade T. *Inborn Metabolic Diseases*. 7th ed. Saudubray JM, Baumgartner MR, Garcia-Cazorla A, Walter JH, editor. Berlin: Springer; 2022. p.735–761.
- Kılıç M. Lizozomal Depo Hastalıkları. In: 'Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. p. 227–49.
- Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):476–476.
- Verity CM, Winstone AM, Stellitano L, Will R, Nicoll A. The epidemiology of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. *Arch Dis Child*. 2010 May;95(5):361–4.
- Biswas A, Malhotra M, Mankad K, Carney O, Darco F, Muthusamy K, et al. Clinico-radiological phenotyping and diagnostic pathways in childhood neurometabolic disorders—a practical introductory guide. *Transl Pediatr*. 2021;10(4):1201–30.
- Karimzadeh P, Ghofrani M, Nasiri S. Approach to Patients with Neurometabolic Diseases Who Show Characteristic Signs and Symptoms. Vol. 14, *Iran J Child Neurol*. Summer. 2020.
- Öktem RM, Biberoğlu G. Tanıda Yenilikler: Biyobelirteçler ve Tarama Testleri. In: Tümer L, editor. *Lizozomal Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Yenilikler*. 1st ed. Ankara: TürkiyeKlinikleri; 2021. p. 8–15.
- Kuchař L, Ledvinová J, Hřebíček M, Myšková H, Dvořáková L, Berná L, et al. Prosaposin Deficiency and Saposin B Deficiency (Activator-Deficient Metachromatic Leukodystrophy): Report on Two Patients Detected by Analysis of Urinary Sphingolipids and Carrying Novel PSAP Gene Mutations. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(4):613.
- Spiegel R, Bach G, Sury V, Mengistu G, Meidan B, Shalev S, et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: first report of saposin A deficiency in humans. *Mol Genet Metab*. 2005 Feb;84(2):160–6.
- Cesani M, Lorioli L, Grossi S, Amico G, Fumagalli F, Spiga I, et al. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat*. 2016 Jan 1;37(1):16–27.
- Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):257–63.

18. Jones S, Wijburg FA. Inborn Metabolic Diseases. 7th ed. Saudubray JM, Baumgartner MR, Garcia-Cazorla A, Walter JH, editor. Berlin: Springer; 2022. 765–780 p.
19. Parker EI, Xing M, Moreno-De-Luca A, Harmouche E, Terk MR. Radiological and clinical characterization of the lysosomal storage disorders: non-lipid disorders. *Br J Radiol*. 2014 Jan;87(1033):20130467
20. D'Arco F, Hanagandi P, Ganau M, Krishnan P, Taranath A. Neuroimaging Findings in Lysosomal Disorders: 2018 Update. *Top Magn Reson Imaging*. 2018 Aug;27(4):259–274.
21. Frattantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science*. 1968;162(3853):570–2.
22. Ezgü FS. Lizozomal Hastalıklarda Gen Tedavisi. In: Tümer L, editor. Lizozomal Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 43–6.
23. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency--Macrophage-Targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1991 May 23;324(21):1464–70.
24. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):120.
25. Kishnani PS, Dickson PI, Muldowney L, Lee JJ, Rosenberg A, Abichandani R, et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. *Mol Genet Metab*. 2016 Feb 1;117(2):66–83.
26. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*. 2019 Apr 1;79(5):543.
27. Blair HA. Cipaglucosidase Alfa: First Approval. *Drugs*. 2023 Jun 1;83(8):739.
28. Mengel E, Patterson MC, Da Riol RM, Del Toro M, Deodato F, Gautschi M, et al. Efficacy and safety of arimoc-lomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-national phase 2/3 trial of a novel treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Nov 1;44(6):1463.
29. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr*. 2019 Oct 25;7:433.
30. Page KM, Stenger EO, Connelly JA, Shyr D, West T, Wood S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019 Dec 1;25(12):e363–74.
31. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct 1;23(10):1795.
32. Chakraborty S, Gupta AK, Gupta N, Meena JP, Seth R, Kabra M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Storage Disorders: Present Status. *Indian J Pediatr*. 2024 Aug 1;91(8):830–8.
33. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2164–72.
34. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal Storage Disease. *Metabolic Diseases: Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology*. 2023 Jul 24;367–440.
35. Kido J, Sugawara K, Nakamura K. Gene therapy for lysosomal storage diseases: Current clinical trial prospects. *Front Genet*. 2023 Jan 13;14:1064924.
36. Marques ARA, Saftig P. Lysosomal storage disorders – challenges, concepts and avenues for therapy: Beyond rare diseases. *J Cell Sci*. 2019 Jan 1;132(2).

BÖLÜM 32

KONJENİTAL GLİKOZİLASYON BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Mustafa KILIÇ¹
Şükriye YILMAZ²

GİRİŞ

Protein ve lipidlerin glikozilasyon bozukluğu ile oluşan oldukça heterojen ve çoğunluğu otozomal resesif geçişli bir grup hastalıktır. İlk kez 1980 yılında Belçika'da Jaak Jaeken tarafından tanımlanmıştır. Konjenital glikozilasyon bozuklukları (Congenital Disorders of Glycosylation, CDG) tipine göre; (1) protein N-glikozilasyon bozuklukları, (2) protein O-glikozilasyon bozuklukları, (3) lipid glikozilasyon ve bir glikolipid olan glikofosfatidilinositol (GPI) 'anchor' sentez bozuklukları ve (4) çoklu (multiple) glikozilasyon (N- ve O-) ve diğer yollardaki (dolikol fosfat sentezi dâhil) bozukluklar olarak dört ana grup olarak sınıflandırılır (Tablo 1-5). Son yıllarda gangliosid sentezi (GM3 ve GM2 sentaz eksiklikleri) ve GPI 'anchor' sistemi ile ilişkili lipid glikozilasyon bozuklukları tanımlanmıştır. En son olarak konjenital deglikozilasyon bozuklukları (N-glikanaz 1 eksikliği) ile lizozomal protein deglikozilasyon bozuklukları tanımlanmıştır. Konjenital glikozilasyon bozuklukları için 2009 yılında yeni bir terminoloji kullanılmaya başlanmıştır. Yeni sınıflamada ilgili gen normal yazı ile (italik değil!) belirtildikten sonra '-CDG' eklenmektedir. Örneğin başlangıç-



ta CDG Ia olarak belirlenen tip yeni terminolojide PMM2-CDG; CDG Ib olarak belirlenen tip ise MPI-CDG olarak belirtilmektedir. Bazı CDG tipleri için de özel hastalık isimleri kullanılmaktadır (Tablo 6). Şimdiye kadar 160'dan fazla alt grup tanımlanmıştır. İnsan genomunun en az %1'lik kısmı glikozilasyon ile ilişkili olduğundan daha keşfedilmeyi bekleyen çok sayıda CDG olduğu düşünülebilir.¹⁻⁷

Glikozilasyon, ribozomlarda amino asit dizisi sentezlenen proteinlerin tam işlevsel olabilmesini sağlayan post-translasyonel protein modifikasyon türlerinden biridir. Ekstraselüler matriksteki proteinlerin çoğu (örneğin transferrin, pıhtılaşma faktörleri gibi birçok serum proteinleri), transport ve membran proteinlerin çoğu ve birçok intraselüler proteinler (örneğin lizozomal enzimler) glikoproteinlerdir (Tablo 7). Proteinlere, endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi cisimciğinden geçişleri sırasında şeker gruplarının (glikan) eklendiği karmaşık bir işlemdir. N-glikozilasyonda glikan yapısı, proteinin asparajin amino asitinin amid grubuna bağlanır. N-glikozilasyon sitozolde başlar, ER'de devam eder ve Golgi cisimciğinde tamamlanır. O-glikozilasyonda ise glikan yapısı, proteinin serin veya treonin amino asitinin

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, kilickorkmaz@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0002-1401-5233

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Eğitim Kliniği, dryavuzer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5777-6147

SONUÇ

Nedeni açıklanamayan gelişim geriliğinde ayırıcı tanıda konjenital glikozilasyon defekti bulunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2007;8:261-278.
2. Jaeken J, Morava E. Congenital Disorders of Glycosylation, Dolichol and Glycosylphosphatidylinositol Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Garcia-Cazorla A, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 7th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2022:811-833.
3. Jaak Jaeken and Lambert van den Heuvel. Congenital Disorders of Glycosylation. In: Blau N, Dionisi-Vici C, Ferreira CR, Vianey-Saban C, van Karnebeek C.D.M. (eds). *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Second ed, Switzerland: Springer Nature, 2022:1333-1397.
4. McGovern MM and Desnick RJ. Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed, Philadelphia: Elsevier, 2016:734-737.
5. Turgay Coşkun. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları. In: Enver Hasanoglu, Ruhan Düşünsel, Aysun Bideci (eds). *Temel Pediatri*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:582-587.
6. Turgay Coşkun. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları. In: Turgay Coşkun, Murat Yurdakök (eds). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:135-157.
7. Halil İbrahim Aydın. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları. In: Murat Yurdakök (ed). *Yurdakök Pediatri*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2018:181-215.

BÖLÜM 33

PEROKSİZOMAL HASTALIKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Merve KOÇ YEKEDÜZ¹
Fatma Tuba EMİNOĞLU²



GİRİŞ

Peroksizom, tek membranlı intraselüler bir organeldir. Çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta ve alfa oksidasyonunda ve plazmalojen, safra asit ve dokosahekzaenoik asit sentezinden sorumludur. Dokosahekzaenoik asit, infantlarda beyin gelişimi ve büyüme için gerekli bir omega 3 asit tipidir. Peroksizomlar, eritrositler hariç tüm hücrelerde bulunur. Peroksizomun fonksiyonlarının kodlayan genlerdeki defektler, oldukça geniş bir yelpazede klinik bulgulara sebep olur.^{1,2,3}

Peroksizomal hastalıklar, peroksizom biyogenez bozuklukları ve peroksizomal enzim defekti şeklinde iki ana grupta değerlendirilir. Peroksizomal biyogenez bozuklukları grubunda, Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi, infantil Refsum hastalığı, Heimler sendromu, rizomelik kondrodizplazi punktata, peroksizomal füzyon defekti yer alır. Peroksizomal enzim defekti grubunda ise; X'e bağlı adrenolökodistrofi, açıl-KoA oksidaz defekti, D-bifonksiyonel protein eksikliği, 2-metil-KoA rasemaz eksikliği ve Refsum hastalığı yer alır.¹

Peroksizomal Hastalıklar⁶

Peroksizomal biyogenez bozuklukları

- Zellweger sendromu
- Neonatal adrenolökodistrofi
- Infantil Refsum hastalığı
- Heimler sendromu
- Rizomelik kondrodizplazi punktata Tip 1 ve Tip 5
- Peroksizomal füzyon defekti

Peroksizomal enzim defektleri

- X'e bağlı adrenolökodistrofi
- AçılkoA oksidaz defekti
- D-bifonksiyonel protein eksikliği
- Alfa-metil-koA rasemaz eksikliği
- Refsum hastalığı

¹ Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma AD., Harvard Tıp Fakültesi, Boston Çocuk Hastanesi, Anesteziyoloji, Yoğun Bakım ve Ağrı Tedavisi Bölümü, Boston, MA ABD., merve.kocyekeduz@childrens.harvard.edu, ORCID iD: 0000-0003-0637-417X

² Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD., tubaeminoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-5880-1113

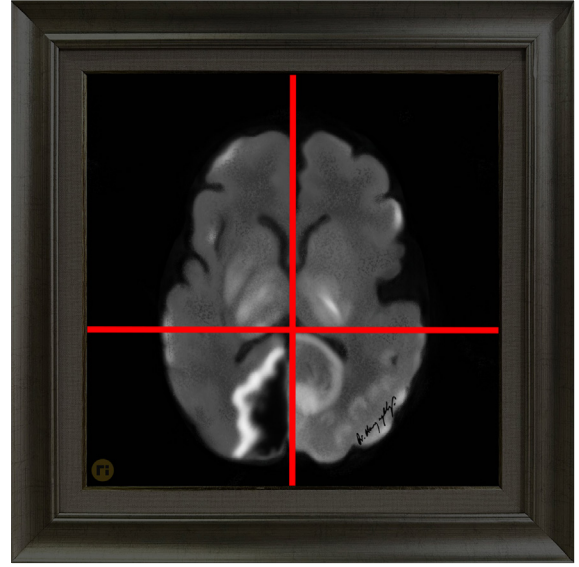
KAYNAKLAR

- Braverman, N.E. and A.B. Moser, *Functions of plasmalogen lipids in health and disease*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1822**(9): p. 1442-52.
- Wanders, R.J. and H.R. Waterham, *Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited*. Annu Rev Biochem, 2006. **75**: p. 295-332.
- Horrocks, L.A. and Y.K. Yeo, *Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA)*. Pharmacol Res, 1999. **40**(3): p. 211-25.
- Lee, P.R. and G.V. Raymond, *Child neurology: Zellweger syndrome*. Neurology, 2013. **80**(20): p. e207-10.
- Weller, S., H. Rosewich, and J. Gartner, *Cerebral MRI as a valuable diagnostic tool in Zellweger spectrum patients*. J Inherit Metab Dis, 2008. **31**(2): p. 270-80.
- Tan, A.P., et al., *Clinical and Neuroimaging Spectrum of Peroxisomal Disorders*. Top Magn Reson Imaging, 2018. **27**(4): p. 241-257.
- Choksi, V., et al., *Infantile refsum disease: case report*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(10): p. 2082-4.
- Berger, J., et al., *Peroxisomes in brain development and function*. Biochim Biophys Acta, 2016. **1863**(5): p. 934-55.
- Pollak, C., M. Floy, and B. Say, *Sensorineural hearing loss and enamel hypoplasia with subtle nail findings: another family with Heimler's syndrome*. Clin Dysmorphol, 2003. **12**(1): p. 55-8.
- Sztriha, L., et al., *Abnormal myelin formation in rhizomelic chondrodysplasia punctata type 2 (DHAPAT-deficiency)*. Dev Med Child Neurol, 2000. **42**(7): p. 492-5.
- Koch, J., et al., *Disturbed mitochondrial and peroxisomal dynamics due to loss of MFF causes Leigh-like encephalopathy, optic atrophy and peripheral neuropathy*. J Med Genet, 2016. **53**(4): p. 270-8.
- Honsho, M., et al., *Peroxisome Biogenesis Disorders*. Adv Exp Med Biol, 2020. **1299**: p. 45-54.
- Powers, J.M., et al., *The inflammatory myelinopathy of adreno-leukodystrophy: cells, effector molecules, and pathogenetic implications*. J Neuropathol Exp Neurol, 1992. **51**(6): p. 630-43.
- Loes, D.J., et al., *Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(9): p. 1761-6.
- Rockenbach, F.J., et al., *The effect of bone marrow transplantation on oxidative stress in X-linked adrenoleukodystrophy*. Mol Genet Metab, 2012. **106**(2): p. 231-6.
- Waterham, H.R., S. Ferdinandusse, and R.J. Wanders, *Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis*. Biochim Biophys Acta, 2016. **1863**(5): p. 922-33.
- Ferdinandusse, S., et al., *Adult peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency with cerebellar and brainstem atrophy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. **81**(3): p. 310-2.
- Pierce, S.B., et al., *Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian dysgenesis, hearing loss, and ataxia of Perrault Syndrome*. Am J Hum Genet, 2010. **87**(2): p. 282-8.
- McMillan, H.J., et al., *Specific combination of compound heterozygous mutations in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 4 (HSD17B4) defines a new subtype of D-bifunctional protein deficiency*. Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 90.
- van der Knaap, M.S., et al., *A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate*. Ann Neurol, 2003. **53**(2): p. 252-8.
- Skjeldal, O.H., et al., *Clinical and biochemical heterogeneity in conditions with phytanic acid accumulation*. J Neurol Sci, 1987. **77**(1): p. 87-96.
- Wierzbicki, A.S., et al., *Identification of genetic heterogeneity in Refsum's disease*. Eur J Hum Genet, 2000. **8**(8): p. 649-51.
- Fertl, E., et al., *Refsum's disease in an Arabian family*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70**(4): p. 564-5.
- Kuşkaya M., Aras A. *Zellweger syndrome : a case is diagnosed in neonatal period*. Ege Journal of Medicine 48(3): 203-207, 2009.
- Kumar, S., et al., *Loes Score: Clinical and Radiological Profile of 22 Patients of X-Linked Adrenoleukodystrophy: Case Series from a Single Center*. Indian J Radiol Imaging, 2021. **31**(2): p. 383-390.

BÖLÜM 34

AMİNOASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU¹
Ümmügülsüm ÖZGÜL GÜMÜŞ²



GİRİŞ

Aminoasit metabolizması bozuklukları dünya çapında yaklaşık bin kişiden birini etkileyen kalıtsal metabolik hastalık grubudur. Klinik bulgular asemptomatiklikten, yaşamı tehdit edici metabolik dekompanasyon ve zihinsel kapasitenin yavaş yavaş bozulmasını kapsayan değişiklikleri içerir.¹⁻² Bu bölümde nispeten daha sık tespit edilen aminoasit metabolizması bozukluklarının klinik ve radyolojik bulgularına yer verildi.

FENİLKETONÜRİ

Tanım

Fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz (PAH) genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli metabolik hastalıktır.³Avrupa'da ortalama prevalansı 1/10.000'dir.⁴ Türkiye'deki prevalansı ise 1/6228 olarak bildirilmiştir.⁵

Temel Klinik Bulgular

Tedavi edilmediğinde geri dönüşümsüz zihinsel gerilik, davranışsal problemler ve epilepsi gelişir.

Egzema, saç, deri ve iris hipopigmentasyonu, büyüme geriliği, mikrosefali, epilepsi, tremor, spastisite, otizm, lökoensefalopati, görme kaybı, parkinson belirtileri ve yürüme bozuklukları klinik bulguları arasındadır.^{6,7}

Temel Radyolojik Bulgular

T2A ve FLAIR manyetik rezonans görüntülerde; periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde hiperintens sinyal artışları izlenebilir (Resim 1). Sinyal artışları; tedavi edilmemiş hastalarda hipomiyelinizasyon ve intramiyelik ödem ile ilişkilidir. Yeterli diyet kontrolü sağlanamayan hastalarda ventrikülomegali ve sekonder atrofi gelişebilir. MR spektroskopide fenilalanine karşılık gelen 7.37 ppm'de pik görülür.⁸

Tanı

Kan fenilalanin düzeyi 360-600 $\mu\text{mol/l}$ (6-10mg/dl) arası hafif, 600-1200 $\mu\text{mol/l}$ (10-20mg/dl) arası orta ve >1200 $\mu\text{mol/l}$ (20mg/dl) üzeri klasik fenilketonüri olarak sınıflandırılmaktadır.^{3,4}

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü, drpembeustkoyuncu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9867-1280

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bölümü, drugulsungumus43@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8733-2718

non-ketotik hiperglisinemi tanısı konuldu. 250 mg/kg/gün dozunda sodyum benzoat ve glisin içermeyen formül mama başlandı.

EEG’de hastanın gestasyonel yaşı dikkate alındığında trasenin discontinue olduğu, interburst interval’ın hastanın yaşına göre oldukça uzun olduğu görüldü ve santral bölgelerden kaynaklanan keskin dalga aktivitesi izlendi.

Nörogörüntüleme bulgusu olarak; myelinli beyaz cevherde difüzyon kısıtlılığı (Resim-7) ve MR spektroskopide bazal ganglionlar düzeyinden yapılan tek voksel incelemede 3.5 ppm düzeyinde glisin piki (Resim-8) izlendi.

GLDC geni c.1270C>T (p. Arg424Ter) homozigot mutasyon tespit edildi. Takibi sırasında ek olarak ketamin ve deksametorfan tedavileri aldı. Fenobarbital, levitirasetam, klonazepam tedavilerine rağmen nöbet kontrolü sağlanamadı. Uzun süre hastane yatışı olan hasta 2 yaş 3 aylık iken kaybedildi.

Klinik ve Radyolojik Tanısal İpuçları

- » Hipotoni, letarji, apne, miyoklonik nöbetler, hıçkırık ve ensefalopati bulgularının varlığı
- » Korpus kallozum agenezisi veya disgenезisi, serebellar vermis hipoplazisi
- » Miyelinize beyaz cevherde sinyal artışları ve difüzyon kısıtlılığı
- » MR spektroskopide glisin piki

Tedavi

Klasik NKH’de temel tedavi plazma glisin seviyelerinin azaltılmasıdır. Sodyum benzoat atenüe NKH’da 200-550 mg/kg/gün, şiddetli NKH’da ise 550-750 mg/kg/gün 3 dozda kullanılabilir. Maximum doz erişkin için 16,5 gr/m²/gün’dür.¹⁰⁰ Yüksek dozlarda sodyum benzoat gerektiren ağır hastalar glisin içermeyen özel formül mama ile beslenmelidir. Sodyum benzoat tedavisinin atenüe NKH’da nöbet sıklığının azalmasına ve uyanıklılığın iyileşmesine neden olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹

Dekstrometorfan ve ketamin NMDA reseptör antagonistleridir. Dekstrometorfan ile erken tedavinin artmış bilişsel gelişimle sonuçlandığı gösterilmiştir. Dekstrometorfan 3-15 mg/kg/gün dozunda kullanılırken, ketamin 9-15 mg/kg dozunda kullanılabilir.^{90,102}

Ağır klasik NKH hastalarında nöbet yönetimi zordur ve çok sayıda antikonvülzan gereklidir. Benzodiazepinler erken bebeklik döneminde miyoklonik nöbetlerin tedavisinde etkilidir. Levitirasetam, topiramat ve fenobarbital sıkça kullanılır. Valproat, NKH’li hastalarda kontrendikedir. GKS enzim aktivitesini inhibe eder. Ensefalopati ve nöbetlerde paradoksal artışa neden olur.

Ketojenik diyet diğer bir tedavi seçeneğidir. Nöbetleri azaltmakla birlikte hipsaritmiye etkisi gösterilmemiştir.¹⁰³

Varyant NKH için şu anda etkili bir tedavi yoktur. Sodyum benzoat ve deksametorfan etkisizdir. Yüksek doz lipoat denenebilir.⁹⁰

Teşekkür

Bazı olgulara ait bilgiler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır. Olgularının klinik bulgu ve radyolojik görüntülerini kullanmamıza izin veren ve desteklerini esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bölümüne teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Soylu Üstkoyuncu P. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları. Kumandaş S ve Canpolat M (editörler). Temel Pediatrik Nöroloji. Tanı ve Tedavi. 2. Cilt. Bölüm 74. 1125-85.
2. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. Biochem Genet. 2018; 56(1-2):7-21.
3. Coşkun T, Çoker M, Mungan NÖ, Gökmen Özel H, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. The Turkish Journal of Pediatrics 2022; 64: 413-34.
4. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12(1):162.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı. Yenidoğan Tarama Programı. 2018.
6. Burgard P, Lachmann RH, Walter J. Hyperphenylalaninaemia. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J,

- eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 252–64.
7. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 36.
8. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Soares BP. Neuroimaging Findings of Organic Acidemias and Aminoacidopathies. *Radiographics*. 2018;38(3):912–31
9. Öztürk Hışmi B, Akın BK. Fenilketonüri ve Beslenme Tedavisi. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Eminoglu FT, Haspolat YK, Çeltik C, Çarman KB, Akbulut UE, Taş T (editörler). 159–200.
10. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(4):514–22.
11. Vonada A, Wakefield L, Martinez M, Harding CO, Grompe M, Tiyaboonchai A. Complete correction of murine phenylketonuria by selection-enhanced hepatocyte transplantation. *Hepatology*. 2024; 79(5):1088–97.
12. Sarkissian CN, Gamez A, Wang L, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(52):20894–9.
13. Berger V, Larondelle Y, Trouet A, Schneider YJ. Transport mechanisms of the large neutral amino Acid L-phenylalanine in the human intestinal epithelial caco-2 cell line. *J Nutr* 2000; 130(11):2780–8.
14. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999; 103(8):1169–78
15. Pena MJ, Pinto A, Daly A, et al. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018; 10(11):1794.
16. Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson É, Guéant JL, Feillet F. Phenylketonuria, from diet to gene therapy. *Med Sci (Paris)*. 2020; 36(8–9):725–34.
17. Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1):126.
18. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011; 104:2–9.
19. Ergül Bozaci A, Er E, Yazici H, et al. Tetrahydrobiopterin deficiencies: Lesson from clinical experience. *JIMD Rep* 2021; 59(1):42–51.
20. Niu DM. Disorders of BH4 metabolism and the treatment of patients with 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency in Taiwan. *Brain & Development*. 2011; 33: 847–55.
21. Coskun T, Ozalp I, Tokatlı A, Blau N, Niederwieser A. Hyperphenylalaninaemia due to tetrahydrobiopterin deficiency: a report of 16 cases. *J Inherit Metab Dis*. 1993; 16(3):605–7.
22. Almannaï M, Felemban R, Saleh MA, et al. 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin Synthase Deficiency: Review and Report of 28 Arab Subjects *Pediatric Neurology* 2019, 96: 40–7.
23. Ferre S, de Baaij JH, Ferreira P, et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(3):574–86
24. Kuseyri Hübschmann O, Mohr A, Friedman J et al. Brain MR patterns in inherited disorders of monoamine neurotransmitters: An analysis of 70 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(4):1070–82.
25. Engin Erdal A, Kireker Köylü O, Ceylan AC, Kasapkara ÇS, Tunçez E, Topçu M. Sepiapterin Reductase Deficiency Misdiagnosed as Neurological Sequelae of Meningitis. *Mol Syndromol*. 2024;15(2):130–5
26. Wang L, Yu WM, He C, et al. Long-term outcome and neuroradiological findings of 31 patients with 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29(1): 127–34
27. Coskun T, Besim A, Ozalp I, Eryilmaz M. Intracranial calcification in dihydropteridine reductase deficiency. *Turk J Pediatr*. 1990; 32(4):259–64
28. Friedman J. Sepiapterin Reductase Deficiency. 2015 Jul 1. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
29. Blau N, Bonafé L, Thöny B. Tetrahydrobiopterin deficiencies without hyperphenylalaninemia: diagnosis and genetics of dopa-responsive dystonia and sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2001; 74(1–2):172–85.
30. Blau N, Martinez A, Hoffmann GF, Thony B. DNAJC12 deficiency: A new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab*. 2018; 123(1):1–5.
31. Hsu RH, Lee NC, Chen HA, Hwu WL, Chang TM, Chien YH. Late-onset symptomatic hyperprolactinemia in 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1):351.
32. Ye J, Yang Y, Yu W, et al. Demographics, diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China: results of a retrospective, multicentre study. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36(5):893–901
33. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. 2006 Jan 30 [Updated 2020 Apr 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
34. Nellis MM, Kasinski A, Carlson M, et al. Relationship of causative genetic mutations in maple syrup urine disease with their clinical expression. *Mol Genet Metab*. 2003;80:189–95.
35. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017; 10: 57–66.

36. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab.* 2020; 129(3):193-206
37. Mohamed MM, Bakheet MA, Magdy RM, El-Abd HS, Alam-Eldeen MH, Abo-Haded HM. The clinico-radiological findings of MSUD in a group of Egyptian children: Contribution to early diagnosis and outcome. *Mol Genet Genomic Med.* 2021; 9(10):e1790.
38. Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. *Neuroradiology* 2003;45(6):393–9.
39. Rostampour N, Dalili S, Moravej H, et al. Comprehensive Iranian guidelines for the diagnosis and management of maple syrup urine disease: an evidence-and consensus- based approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20(1):8.
40. Schiff M, de Baulny HO, Dionisi-Vici C. Branched-chain Organic Acidurias /Acidaemias. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 277-94
41. de Lonlay P, Posset R, Mütze U, et al. Real-world management of maple syrup urine disease (MSUD) metabolic decompensations with branched chain amino acid-free formulas in France and Germany: A retrospective observational study. *JIMD Rep.* 2021; 59(1):110-19.
42. Scott AI, Cusmano-Ozog K, Enns GM, Cowan TM. Correction of hyperleucinemia in MSUD patients on leucine-free dietary therapy. *Mol Genet Metab.* 2017; 122(4):156-59.
43. Falah N, Pendyal S, Sasannejad C, et al. The interplay of psychosis and non-compliance with fatal outcome in an adult with MSUD. *Am J Med Genet A.* 2024; 194(9): e63637
44. Deon M, Guerreiro G, Girardi J, Ribas G, Vargas CR. Treatment of maple syrup urine disease: Benefits, risks, and challenges of liver transplantation. *Int J Dev Neurosci.* 2023; 83(6):489-504.
45. Vasudevan AK, Shanmugam N, Rammohan A, et al. Long-Term Amino Acid Homeostasis, Neurodevelopmental and Growth Profiles Following Liver Transplantation in Maple Syrup Urine Disease. *Pediatr Transplant.* 2024;28(6): e14845.
46. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017; 19(12).
47. Grenier A, Lescault A, Laberge C, Gagne R, Mamer O. Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta.* 1982; 123:93–9.
48. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds). *Gene Reviews*: Seattle, WA, 1993.
49. Jorquera R, Tanguay RM. The mutagenicity of the tyrosine metabolite, fumarylacetoacetate, is enhanced by glutathione depletion. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232:42–8.
50. Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine Metabolism in: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 266–75
51. Gokay S, Soylu Ustkoyuncu P, Kardas F, Kendirci M. The outcome of seven patients with hereditary tyrosinemia type 1. *JPEM* 2016; 29(10):1151-7
52. Aktuglu-Zeybek C, Kiykim E, Cansever MS. Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Turkey. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959:157-172.
53. Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty-year single-center experience. *Pediatr Int.* 2015; 57(2):281-9.
54. Shaikh S, Qureshi A, Faiq SM. Revisiting hereditary tyrosinemia Type 1-spectrum of radiological findings. *BJR Case Rep.* 2018;5(2):20180001
55. De Jesus VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Mattern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol Genet Metab* 2014; 113:67–75
56. Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab* 2012; 107:49–54.
57. van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, et al. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. *Paediatr Drugs.* 2019; 21(6):413-26.
58. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:8
59. Lewis V, Rohr F, Van Calcar S. Protocol 3—Tyrosinemia Types 1a and 1b Nutrition Support Protocols, 4th edn. Ross Products Division: Columbus, OH, 2001:49–62
60. Kehar M, Sen Sarma M, Seetharaman J, Jimenez Rivera C, Chakraborty P. Decoding hepatorenal tyrosinemia type 1: Unraveling the impact of early detection, NTBC, and the role of liver transplantation. *Can Liver J.* 2024; 7(1):54-63.
61. Pohorecka M, Biernacka M, Jakubowska-Winecka A, et al. Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2012;18:96–100.
62. Bendadi F, de Koning TJ, Visser G, et al. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr.* 2014; 164: 398–401
63. Beyzaei Z, Dehdhani SM, Geramizadeh B. Tyrosinemia Type II. 2024 In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
64. Peña-Quintana L, Scherer G, Curbelo-Estévez ML, et al. Tyrosinemia type II: Mutation update, 11 novel mutations and description of 5 independent subjects with a novel founder mutation. *Clin Genet.* 2017; 92(3):306-17.
65. Mohite AA, Abbott J. Photophobia accompanied by painful plantar punctate hyperkeratotic patches: Tyrosinemia type 2. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66(3):449.

66. Majtan T, Kožich V, Kruger WD. Recent therapeutic approaches to cystathionine beta-synthase-deficient homocystinuria Br J Pharmacol. 2023; 180(3): 264–78.
67. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan 15 [updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. Gene Reviews[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
68. Truitt C, Hoff WD, Deole R. Health Functionalities of Betaine in Patients with Homocystinuria. Front Nutr. 2021; 8: 690359.
69. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. J Pediatr. 2010; 156:427–32.
70. Koye A, Nilsson M, Epstein D, Oscarson M, Teär Fahnehjelm K. Visual functions, ocular characteristics and visual quality of life in patients with homocystinuria. Ophthalmic Genet. 2024; 45(4):343–350
71. Jain M, Shah M, Thakker KM, et al. High clinical burden of classical homocystinuria in the United States: a retrospective analysis. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):37
72. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Soares BP. Neuroimaging Findings of Organic Acidemias and Aminoacidopathies. Radiographics. 2018;38(3):912–31.
73. Majtan T, Krijt J, Sokolová J, et al. Biogenesis of Hydrogen Sulfide and Thioethers by Cystathionine Beta-Synthase. Antioxid Redox Signal. 2018; 28(4):311–23.
74. Morris AAM, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine β -synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017; 40:49–74.
75. Mudd SH, Glenn B, Wagner C, et al. SAdenosylhomocysteine (AdoHcy) hydrolase deficiency in a Croatian boy. J Inherit Metab Dis. 2003; 26 Suppl 1:15A.
76. Barić I, Staufner C, Augoustides-Savvopoulou P, et al. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders. J Inherit Metab Dis. 2017; 40:5–20
77. Mudd SH. Hypermethylation of genetic and non-genetic origin. A review. Am J Med Genet C Semin Med Genet? 2011; 157C:3–32.
78. Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2001b; 24:437–47.
79. Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, et al Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine β -synthase (CBS) deficiency. Am J Med Genet. 2002; 108:57–63.
80. Kožich V, Majtan T. Inherited disorders of sulfur amino acid metabolism: recent advances in therapy. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2021; 24(1):62–70.
81. Bublil EM, Majtan T. Classical homocystinuria: From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies. Biochimie. 2020; 173:48–56.
82. Johannes L, Fu CY, Schwarz G. Molybdenum Cofactor Deficiency in Humans. Molecules. 2022; 27: 6896.
83. Schwahn BC, van Spronsen F, Misko A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of isolated sulfite oxidase deficiency and molybdenum cofactor deficiencies. J Inherit Metab Dis. 2024; 47(4):598–623.
84. Durmaz MS, Özbakır B. Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findings. Radiol Case Rep. 2018 Mar 22; 13(3):592–95.
85. Spiegel R, Schwahn BC, Squires L, Confer N. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. J Inherit Metab Dis. 2022; 45(3):456–69.
86. Vijayakumar K, Gunny R, Grunewald S, et al. Clinical neuroimaging features and outcome in molybdenum cofactor deficiency. Pediatr Neurol. 2011;45(4):246–52
87. Kumar A, Dejanovic B, Hetsch F, et al. S-Sulfocysteine/NMDA Receptor-Dependent Signaling Underlies Neurodegeneration in Molybdenum Cofactor Deficiency. J. Clin. Investig. 2017; 127: 4365–78.
88. Footitt EJ, Heales SJ, Mills PB, Allen GFG, Oppenheim M, Clayton PT. Pyridoxal 5-Phosphate in Cerebrospinal Fluid; Factors Affecting Concentration. J. Inherit. Metab. Dis. 2011; 34: 529–38.
89. Schwahn BC, van Spronsen FJ, Belaidi AA, et al. Efficacy and Safety of Cyclic Pyranopterin Monophosphate Substitution in Severe Molybdenum Cofactor Deficiency Type A: A Prospective Cohort Study. Lancet 2015; 386:1955–63.
90. Nonketotic Hyperglycinemia. Van Hove JLK, Coughlin C II, Swanson M, Hennermann JB. 2002 Nov 14 [updated 2019 May 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
91. Van Hove JLK, Hennermann JB, Coughlin II CR. Nonketotic Hyperglycinemia (Glycine Encephalopathy) and Lipoate Deficiency Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 350–6.
92. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Kronquist K, et al. The genetic basis of classical nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. Genet Med. 2017; 19:104–11
93. Kikuchi G, Motokawa Y, Yoshida T, Hiraga K. Glycine cleavage system: reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2008; 84(7):246–63.
94. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. J Inherit Metab Dis. 2012; 35: 253–61.
95. Van Hove JLK, Kishnani PS, Demareel P, et al. Acute hydrocephalus in nonketotic hyperglycinemia. Neurology. 2000; 54:754–6
96. Van Hirtum LDFM, Van Damme T, Van Hove JLK, Steyaert JG. The behavioral phenotype of children and adolescents with attenuated non-ketotic hyperglycinemia, intermediate to good subtype. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):150.

97. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, Ribes A, Sperl W. Lipidic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37(4):553-63.
98. Viola A, Chabrol B, Nicoli F, Confort-Gouny S, Viout P, Cozzzone PJ. Magnetic resonance spectroscopy study of glycine pathways in nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Res* 2002;52(2):292-300.
99. Aliefendioğlu D, Tana Aslan Ay, Coşkun T, Dursun A, Cakmak FN, Kesimer M. Transient nonketotic hyperglycinemia: two case reports and literature review. *Pediatr Neurol.* 2003; 28(2):151-5.
100. Van Hove JLK, Vande Kerckhove K, Hennermann JB, et al. Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28:651-63.
101. Nowak M, Chuchra P, Paprocka JJ. Nonketotic Hyperglycinemia: Insight into Current Therapies. *Clin Med.* 2022; 11(11):3027.
102. Van Hove JLK. The role of NMDA-receptor type glutamatergic antagonists' dextromethorphan or ketamine in the treatment of nonketotic hyperglycinemia: A critical reassessment. *Mol Genet Metab.* 2024; 143(3):108594.
103. Scholl-Bürgi S, Höller A, Pichler K, Michel M, Haberlandt E, Karall D. Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(4):765-73.

BÖLÜM 35

PÜRİN VE PİRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Özlem ÜNAL UZUN¹

Meral Bahar İSTER²

Müge ÇINAR³

Yonca ANIK⁴



GİRİŞ

Pürin ve pirimidinler tüm canlılar tarafından kullanılan, çeşitli işlevlerde görev alan heterosiklik, aromatik organik bileşiklerdir. DNA yapısına katılarak genetik aktarımda, RNA yapısına katılarak translasyon ve transkripsiyonda görev alırlar. ATP ve GTP'nin yapısında bulunan pürin ve pirimidinler, enerji depolama ve transferinde rol alır. cAMP ve cGMP'yi oluşturarak hücre içi sinyal iletiminde, koenzim A gibi enzimlerin ve NADH, NADPH gibi kofaktörlerin yapısına katılırlar.¹

PÜRİN BİYOSENTEZİ VE YIKIMI

Pürinler (adenin ve guanin) hücrelerde de novo sentez ve kurtarma yolu olarak iki yolak ile sentez edilirken, katabolik yolak ile yıkıma uğrarlar. De novo sentez yolağı, 5-fosforibozil pirofosfat (PRPP) inozin monofosfatın (IMP) oluştuğu yolaktır. Bu yolda 10 kritik enzimatik reaksiyon bulunur. İlk basamaktaki PRPP sentetaz enzimi ile hız kısıtlayıcı basamaktır.² İntrasellüler PRPP en önemli düzenleyicisidir. Pürin nükleotid sentezi, IMP'nin adenozin ve guanozin nükleotidlerine dönüşmesi ile tamamlanır. Dolayısıyla IMP,

hem pürin yollarının ana ürünüdür hem de çeşitli ara maddelere (örneğin, AMP, GMP, adenozin, guanozin ve inozin) karşılıklı dönüşüm için gereklidir. IMP'den adenozin monofosfat sentezi için adenilosüksinat sentaz (ADSS) ve adenilosüksinat liyaz (ADSL) enzimleri gerekir. Guanozin monofosfatın (GMP) sentezi için ise IMP dehidrojenaz (IMPDH) ve GMP sentetaz enzimleri gereklidir. Mononükleotidler, di- ve trinükleotidlere fosforile olabilir ve deoksiribonükleotidlere indirgenebilirler. Nükleosid trifosfatlar ve bunların deoksi karşılıkları DNA ve RNA yapısına katılır, hücre içi sinyal iletiminde ve enerji transferinde rol oynarlar.³ Pürin nükleosid fosforilaz (PNP), inozin ve guanozini hipoksantin ve guanin bazlarına dönüştürür. Hipoksantin ve guanin, ksantin oksidaz (XO) ve guanin deaminaz tarafından ksantin oluşturmak üzere ayrı reaksiyonlarda katalize edilir. Özellikle XO, elektron alıcısı olarak moleküler oksijeni kullanır ve süperoksit anyonu ve diğer reaktif oksijen ürünlerini üretir.⁴

Kurtarma yolağında gıdalarla alınan guanin, hipoksantin ve adenin bazları kullanılır. Hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz (HGPRT) ve adenin fosforiboziltransferaz (APRT) tarafından

¹ Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD., unalozlem@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7937-7721

² Uzm. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD., meral_bahar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3315-6664

³ Arş. Gör. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD. mugeakyuz2013@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4309-2331

⁴ Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., yoncaanik@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6768-2574

KAYNAKLAR

- Chitrakar I, Kim-Holzapfel DM, Zhou W, French JB. Higher order structures in purine and pyrimidine metabolism. *J Struct Biol*. 2017;197(3):354-364.
- Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of purine metabolism: clinical update and therapies. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(5):669-86.
- Marie S, van den Berghe G, Vincent F. (2022). Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. Heidelberg: Springer, Berlin; p.587-609.
- Tian R, Yang C, Chai SM, Guo H, Seim I, Yang G. Evolutionary impacts of purine metabolism genes on mammalian oxidative stress adaptation. *Zool Res*. 2022;43(2):241-254.
- Zhao H, French JB, Fang Y, Benkovic SJ. The purinosome, a multi-protein complex involved in the de novo biosynthesis of purines in humans. *Chem Commun (Camb)*. 2013;49(40):4444-52.
- Yin J, Ren W, Huang X, Deng J, Li T, Yin Y. Potential Mechanisms Connecting Purine Metabolism and Cancer Therapy. *Front Immunol*. 2018;9:1697.
- Duran M, Dorland L, Meuleman EE, Allers P, Berger R. Inherited defects of purine and pyrimidine metabolism: laboratory methods for diagnosis. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(2):227-36.
- Ng BG, Wolfe LA, Ichikawa M, et al. Biallelic mutations in CAD, impair de novo pyrimidine biosynthesis and decrease glycosylation precursors. *Hum Mol Genet*. 2015;24(11):3050-7.
- Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of pyrimidine metabolism: clinical update and therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(5):687-98.
- van Gennip AH, Abeling NG, Vreken P, van Kuilenburg AB. Inborn errors of pyrimidine degradation: clinical, biochemical and molecular aspects. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(2):203-13.
- Dewulf JP, Marie S, Nassogne MC. Disorders of purine biosynthesis metabolism. *Mol Genet Metab*. 2022;136(3):190-198.
- Baresova V, Krijt M, Skopova V, Souckova O, Kmoch S, Zikanova M. CRISPR-Cas9 induced mutations along de novo purine synthesis in HeLa cells result in accumulation of individual enzyme substrates and affect purinosome formation. *Mol Genet Metab*. 2016;119(3):270-277.
- Jurecka A, Zikanova M, Kmoch S, Tylki-Szymańska A. Adenylosuccinate lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(2):231-42.
- Mouchegh K, Zikánová M, Hoffmann GF, et al. Lethal fetal and early neonatal presentation of adenylosuccinate lyase deficiency: observation of 6 patients in 4 families. *J Pediatr*. 2007;150(1):57-61.e2.
- van Werkhoven MA, Duley JA, McGown I, Munce T, Freeman JL, Pitt JJ. Early diagnosis of adenylosuccinate lyase deficiency using a high-throughput screening method and a trial of oral S-adenosyl-L-methionine as a treatment method. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(11):1060-4.
- Ramond F, Rio M, Héron B, et al, Touraine R. AICA-ribosiduria due to ATIC deficiency: Delineation of the phenotype with three novel cases, and long-term update on the first case. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(6):1254-1264.
- Lee A, Knox R, Reynolds M, McRoy E, Nguyen H. S-adenosylmethionine and nicotinamide riboside therapy in Arts syndrome: A case report and literature review. *JIMD Rep*. 2023;64(6):417-423.
- Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, et al. AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder. *Cell*. 2013;154(3):505-17.
- Kortüm F, Jamra RA, Alawi M, et al. Clinical and genetic spectrum of AMPD2-related pontocerebellar hypoplasia type 9. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(5):695-708.
- Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain*. 2010;133(Pt 3):671-89.
- Fu R, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1282-303.
- Watts RW, McKernan RO, Brown E, Andrews TM, Griffiths MI. Clinical and biochemical studies on treatment of Lesch-Nyhan syndrome. *Arch Dis Child*. 1974;49(9):693-702.
- Chen BC, Balasubramaniam S, McGown IN, et al. Treatment of Lesch-Nyhan disease with S-adenosylmethionine: experience with five young Malaysians, including a girl. *Brain Dev*. 2014;36(7):593-600.
- Vijiaratnam N, Bhatia KP, Lang AE, Raskind WH, Espay AJ. ADCY5-Related Dyskinesia: Improving Clinical Detection of an Evolving Disorder. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(7):512-520.
- Méneret A, Gras D, McGovern E, Roze E. Caffeine and the Dyskinesia Related to Mutations in the ADCY5 Gene. *Ann Intern Med*. 2019;171(6):439.
- Bowne SJ, Sullivan LS, Mortimer SE, et al. Spectrum and frequency of mutations in IMPDH1 associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa and leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(1):34-42.
- Kuukasjärvi A, Landoni JC, Kaukonen J, et al. IMPDH2: a new gene associated with dominant juvenile-onset dystonia-tremor disorder. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(12):1833-1837.
- Kevelam SH, Bierau J, Salvarinova R, et al. Recessive ITPA mutations cause an early infantile encephalopathy. *Ann Neurol*. 2015 Oct;78(4):649-58.
- Ng BG, Wolfe LA, Ichikawa M, et al. Biallelic mutations in CAD, impair de novo pyrimidine biosynthesis and decrease glycosylation precursors. *Hum Mol Genet*. 2015;24(11):3050-7.
- Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet*. 2010;42(1):30-5.

31. Duley JA, Henman MG, Carpenter KH, et al. Elevated plasma dihydroorotate in Miller syndrome: Biochemical, diagnostic and clinical implications, and treatment with uridine. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):83-90.
32. van Gennip AH, Abeling NG, Vreken P, van Kuilenburg AB. Inborn errors of pyrimidine degradation: clinical, biochemical and molecular aspects. *J Inher Metab Dis.* 1997;20(2):203-13.
33. van Kuilenburg AB, Dobritzsch D, Meijer J, et al. Dihydropyrimidinase deficiency: Phenotype, genotype and structural consequences in 17 patients. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1802(7-8):639-48.
34. van Kuilenburg AB, Dobritzsch D, Meijer J, et al. β -ureidopropionase deficiency: phenotype, genotype and protein structural consequences in 16 patients. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(7):1096-108.
35. Page T, Yu A, Fontanesi J, Nyhan WL. Developmental disorder associated with increased cellular nucleotidase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(21):11601-6.
36. de Brouwer APM, Christodoulou J. Phosphoribosylpyrophosphate Synthetase Superactivity. 2008 Sep 23 [updated 2022 Feb 17]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
37. Becker MA, Puig JG, Mateos FA, Jimenez ML, Kim M, Simmonds HA. Inherited superactivity of phosphoribosylpyrophosphate synthetase: association of uric acid overproduction and sensorineural deafness. *Am J Med.* 1988;85(3):383-90.
38. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Identification of a new point mutation in the human molybdenum cofactor sulferase gene that is responsible for xanthinuria type II. *Metabolism.* 2003;52(11):1501-4.
39. Schwahn BC, Van Spronsen FJ, Belaidi AA, et al. Efficacy and safety of cyclic pyranopterin monophosphate substitution in severe molybdenum cofactor deficiency type A: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015;386(10007):1955-1963.
40. Edvardsson VO, Sahota A, Palsson R. Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. 2012 Aug 30 [updated 2019 Sep 26]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
41. Runolfssdottir HL, Palsson R, Thorsteinsdottir UA, et al. Urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with adenine phosphoribosyltransferase deficiency, carriers and healthy control subjects. *Mol Genet Metab.* 2019;128(1-2):144-150.
42. Nakayama A, Matsuo H, Ohtahara A, et al. Clinical practice guideline for renal hypouricemia (1st edition). *Hum Cell.* 2019;32(2):83-87.
43. Devuyst O, Olinger E, Weber S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):60.
44. Hershfield MS. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy. *Semin Hematol.* 1998;35(4):291-8.
45. South E, Cox E, Meader N, Woolacott N, Griffin S. Strimvelis® for Treating Severe Combined Immunodeficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Evaluation. *Pharmacoecon Open.* 2019;3(2):151-161.
46. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370(10):911-20.
47. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):569-578.
48. Fekrvand S, Yazdani R, Abolhassani H, Ghaffari J, Aghamohammadi A. The First Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Patient Resembling IgA Deficiency and a Review of the Literature. *Immunol Invest.* 2019;48(4):410-430.
49. Niizuma H, Kanno H, Sato A, Ogura H, Imaizumi M. Splenectomy resolves hemolytic anemia caused by adenylate kinase deficiency. *Pediatr Int.* 2017;59(2):228-230.
50. Suchi M, Mizuno H, Kawai Y, et al. Molecular cloning of the human UMP synthase gene and characterization of point mutations in two hereditary orotic aciduria families. *Am J Hum Genet.* 1997;60(3):525-39.
51. Bogusławska DM, Skulski M, Bartoszewski R, et al. A rare mutation (p.F149del) of the NT5C3A gene is associated with pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. *Cell Mol Biol Lett.* 2022;27(1):104.
52. Bogusławska DM, Skulski M, Bartoszewski R, et al. A rare mutation (p.F149del) of the NT5C3A gene is associated with pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. *Cell Mol Biol Lett.* 2022;27(1):104.
53. Park HJ, Hong JM, Lee JH, et al. Comparative transcriptome analysis of skeletal muscle in ADSSL1 myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(4):274-281.
54. Mroczek M, Durmus H, Bijarnia-Mahay S, et al. Expanding the disease phenotype of ADSSL1-associated myopathy in non-Korean patients. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(4):310-314.
55. Stauffer C, Lindner M, Dionisi-Vici C, et al. Adenosine kinase deficiency: expanding the clinical spectrum and evaluating therapeutic options. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(2):273-83.
56. El-Hattab AW, Scaglia F. Deoxyguanosine Kinase Deficiency. 2009 Jun 18 [updated 2023 Feb 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
57. Keshavan N, Abdenur J, Anderson G, et al. The natural history of infantile mitochondrial DNA depletion syndrome due to RRM2B deficiency. *Genet Med.* 2020;22(1):199-209.
58. Ceballos F, Serrano-Lorenzo P, Bermejo-Guerrero L, Blázquez A, Quesada-Espinosa JF, Amigo J, Minguez P, Ayuso C, García-Arumí E, Muelas N, Jaijo T, Nascimento A, Galán-Rodríguez B, Paradas C, Arenas J,

- Carracedo A, Martí R, Martín MA, Domínguez-González C; for TK2d Spanish-Group. Clinical and Genetic Analysis of Patients With TK2 Deficiency. *Neurol Genet.* 2024;10(2):e200138.
59. Domínguez-González C, Badosa C, Madruga-Garrido M, et al. Growth Differentiation Factor 15 is a potential biomarker of therapeutic response for TK2 deficient myopathy. *Sci Rep.* 2020;10(1):10111.
 60. Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol.* 2000;47(6):792-800.
 61. Tamm R, Oselin K, Kallassalu K, et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) pharmacogenetics: three new mutations and haplotype analysis in the Estonian population. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(7):974-9.
 62. Gupta N, Magatha LS, Jayaraman D, Scott JX, Antony SB, Koshy T. Mercaptopurine induced myelosuppression in a child with a *NUDT15* rs116855232 homozygous variant. *J Oncol Pharm Pract.* 2023;29(4):999-1001.
 63. Yin D, Xia X, Zhang J, et al. Impact of *NUDT15* polymorphisms on thiopurines-induced myelotoxicity and thiopurines tolerance dose. *Oncotarget.* 2017;8(8):13575-13585.
 64. Lešnjaković L, Ganoci L, Bilić I, et al. *DPYD* genotyping and predicting fluoropyrimidine toxicity: where do we stand? *Pharmacogenomics.* 2023;24(2):93-106.
 65. Ding X, Chen W, Fan H, Zhu B. Cytidine deaminase polymorphism predicts toxicity of gemcitabine-based chemotherapy. *Gene.* 2015;559(1):31-7.
 66. van Gennip AH. Defects in metabolism of purines and pyrimidines. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1999; 24: 171-175.
 67. Jurecka A, Tylki-Szymanska A. Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism: A guide to diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2022;136(3):164-176.
 68. Al Orf A, Waheed KB, Ali EM, et al. Inherited paediatric neurometabolic disorders, can brain magnetic resonance imaging predict? *Neurosciences (Riyadh).* 2020;25(5):392-398.
 69. Jurecka A. Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(2):247-63.
 70. Ho ML, Rojas R, Eisenberg RL. Cerebral edema. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(3):W258-73.
 71. Normal myelination | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org

BÖLÜM 36

ORGANİK ASİDEMİLER VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Hüseyin BİLGİN¹

Dilek SAĞLAM²

Şahin ERDÖL³



GİRİŞ

Organik asidüriler olarak da bilinen organik asidemiler, anormal organik asit metabolitlerinin birikmesi ve idrarda organik asitlerin artan atılımı ile karakterize kalıtsal metabolizma bozukluklarıdır. Aminoasit, karbonhidrat veya yağ asit metabolizmasının ara metabolik yollarındaki enzimlerin ya da transport proteinlerinin eksikliği sonucu oluşmaktadır.¹ Vücut sıvılarında organik asitlerin artması asit baz dengesini ve hücre içi biyokimyasal yolları olumsuz olarak etkilemektedir.

Tanımlanmış en eski organik asidemi izovalerik asidemidir ve ilk olarak 1966 yılında tanımlanmıştır. Günümüze kadar fenotipik olarak birbirinden farklı 65'ten fazla organik asidemi tanımlanmıştır.² Organik asidemiler genellikle otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır ancak X'e bağlı geçiş gösteren formları da vardır. Organik asidemilerin ayrı ayrı görülme sıklığı 1/10.000-1/100.000 arasında değişmektedir.² Ancak grup olarak değerlendirildiğinde insidans 1/3000 olarak bildirilmiştir.³

Organik asidemilerin kliniği çoğunlukla yenidoğan döneminde veya erken bebeklik döneminde belirgin hale gelir, ancak ergenlik veya yetişkinliğe kadar ortaya çıkmayabilen veya sağlık kuruluşlarına hiç başvurmayan daha hafif formlar da mevcuttur.² Etkilenen çocuklarda, başlangıçtaki sağlıklı bir dönemden sonra, artan anyon açığıyla karakterize, yaşamı tehdit eden bir metabolik asidoz atağı gelişmektedir. Bu durum sıklıkla sepsis ile karıştırılabilir ve tanınmazsa mortaliteye yol açabilmektedir. Organik asidemilerde uzun süreli açlık, diyet uyumsuzluk, stres ve enfeksiyon durumlarında akut metabolik dekompanzasyon gelişebilmektedir.²

Başlıca organik asidemiler; metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi (PA), izovalerik asidemi ve akçağaç şurup hastalığı (MSUD)'dır. MSUD, dallı zincirli aminoasidopatidir ancak sıklıkla organik asidemiler başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Ayrıca daha az sıklıkta görülen 3-metilkrotonil glisinüri, 3-metilglutakonik asidüri, kısa/dallı zincirli açıl-koA dehidrojenaz eksikliği ve 3-hidroksiizobütirik asidüri hastalıklarından da kısaca bahsedilecektir.

¹ Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., hubilgin@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5946-7356

² Doç. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., dilesaglam@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5778-6847

³ Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., sahinerdol@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4402-9609

KAYNAKLAR

- Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias: a review. Part I. *J Chil Neurol*. 1991;6:196-219.
- Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. "Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med*. 2017;17:305-23.
- Lehotay DC, Clarke JT. Organic acidurias and related abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1995;32:377-429.
- Patay Z, Blaser SI, Poretti A, Huisman TA. Neuro-metabolic diseases of childhood. *Pediatr Radiol*. 2015;45(3):473-484.
- O'Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, et al. Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia. *Pediatrics*. 2012;129:e1541-51.
- Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res*. 2007;62:225-30.
- Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Hörster F, Mütze U, Kölker S. Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41:765-76.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130.
- Lee N-C, Chien Y-H, Peng S-F, et al. Brain damage by mild metabolic derangements in methylmalonic acidemia. *Pediatric neurology*. 2008;39(5):325-329.
- Whitehead MT, Gropman AL. Other metabolic syndromes. *Imaging and metabolism*. 2018:281-324.
- Ibrahim MF, Girgis MY, Nassar SI, Seif HM, Kamel SM, Kamel MA. Brain Magnetic Resonance Imaging in Organic Acidemias: A Single Center Experience. *Pediatric Sciences Journal*. 2023;3(2):72-80.
- Radmanesh A, Zaman T, Ghanaati H, Molaei S, Robertson RL, Zamani AA. Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. *Pediatric radiology*. 2008;38:1054-1061.
- Delgado C, Macías C, de la Sierra García-Valdecasas M, Pérez M, del Portal LR, Jiménez LM. Subacute presentation of propionic acidemia. *J Child Neurol*. 2007;22:1405-7.
- Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:41-9.
- Kandel A, Amatya SK, Yeh EA. Reversible diffusion weighted imaging changes in propionic acidemia. *Journal of child neurology*. 2013;28(1):128-131.
- Cakir B, Teksam M, Kosehan D, Akin K, Koktencer A. Inborn errors of metabolism presenting in childhood. *Journal of Neuroimaging*. 2011;21(2):e117-e133.
- Karall D, Haberlandt E, Schimmel M, et al. Cytotoxic not vasogenic edema is the cause for stroke-like episodes in propionic acidemia. *Neuropediatrics*. 2011:210-210.
- Chemelli AP, Schocke M, Sperl W, Trieb T, Aichner F, Felber S. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in five patients with treated propionic acidemia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2000;11(6):596-600.
- Davison JE, Davies NP, Wilson M, et al. MR spectroscopy-based brain metabolite profiling in propionic acidemia: metabolic changes in the basal ganglia during acute decompensation and effect of liver transplantation. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6(1):1-7.
- Dave P, Curless RG, Steinman L. Cerebellar hemorrhage complicating methylmalonic and propionic acidemia. *Archives of neurology*. 1984;41(12):1293-1296.
- Couce ML, Aldamiz-Echeverria L, Bueno MA, et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *J Hum Genet*. 2017;62:355-360.
- 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.
- Sogut A, Acun C, Aydin K, Tomsac N, Demirel F, Aktuglu C. Isovaleric acidemia: cranial CT and MRI findings. *Pediatric radiology*. 2004;34:160-162.
- Poretti A, Blaser SI, Lequin MH, et al. Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;37(2):294-312.
- Frazier DM, Allgeier C, Homer C, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2014;112:210-7.
- Ha JS, Kim T-K, Eun B-L, et al. Maple syrup urine disease encephalopathy: a follow-up study in the acute stage using diffusion-weighted MRI. *Pediatric radiology*. 2004;34:163-166.
- Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. *Neuroradiology*. 2003;45:393-399.
- Righini A, Ramenghi LA, Parini R, Triulzi F, Mosca F. Water apparent diffusion coefficient and T2 changes in the acute stage of maple syrup urine disease: evidence of intramyelinic and vasogenic-interstitial edema. *Journal of Neuroimaging*. 2003;13(2):162-165.
- Blüml S, Panigrahy A. MR spectroscopy of pediatric brain disorders. Springer Science & Business Media; 2012.
- Terek D, Koroglu O, Yalaz M, et al. Diagnostic tools of early brain disturbances in an asymptomatic neonate with maple syrup urine disease. *Neuropediatrics*. 2013;44(04):208-212.
- Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, et al. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Clin Invest*. 2001; 107:495-504.
- Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R, Suormala T, Weismann UN. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis*. 1992;15(6):863-8.
- Friebel D, Von Der Hagen M, Baumgartner E, et al. The first case of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency responsive to biotin. *Neuropediatrics*. 2006;37(02):72-78.
- Baumgartner MR, Dantas MF, Suormala T, et al. Isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: evidence for an allele-specific dominant negative effect and

- responsiveness to biotin therapy. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(5):790-800.
35. 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.
 36. 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.
 37. Wortmann SB, Ziętkiewicz S, Kousi M, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;96(2):245-257.
 38. Arbelaez A, Castillo M, Stone J. MRI in 3-methylglutaconic aciduria type 1. *Neuroradiology*. 1999;41:941-942.
 39. Pantaleoni C, D'Arrigo S, D'Incerti L, Rimoldi M, Riva D. A case of 3-methylglutaconic aciduria misdiagnosed as cerebral palsy. *Pediatric neurology*. 2000;23(5):442-444.
 40. Eriguchi M, Mizuta H, Kurohara K, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. *Neurology*. 2006;67(10):1895-1896.
 41. Capo-Chichi J-M, Boissel S, Brusteine E, et al. Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria. *Journal of medical genetics*. 2015;52(5):303-311.
 42. Benzoni C, Magri S, Moscatelli M, et al. 3-Methylglutaconic Aciduria Type I: A Rare Cause of Late-Onset Leukoencephalopathy. *Neurology Genetics*. 2022;8(5)
 43. Porta F, Chiesa N, Martinelli D, Spada M. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: two new cases and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(2):101-108.
 44. Lin Y, Gao H, Lin C, et al. Biochemical, Clinical, and Genetic Characteristics of Short/Branched Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Chinese Patients by Newborn Screening. *Front Genet*. 2019;10:802.
 45. Reddy GS, Sujatha M. A rare case of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: The apparent rarity of the disorder results in under diagnosis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011;26:312-315.
 46. Chiplunkar S, Bindu PS, Nagappa M, et al. Novel magnetic resonance imaging findings in a patient with short chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Metabolic brain disease*. 2017;32:967-970.
 47. Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. Springer Science & Business Media; 2005.
 48. Sasarman F, Ferdinandusse S, Sinasac DS, et al. 3-Hydroxyisobutyric acid dehydrogenase deficiency: Expanding the clinical spectrum and quantitation of D- and L-3-Hydroxyisobutyric acid by an LC-MS/MS method. *J Inherit Metab Dis*. 2022;45(3):445-455.
 49. Meyer M, Hollenbeck JC, Reunert J, et al. 3-Hydroxyisobutyrate dehydrogenase (HIBADH) deficiency-A novel disorder of valine metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(6):1323-1329.
 50. Sasaki M, Yamada N, Fukumizu M, Sugai K. Basal ganglia lesions in a patient with 3-hydroxyisobutyric aciduria. *Brain and Development*. 2006;28(9):600-603.
 51. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(3):482-519.
 52. Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatric radiology*. 2003;33:823-830.
 53. Mohammad SA, Abdelkhalik HS, Ahmed KA, Zaki OK. Glutaric aciduria type 1: neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatric radiology*. 2015;45:1696-1705.
 54. Superti-Furga A, Hoffmann G. Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions: Report from an international meeting. *European journal of pediatrics*. 1997;156:821-828.
 55. Woelfle J, Kreft B, Emons D, Haverkamp F. Subdural hemorrhage as an initial sign of glutaric aciduria type 1: a diagnostic pitfall. *Pediatric radiology*. 1996;26:779-781.
 56. Hoffmann G, NAUGHTEN E. Abuse or metabolic disorder? *Archives of disease in childhood*. 1998;78(4):395.
 57. Köhler M, Hoffmann GF. Subdural haematoma in a child with glutaric aciduria type I. *Pediatric Radiology*. 1998;28(8):582.
 58. Faiyaz-Ul-Haque M, Al-Sayed MD, Faeih E, et al. Clinical, neuroimaging, and genetic features of L-2-hydroxyglutaric aciduria in Arab kindreds. *Ann Saudi Med*. 2014;34(2):107-114.
 59. Seijo-Martínez M, Navarro C, del Río MC, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical, neuroimaging, and neuropathological findings. *Archives of neurology*. 2005;62(4):666-670.
 60. Steenweg ME, Salomons GS, Yapici Z, et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: pattern of MR imaging abnormalities in 56 patients. *Radiology*. 2009;251(3):856-865.
 61. Kular S. Findings on serial MRI in a childhood case of L2-hydroxyglutaric aciduria. *Radiology Case Reports*. 2020;15(1):59-64.
 62. Larnaout A, Hentati F, Belal S, Ben Hamida C, Ben Hamida M, Kaabachi N. Clinical and pathological study of three Tunisian siblings with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Acta neuropathologica*. 1994;88:367-370.
 63. Goffette S, Duprez T, Nassogne MC, Vincent MF, Jakobs C, Sindic C. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: clinical, genetic, and brain MRI characteristics in two adult sisters. *European journal of neurology*. 2006;13(5):499-504.
 64. Fourati H, Ellouze E, Ahmadi M, et al. MRI features in 17 patients with l2 hydroxyglutaric aciduria. *European journal of radiology open*. 2016;3:245-250.
 65. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: an updated review. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(4):319-25.
 66. Yannicelli S. Nutrition therapy of organic acidemias with amino acid-based formulas: emphasis on methylmalonic and propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:281-7.

BÖLÜM 37

ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Sezai ARSLAN¹
Berrin DEMİR²

GİRİŞ

Üre döngüsü; vücudumuzun gerek anabolik gerekse de enerji reaksiyonları için ihtiyaç duyulan proteinlerin yıkımı sonrası ortaya çıkan nörotoksik bir molekül olan amonyağın üreye dönüştürülerek kandan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasında rol oynayan basamaklar topluluğudur. Karaciğerde gerçekleşmektedir. Bu döngüde ikisi mitokondriyal (karbamoyl fosfat sentetaz, ornitin transkarbomilaz), üçü stoplazmada (argininosüksinat sentetaz, argininosüksinat liyaz, arginaz) olmak üzere 5 önemli enzim görev almaktadır.¹ Üre döngüsü bozuklukları bu enzimlerin tam veya kısmi eksikliklerine bağlı ortaya çıkan amonyak yüksekliği ile giden hastalıkları ifade etmektedir. Ayrıca yardımcı enzim (N-asetil glutamat sentetaz) ve transport protein bozukluklarına (ornitin/sitrulin antiporter) bağlı olarak da döngü kesintiye uğrayabilmektedir. Şekil 1'de döngünün basamakları ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Üre döngüsü bozukluklarının tahmini insidansı 1: 35000-1:69000 canlı doğumda birdir. Hastaların %50'si neonatal dönemde karşımıza çıkmaktadır. Erken başlangıçlı olan enzim eksikliklerin-



de %25-50 oranında mortalite gözlenmektedir. Yaşayan hastalarda ise ciddi nörolojik defisitler olabilmektedir.^{2,3}

Hiperamonyemi sıklıkla yenidoğanlarda huzursuzluk, beslenmeyi reddetme, nöbet, letarji, stupor ve ensefalopati tablosu oluşturmaktadır. Daha büyük çocuklarda açıklanamayan bilinç değişiklikleri, kusma, baş ağrısı gibi KİBAS bulguları görülebilmektedir. Kronik amonyak yüksekliği olan hastalar ise mental retardasyon, motor gelişimde gerileme, spastik dipleji, epilepsi ve konuşma bozuklukları ile gelebilmektedirler. Bu bulgular özellikle proteinli besinleri aşırı tüketme ve vücutta katabolizmayı arttıran durumlarda (enfeksiyon, cerrahi operasyon, gebelik, postpartum dönem) artış göstermektedir. Diğer nadir hiperamonyemi bulguları hipo veya hipertermi, hipo veya hiperventilasyon, hepatomegali, akut karaciğer yetmezliğidir.^{1,4,5}

Hiperamonyemi atağında zayıf nörolojik prognostik faktörler aşağıda belirtilmiştir;

- » Amonyak değeri >1000 µmol/L ve sonraki 12 saatte amonyak değeri azalmıyorsa
- » Herhangi bir zamanda amonyak değeri >2000 µmol/L

¹ Uzm. Dr., Erzurum Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, drsezai955@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3873-3010

² Uzm. Dr., Erzurum Şehir Hastanesi, Çocuk Radyolojisi, drberrinarslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5450-1068

aminoasit analizinde sitrulin artışı gözlenmektedir. Yenidoğan döneminde intrahepatik kolestaz ile başvurabilirler. Daha büyük çocuklarda büyüme geriliği ve dislipidemiye yatkınlık mevcuttur. Sitozolik NADH/NAD artışı nedeniyle hipoglisemi, galaktozemi bulguları görülebilir.⁵

3H (Hiperamonyemi + hiperornitinemi + homositrulinemi) sendromu

Mitokondriyal ornitin/sitrulin antiporter (ORC1) bozukluğuna bağlı gelişmektedir. SLC25A15 gen mutasyonları sorumludur. Akut başvurularda ensefalopati, koagülopati ve karaciğer yetmezliği bulguları görülebilir. Kronik bulguları ise kognitif ve piramidal sistem bozukluklarıdır. Plazma aminoasit analizinde ornitin yüksekliğiyle birlikte homositrulinin idrarla atılımında artış gözlenmektedir. Orotik asidüri eşlik edebilir.²⁰

DIĞER ÜRE DÖNGÜSÜNDE GÖREVLİ YARDIMCI ENZİM EKSİKLİKLERİ

Karbonik Anhidraz 5A (CAVA) Eksikliği

Hepatosit mitokondrisinde görevli CO₂ ve H₂O'dan bikarbonat oluşumunda görevli karbonik anhidraz 5A eksikliğine bağlı gelişmektedir. Bikarbonat eksikliği sonucu karbamoil fosfat oluşumu bozularak üre döngüsü kesintiye uğramaktadır. Yenidoğan döneminde hiperamonyemik ensefalopati tablosu görülmektedir. Tedavisi diğer üre döngüsü bozukluklarında olduğu gibidir. Karglumik asitten fayda görürler

Δ¹-pirolin -5-karboksilat Sentetaz (P5CS) Eksikliği

De novo ornitin, prolin sentezinde görevlidir. Açlık hiperamonyemisi, cutis laxa sendromu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Häberle, J., Rubio, V. (2022). Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Saudubray, JM., Baumgartner, M.R., García-Cazorla, Á., Walter, J. (eds) Inborn Metabolic Diseases. Springer, Berlin, Heidelberg.
2. Häberle, J., Burlina, A., Chakrapani, A., et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. J Inher Metab Dis. 2019 ; 42(6):1192-1230.
3. Summar, ML., Koelker, S., Freedenberg, D., et al. The incidence of urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2013;110(1-2):179-180.
4. Matsumoto, S., Häberle, J., Kido J., Mitsubuchi, H., Endo, F., Nakamura, K. Urea cycle disorders-update. J Hum Genet 2019; 64(9):833-847.
5. Summar, ML., Ah, MN. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. Pediatr Clin N Am. 2018: 231-246
6. Bélanger-Quintana, A., Blanco, FA., Barrio-Carreras, D et al. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. Nutrients 2022;14(13):2755.
7. Takanashi J., Barkovich AJ., Cheng SF, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders; AJNR Am J Neuroradiol. 2003; 24: 1184-1187.
8. Bireley WR., Van Hove JK., Gallagher RC., et al. Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. Pediatr Radiol. 2012;42:455-462.
9. Takeoka M., Soman TB., Shih VF., et al. Carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency; a destructive encephalopathy. Pediatr Neurol. 2001; 24:193-199.
10. Choi CG., Yoo HW. Localized proton MR spectroscopy in infants with urea cycle defect. AJNR Am J Neuroradiol. 2002; 22:834-837.
11. Bajaj SK., Kurlmann G., Schuierer G., et al. Ct and MRI in a girl with late onset ornithine transcarbamylase deficiency: case report. Neuroradiology. 1996; 38:796-799.
12. Chen YF., Huang YC., Lie HM., et al. MR in a case of adult -onset citrullinemia. Neuroradiology. 2001; 43:845-847.
13. Ozturk K., McKinney AM., Nascene D. Urea Cycle Disorders: A neuroimaging pattern Aproach Using Diffusion and FLAIR MRI. Journal of Neuroimaging. 2020; 00:1-7.
14. Gunz AC., Choong K., Potter M., et al. Magnetic resonance imaging findings and neurodevelopmental outcomes in neonates with urea- cycle defects. Int Med Case Rep J. 2013; 6:41-48.
15. Gropman A. Brain imaging in urea cycle disorders. Molecular Genetics and Metabolism. 2010; 100:20-30.
16. Gropman AL., Fricke ST., Selter RR., et al. 1H MRS identifies symptomatic and asymptomatic subjects with partial ornithine transcarbamylase deficiency. Molecular Genetics and Metabolism. 2008; 95:21-30.

17. Aitkenhead, H. UK National audit of the measurement of ammonia. *Ann Clin Biochem.* 2023; 60(2):117-125
18. Kenneson, A., Singh, RH. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 279.
19. Kasahara, M., Sakamoto, S., Shigeta, T. Et al. Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *Pediatr Transplant.* 2010; 14(8):1036-40.
20. Martinelli, D., Diodato, D., Ponzi, E. Et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 11;10:29.

Semptomatik olgularda idrarda redükta-
n madde analizi klinik şüpheyi attırabilir ancak spe-
sifik değildir, duyarlılığı düşüktür. Eritrositlerde
galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzim aktivi-
tesi ve galaktoz 1-P ölçümü tanıya yol gösterici-
dir. Eritrosit transfüzyonu alan olgularda yalancı
negatiflik görülebileceği için transfüzyondan 3
ay sonra enzim aktivitesi ölçümü yapılmalıdır.
Transfüzyon alan olgularda tanı için eritrositte
galaktoz-1-P düzeyi, idrar galaktitol ve molekül-
ler analiz önerilmektedir.^{10,18} Plazma ve idrarda
galaktitol ölçümü galaktozemi tanı ve takibinde
önemli bir parametredir. Kesin tanı moleküler
analizdir.¹⁰

Diyetten galaktozun çıkarılması toksik meta-
bolitlerin birikimini azaltmaktadır, ancak endo-
jen sentez önlenememektedir. Tip I,II,III galakto-
zemi tedavisinde diyetten galaktoz çıkarılır. Orta
dereceli Tip III olgularında yenidoğan dönemini
galaktoz kısıtlı diyet ile geçirmeleri, ileri yaşlarda
klinik bulgulara göre diyet tedavisi planı öneril-
mektedir. Tip IV olgu sayısı çok azdır ve bu konu-
da bir ortak görüş bulunmamaktadır. Bu grupta
hasta özelinde tedavi planlanması önerilmiştir.¹⁷

Diyet tedavisi özellikle yenidoğan döneminde
mortaliteyi arttıran komplikasyonları (karaciğer
yetmezliği, asidoz, kanama bozuklukları gibi) ön-
lemektedir. Anne sütü yerine hidrolize veya soya
bazlı formül beslenme ürünleri kullanılmakta-
dır. Tedaviye erken dönemde başlanması uzun
dönem nörokognitif komplikasyonlar açısından
önemlidir. Diyetteki bu kısıtlamalar kalsiyum
alımında azalmaya neden olur ve kemik sağlığını
olumsuz etkiler.^{17,19}

Endojen galaktoz sentezinin (yenidoğanda
24.8 mg/kg/gün, yetişkinde 8.4 mg/kg/gün) önle-
nememesi, sağlığı koruyabilecek miktarda ekzo-
jen galaktoz alımının hastaların kemik sağlığını
koruyabileceğini düşündürmüştür. Sebze, meyve,
kuru baklagiller, fermente olgun peynirler ve soya
bazlı besinlerin 100 gramda en fazla 25 mg galak-
toz içerecek şekilde diyetle eklenmesi önerilmek-
tedir.^{17,19,20}

GALAKTOZ METABOLİZMA BOZUKLUKLARI TEMEL RADYOLOJİK BULGULAR

Beyin MRG'de serebral ve serebellar beyaz cev-
herde T2A sinyal artışları, hipomiyelinizasyon,
lateral ventriküllerde hafif genişlemeler, sereb-
ral-serebellar atrofi izlenebilir. Tariflenen anor-
mal sinyallerin galaktoserebrozid eksikliğine bağ-
lı myelin yapısındaki biyokimyasal anormalliğe
bağlı olduğu düşünülmektedir.^{21,22}

KAYNAKLAR

- 1 Chandel NS. Carbohydrate Metabolism. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2021; **13**: a040568.
- 2 Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin* 2016; **5**: 85–100.
- 3 Astrocytes as Key Regulators of Brain Energy Metabolism: New Therapeutic Perspectives - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35087428/> (accessed March 23, 2025).
- 4 De Angelis LC, Brigati G, Polleri G, et al. Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Front Endocrinol* 2021; **12**: 634305.
- 5 Neurological Characteristics of Pediatric Glycogen Storage Disease - PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8176209/> (accessed March 23, 2025).
- 6 Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, Tagliabracci VS. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem J* 2012; **441**: 763–87.
- 7 Cenacchi G, Papa V, Costa R, et al. Update on polyglucosan storage diseases. *Virchows Arch* 2019; **475**: 671–86.
- 8 Amano Y, Ishige M, Amano M, Shinoda N, Ando C, Takagi R. Pictorial Review of MRI Findings of Glycogen Storage Disease from Children to Young Adults. *Children* 2025; **12**: 295.
- 9 Chen Z, Liu Y, Zheng G. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Features of Primary and Secondary Hepatic Glycogenosis. *Ann Hepatol* 2018; **17**: 903–5.
- 10 Jean-Marie Saudubray · Matthias R. Baumgartner. Inborn Metabolic Diseases, Seventh Edition. Springer Berlin Heidelberg, 2022 <https://doi.org/10.1007/978-3-662-63123-2>.
- 11 Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? *Nutrients* 2017; **9**: 356.
- 12 Übeda F, Santander S, Luesma MJ. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Fructose Intolerance. *Diseases* 2024; **12**: 44.
- 13 Åsberg C, Hjalmarson O, Alm J, Martinsson T, Waldenström J, Hellerud C. Fructose 1,6-bisphosphatase

- deficiency: enzyme and mutation analysis performed on calcitriol-stimulated monocytes with a note on long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010; **33**: 113–21.
- 14 Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, *et al.* International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2018; **13**: 21.
- 15 Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, *et al.* Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet* 2020; **52**: 473–81.
- 16 Clinical and Molecular Characterization of Patients with Fructose 1,6-Bisphosphatase Deficiency - PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5412439/> (accessed March 23, 2025).
- 17 Succio M, Sacchetti R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. *Biomolecules* 2022; **12**: 968.
- 18 Pasquali M, Yu C, Coffee B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018; **20**: 3–11.
- 19 Welling L, Bernstein LE, Berry GT, *et al.* International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2017; **40**: 171–6.
- 20 Vitoria I, Melendreras F, Vázquez-Palazón A, *et al.* Lactose and Galactose Content in Spanish Cheeses: Usefulness in the Dietary Treatment of Patients with Galactosaemia. *Nutrients* 2023; **15**: 594.
- 21 Özgün N, Celik M, Akdeniz O, Ozbek MN, Bulbul A, Anlar B. Early neurological complications in children with classical galactosemia and p.gln188arg mutation. *Int J Dev Neurosci* 2019; **78**: 92–7.
- 22 White matter microstructure pathology in classic galactosemia revealed by neurite orientation dispersion and density imaging - Timmers - 2015 - Journal of Inherited Metabolic Disease - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-014-9780-x> (accessed March 23, 2025).

BÖLÜM 39

PRİMER MİTOKONDRIYAL HASTALIKLARIN GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Ümmügülüm ÖZGÜL GÜMÜŞ¹
Hakan GÜMÜŞ²



GİRİŞ

Primer mitokondriyal Hastalıklar (PMH'ler), çocuklarda konjenital metabolizma bozukluklarının en sık nedenidir. Sıklıkla merkezi sinir sistemini etkiler. PMD'lerin beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normal ile oldukça spesifik bulgular arasında değişkenlik gösterebilir.

Mitokondriler, adenozin trifosfat (ATP) üretimi, redoks homeostazı, kalsiyum homeostazı, yağ asidi oksidasyonu, proteinlerin biyogenezi ve programlanmış hücre ölümü gibi hayati süreçlerde görev alır.¹

PMH'ler klinik olarak heterojendir, her yaşta ortaya çıkabilir ve çok çeşitli semptomlarla kendini gösterir. Herhangi bir organı veya dokuyu etkileyebilirler özellikle de yüksek enerji gereksinimleri olan santral sinir sistemi, kalp dokusu ve iskelet kası etkilenir. Bu bozukluklar genellikle yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir.

Sık görülen semptom ve bulgular arasında görmede azalma retinal anormallikler, optik nöropati, göz kası anormallikleri (oftalmopleji), pitozis, sensörinöral işitme kaybı, konuşma bozuklukları, uyku apnesi, hipotoni, epilepsi, baş ağrısı, stroke,

periferik nöropati, gelişimsel ve zihinsel gerilik, öğrenme güçlükleri, davranış sorunları, otizm spektrum bozukluğu, ruh hali bozuklukları, kalp aritmileri, kardiyomiyopati, hiperkolesterolemi, kilo alma zorluğu, gastrointestinal anormallikler, karaciğer hastalığı, böbrek bozuklukları, kas güçsüzlüğü, egzersiz intoleransı, dehidratasyon ve kronik yorgunluk yer almaktadır.² PMH'nin başlangıcı veya tekrarlaması enfeksiyon gibi çeşitli stres faktörleri tarafından tetiklenebilir.

Karakteristik beyin görüntüleme bulgularına sahip PMH'ler arasında Leigh sendromu, polimeraz γ ile ilişkili bozukluklar (POLG-RD'ler), laktik asidoz ve stroke benzeri ataklar (MELAS), Kearns-Sayre sendromu, Leber kalıtsal optik nöropatisi (LHON), pirüvat dehidrogenaz (PDH) kompleks eksikliği, coQ10 eksikliği ve beyin sapı ve omurilik tutulumu ve laktat yükselmesi olan lökoensefalopati (LBSL) bulunur.

LEIGH SENDROMU

Subakut nekrotizan ensefalopati olarak da bilinir. Pediatrik yaş grubunda en sık görülen PMH'tır. Leigh sendromunun tahmini insidansı 40.000 canlı doğumda birdir.³

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bölümü, drugulsumgumus43@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8733-2718

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., hakgumus33@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-5896-074X

KAYNAKLAR

1. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21(2):85–100.
2. Zolkipli-Cunningham Z, Xiao R, Stoddart A, McCormick EM, Holberts A, Burrill N. Mitochondrial disease patient motivations and barriers to participate in clinical trials. *PLoS One* 2018;13(5)
3. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol* 2016;79(2):190–203
4. Sofou K, De Coo IF, Isohanni P, Ostergaard E, Naess K, De Meirleir L, et al. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):52
5. Alves CAPE, Teixeira SR, Martin-Saavedra JS, Guimarães Gonçalves F, Lo Russo F, Muraresku C, et al. Pediatric Leigh syndrome: neuroimaging features and genetic correlations. *Ann Neurol* 2020;88(2):218–232
6. Hikmat O, Eichele T, Tzoulis C, Bindoff LA. Understanding the epilepsy in POLG related disease. *Int J Mol Sci* 2017;18(9):E1845.
7. Anagnostou ME, Ng YS, Taylor RW, McFarland R. Epilepsy due to mutations in the mitochondrial polymerase gamma (POLG) gene: a clinical and molecular genetic review. *Epilepsia* 2016;57(10):1531–1545.
8. Gonçalves FG, Hill B, Guo Y, Muraresku CC, McCormick E, Alves CAPE, et al. The Periorlandic Sign: A Unique Imaging Finding Observed in Association with Polymerase γ -Related Disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41(5):917–922.
9. Goodfellow JA, Dani K, Stewart W, Santosh C, McLean J, Mulhern S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: an important cause of stroke in young people. *Postgrad Med J* 2012;88(1040):326–334
10. Allard JC, Tilak S, Carter AP. CT and MR of MELAS syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9(6):1234–1238
11. Kim IO, Kim JH, Kim WS, Hwang YS, Yeon KM, Han MC. Mitochondrial myopathy-encephalopathy-lactic acidosis-and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: CT and MR findings in seven children. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(3):641–645
12. Ito H, Mori K, Harada M, Minato M, Naito E, Takeuchi M, et al. Serial brain imaging analysis of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev* 2008;30(7):483–488.
13. Liu Z, Zheng D, Wang X, Zhang J, Xie S, Xiao J, et al. Apparent diffusion coefficients of metabolites in patients with MELAS using diffusion-weighted MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(5):898–902.
14. Hirano M, Pavlakakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9(1):4–13.
15. Adam G, Ferrier M, Patsoura S, Gramada R, Meluchova Z, Cazzola V, et al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights Imaging* 2018;9(5):815–831
16. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988;38(9):1339–1346.
17. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008;63(1):35–39
18. Yu M, Zhang Z, Wang QQ, et al. Clinical and Brain Magnetic Resonance Imaging Features in a Cohort of Chinese Patients with Kearns-Sayre Syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(12):1419–1424.
19. Yu M, Zhang Z, Wang QQ, Liu J, Zuo YH, Yu L, et al. Clinical and Brain Magnetic Resonance Imaging Features in a Cohort of Chinese Patients with Kearns-Sayre Syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(12):1419–1424
20. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72(8):750–759.
21. Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy: bridging the translational gap. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(5):403–409.
22. La Morgia C, Carbonelli M, Barboni P, Sadun AA, Carelli V. Medical management of hereditary optic neuropathies. *Front Neurol* 2014;5:141
23. Mashima Y, Oshitari K, Imamura Y, Momoshima S, Shiga H, Oguchi Y. Orbital high resolution magnetic resonance imaging with fast spin echo in the acute stage of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(1):124–127
24. Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, Liebaers I, Brown GK, Brown RM, et al. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) α subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum Mutat* 2000;15(3):209–219.
25. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacopole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012;106(3):385–394.
26. Alves CAPE, Teixeira SR, Gonçalves FG, Zuccoli G. Neuroimaging findings in primary mitochondrial cytopathies. In: Mancuso M, Klopstock T, eds. *Diagnosis and management of mitochondrial disorders*. Cham, Switzerland: Springer, 2019; 289–316.
27. Trevisson E, DiMauro S, Navas P, Salvati L. Coenzyme Q deficiency in muscle. *Curr Opin Neurol* 2011;24(5):449–456.
28. Goldstein AC, Bhatia P, Vento JM. Mitochondrial disease in childhood: nuclear encoded. *Neurotherapeutics* 2013;10(2):212–226
29. Laugwitz L, Seibt A, Herebian D, Peralta S, Kienzle I, Buchert R, et al. Human COQ4 deficiency: delineating the clinical, metabolic and neuroimaging phenotypes. *J Med Genet.* 2022 Sep;59(9):878–887
30. van Berge L, Hamilton EM, Linnankivi T, Uziel G, Steenweg ME, Isohanni P, et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain* 2014;137(Pt 4):1019–1029.
31. Steenweg ME, van Berge L, van Berkel CG, de Coo IF, Temple IK, Brockmann K, et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics* 2012;43(6):332–338

BÖLÜM 40

YAĞ ASİDİ OKSİDASYON VE KARNİTİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Gonca KILIÇ YILDIRIM¹

Çiğdem ÖZTUNALI²



HASTALIĞIN TANIMI

Yağ önemli bir enerji kaynağıdır ve vücudun ana yakıt deposudur. Sürekli egzersiz sırasında iskelet kasının ana yakıtı olan yağ asitleri, aynı zamanda kalp kası tarafından glikoz yerine kullanılır. Uzun süreli açlık sırasında, ateşli enfeksiyon hastalıklarında, aşırı kas aktivitesi ve katabolik stres durumlarında birçok doku enerjisini yağ asitlerinden alır ve bu da glikozun beyne yönlendirilmesine olanak tanır. Beyin aynı zamanda yağ asitlerini tam olarak okside edemediğinden katabolik süreçlerde karaciğerde sentezlenen keton cisimlerini de enerji kaynağı olarak kullanır.

Çok sayıda enzimin görev aldığı mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu (YAO) yağ asitlerinin yıkımı ile hücrelere enerji sağlayan önemli bir metabolik yoldur. Açıl-KoA'larına aktive olan yağ asitleri mitokondriyal beta (β)-oksidasyon yoluyla nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve 1,5-dihidroflavin adenin dinükleotid (FADH₂) oluşturarak, solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon ile adenozin trifosfat (ATP) elde edilmesini sağlar. Mitokondriyal β-oksidasyon üç ana basamakta gerçekleşmektedir :

1. **Yağ asitlerinin mitokondriye girişi:** Sitoplazmadaki koenzim A (KoA) esterlerine aktive edilen uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondriyal membranı geçebilmeleri için karnitin gereklidir. Açıl-KoA'lar **Karnitin palmito-il transferaz-1 (CPT1)** yardımıyla karnitinle birleşerek açilkarnitinleri (karnitin-yağ asidi kompleksleri) oluşturur. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında hız kısıtlayıcı basamaktır. Açilkarnitinler, **Karnitin-açilkarnitin translokaz (CACT)** ile iç mitokondriyal membranı geçerler. Burada açilkarnitinler **Karnitin palmito-il transferaz-2** ile karnitinlerinden ayrılıp yağlı açıl-KoA durumuna geri dönerek mitokondriyal matrikste β-oksidasyon döngüsüne girerler. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri ise karnitinden bağımsız olarak mitokondriye girer ve matriksteki KoA esterlerine aktive edilir.
2. **Mitokondriyal Beta-Oksidasyon:** β-Oksidasyon, farklı zincir uzunluğu özelliklerine sahip enzimler tarafından katalize edilir. Spiralin her dönüşü, açıl-KoA'yı iki karbon kısaltır ve dört adım içerir. Bunlar sırasıyla flavin adenin dinükleotid (FAD) ve nikotinamid adenin

¹ Doç Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gyildirim@ogu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6769-667X

² Doç Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., coztunali@gmail.com, ORCID iD:0000-0003-0451-9400

kinaz düzeylerinde azalma ve yaşam kalitesi ölçümlerinde iyileşmeler rapor edilmiştir.⁸³ Başka bir çalışmada bezafibrat ile tedavi edilen CPT2 veya VLCAD eksikliği hastaları, egzersiz sırasında klinik semptomlarda veya YAO'da iyileşme göstermemiştir.⁸⁴ Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliğinde bezafibrat tedavisi, hücrelerde in vitro yanıtı yol açtığı ancak herhangi bir kısa vadeli klinik etki göstermede başarısız olduğu bildirilmiştir.⁸⁵ Buna karşılık, bezafibrat tedavisinin çoklu açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği (MADD) olan bir çocukta motor ve sosyal gelişim de dahil olmak üzere klinik iyileşme sağladığı rapor edilmiştir.⁸⁶ Diğer gen transkripsiyon aktivasyon stratejileri gelişimin erken aşamalarında. **Resveratrol ve stilbenlerle** ilgili çalışmalar, CPT2 ve VLCAD eksikliğinde fibroblastlarındaki FAO akışında in vitro gelişmeler olduğunu göstermiştir.

Şaperon tedavisi: Küçük moleküllu şaperonlar, mutant proteinlerin katlanmasını iyileştirebilen kimyasallardır. **Fenilbütirat**, orta zincirli açıl-CoA dehidrojenaz (MCAD) mutasyonuna yönelik bir tedavi olarak önerilmiştir.⁸⁷ Bu varyant protein, moleküler şaperonlar GroEL/ES tarafından doğru katlanma başlatıldığında aktiftir. Bir çalışmada, karnitin taşıyıcı eksikliği olan hastalardan alınan hücrelerin fenilbütirat, kinitin ve verapamil ile inkübasyonu, etkinin belirli (SLC22A5) mutasyonlarına spesifik olmasına rağmen, tüm hücrelerde karnitin taşınmasının uyarıldığını göstermiştir.⁸⁸

Gen tedavisi: Orta zincirli açıl-CoA dehidrojenaz eksikliği, SCAD ve VLCAD eksiklikleri için gen terapisi stratejileri araştırılmıştır.⁸⁹⁻⁹¹ VLCAD eksikliği olan bir fare modelinde insan açıl-CoA dehidrojenaz, çok uzun zincirli eksprese eden bir rekombinant adeno-ilişkili virüs (AAV) serotip 8 vektörü ile gen terapisi, karaciğerde ve kalpte insan VLCAD enziminin ekspresyonuyla sonuçlandı, iskelet kasında daha düşük ekspresyona sahipti.⁹² Biyokimyasal testler, uzun zincirli açilkarnitinlerde ve açığın neden olduğu hipoglisemide iyileşmeler olduğunu ortaya çıkardı. Henüz hiçbir insan denemesi yapılmadı.

Diğer tedaviler: Uzun zincirli yağ asidi oksidasyonunun enzimleri birbirleriyle ve mitokondriyal solunum zincirindekilerle etkileşime girerek iki yolun katalitik verimliliğini bağlantılı bir şekilde optimize eden çoklu protein kompleksi oluşturur.⁹³ Uzun zincirli YAO enzimlerindeki kusurlar, bu kompleksin dengesizliğine ve oksidatif fosforilasyonun ikincil azalmasına, adenosin trifosfat (ATP) üretiminde bir azalmaya neden olur. VLCAD eksikliğinden etkilenen hastalardan veya hayvan modellerinden alınan hücrelerde mitokondriyal süperoksitlerin birikmesine yol açtığı gösterilmiştir.^{93,94} Hücrelerin mitokondriyal hedefli antioksidanlarla tedavisi süperoksit seviyelerini azaltır ve hücresel oksijen tüketimini ve YAO'nu iyileştirir fikri bildirilmiştir.⁹⁴ Bu bileşikler gelecekteki klinik araştırmalar için umut verici adaylardır.

KAYNAKLAR

1. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 2002; 64:477-502.
2. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genet Med* 2021; 23 (5):816-829.
3. Coşkun T. Yağ asidi oksidasyonu ve bozuklukları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2008; 30: 5-58.
4. Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inher Metab Dis* 2013; 36 (5):795-803.
5. El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency. In: GeneReviews, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (Eds), University of Washington, Seattle 1993-2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>
6. Morris AAM, Spiekerkoetter U. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment* (5th ed). New York Springer, 2012
7. Kilic M, Özgül RK, Coşkun T, et al. Identification of mutations and evaluation of cardiomyopathy in Turkish patients with primary carnitine deficiency. *JIMD Rep* 2012; 3:17-23
8. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25 (5-6):495-520.

9. Bennett MJ, Santani AB. Carnitine palmitoyltransferase A deficiency. In: GeneReviews, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (Eds), University of Washington, Seattle 1993-2017.
10. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000; 47:43-45.
11. Prasad C, Johnson JP, Bonnefont JP, et al. Hepatic carnitine palmitoyl transferase 1 (CPT1A) deficiency in North American Hutterites (Canadian and American): evidence for a founder effect and results of a pilot study on a DNA-based newborn screening program. *Mol Genet Metab* 2001; 73:55-63.
12. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142:77-85.
13. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:501-506.
14. Yang BZ, Mallory JM, Roe DS, et al. Carnitine/acyl-carnitine translocase deficiency (neonatal phenotype): successful prenatal and postmortem diagnosis associated with a novel mutation in a single family. *Mol Genet Metab* 2001; 73:64-70.
15. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:527-532.
16. Al-Sannaa NA, Cheriyan GM. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. Clinical course of three Saudi children with a severe phenotype. *Saudi Med J* 2010; 31:931-934.
17. Albers S, Marsden D, Quackenbush E, Stark AR, Lewy HL, Irons M. Detection of neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency by expanded newborn screening with tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2001; 107:E103.
18. Wieser T, Deschauer M, Olek K, Hermann T, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology* 2003; 60:1351-1353.
19. Bertrand C, Largillière C, Zabot MT, Mathieu M, Vianey-Saban C. Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of a new inborn error of mitochondrial fatty acid oxidation in fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1180:327-329.
20. Hoffman JD, Steiner RD, Paradise L, et al. Rhabdomyolysis in the military: recognizing late-onset very long-chain acyl Co-A dehydrogenase deficiency. *Mil Med* 2006; 171:657-658.
21. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care* 2020; 26:147-154.
22. Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 2006; 148:665-670.
23. Arnold GL, Saavedra-Matiz CA, Galvin-Parton PA, et al. Lack of genotype-phenotype correlations and outcome in MCAD deficiency diagnosed by newborn screening in New York State. *Mol Genet Metab* 2010; 99:263-268.
24. Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet* 2007; 369:37-42.
25. Mayell SJ, Edwards L, Reynolds FE, Chakrapani AB. Late presentation of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:104.
26. Frazier DM. Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI). <http://gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/MCAD> (Accessed on December 16, 2019).
27. Gallant NM, Leydiker K, Tang H, et al. Biochemical, molecular, and clinical characteristics of children with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening in California. *Mol Genet Metab* 2012; 106:55-61.
28. Menon R, Velez DR, Morgan N, Lombardi SJ, Fortunato SJ, Williams SM. Genetic regulation of amniotic fluid TNF-alpha and soluble TNF receptor concentrations affected by race and preterm birth. *Hum Genet* 2008; 124:243-253.
29. Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. In: GeneReviews, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (Eds), University of Washington, Seattle 1993-2017.
30. Vredendaal PJ, van den Berg IE, Malingré HE, et al. Human short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: cloning and characterization of the coding sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223:718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63582/>
31. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest* 2001; 108:457-465.
32. Hussain K, Clayton PT, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. *J Pediatr* 2005; 146:706-708.
33. Molven A, Matre GE, Duran M, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes* 2004; 53:221-227.
34. Flanagan SE, Patch AM, Locke JM, et al. Genome-wide homozygosity analysis reveals HADH mutations as a common cause of diazoxide-responsive hyperinsulinemic-hypoglycemia in consanguineous pedigrees. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E498-502.
35. Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, et al. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:835-842.
36. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:488-497.

37. Sperk A, Mueller M, Spiekerkoetter U. Outcome in six patients with mitochondrial trifunctional protein disorders identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010; 101:205-207.
38. Gillingham MB, Connor WE, Matern D, et al. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2003; 79:114-123.
39. Angle B, Burton BK. Risk of sudden death and acute life-threatening events in patients with glutaric acidemia type II. *Mol Genet Metab* 2008; 93:36-39.
40. Singla M, Guzman G, Griffin AJ, Bharati S. Cardiomyopathy in multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a clinico-pathological correlation and review of literature. *Pediatr Cardiol* 2008; 29:446-451.
41. Wilson GN, de Chadarévian JP, Kaplan P, Loehr JP, Frerman FE, Goodman SI. Glutaric aciduria type II: review of the phenotype and report of an unusual glomerulopathy. *Am J Med Genet* 1989; 32:395-401.
42. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:117-125.
43. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10:118-126.
44. Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, et al. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2009; 19:212-216.
45. Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 2007; 130:2045-2054.
46. Yoon HJ, Kim JH, Jeon TY, Yoo SY, Eo H. Devastating metabolic brain disorders of newborns and young infants. *RadioGraphics* 2014;34(5):1257-1272.
47. Patay Z. Metabolic Disorders (2005). In Tortori-Donati, Rossi A. *Pediatric Neuroradiology: Brain, Head, Neck and Spine*. doi: 10.1007/3-540-26398-5_13. Secaucus, NJ: Springer-Verlag.
48. Patay Z. MR imaging workup of inborn errors of metabolism of early postnatal onset. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19(4):733-759.
49. Hendriks CJ. Inborn errors of metabolism for the diagnostic radiologist. *Pediatr Radiol*. 2009;39(3):211-220.
50. Biswas A, Malhotra M, Mankad K, et al. Clinico-radiological phenotyping and diagnostic pathways in childhood neurometabolic disorders-a practical introductory guide. *Transl Pediatr*. 2021;10(4):1201-1230.
51. Stöckler S, Radner H, Karpf EF, Hauer A, Ebner F. Symmetric hypoplasia of the temporal cerebral lobes in an infant with glutaric aciduria type II (multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency). *J Pediatr*. 1994;124(4):601-604.
52. Sheliha I, Rossignol E, Décarie JC. Infantile onset carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: Cortical polymicrogyria, schizencephaly, and gray matter heterotopias in an adolescent with normal development. *JIMD Rep*. 2021;63(1):3-10.
53. Boemer F, Deberg M, Schoos R, et al. Diagnostic pitfall in antenatal manifestations of CPT II deficiency. *Clin Genet*. 2016;89(2):193-197.
54. Mikati MA, Chaaban HR, Karam PE, Krishnamoorthy KS. Brain malformation and infantile spasms in a SCAD deficiency patient. *Pediatr Neurol*. 2007 Jan;36(1):48-50.
55. Chiplunkar S, Bindu PS, Nagappa M. Novel magnetic resonance imaging findings in a patient with short chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Metab Brain Dis*. 2017 Aug;32(4):967-970.
56. Papadopoulou M, Papadopoulou-Legbelou K, Koutsampasopoulou I, Tramma D, Evangeliou A. Broadening the Picture of Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: A Case Report with Microcephaly, Leukoencephalopathy, and Characteristic Magnetic Resonance Spectroscopic Findings. *Journal of Pediatric Neurology*. 2018;16(04): 243-244.
57. Yilmaz TF, Atay M, Toprak H, Guler S, Aralasmak A, Alkan A. MRI findings in encephalopathy with primary carnitine deficiency: a case report. *J Neuroimaging*. 2015;25(2):325-328.
58. Firat AK, Karakas HM, Yakinci C. Magnetic resonance spectroscopic characteristics of glutaric aciduria type II. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(10):847-850.
59. Gautschi M, Weisstanner C, Slotboom J, Nava E, Zürcher T, Nuoffer JM. Highly efficient ketone body treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency-related leukodystrophy. *Pediatr Res*. 2015;77(1):91-98.
60. Vieira P, Myllynen P, Perhomaa M. Riboflavin-Responsive Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Associated with Hepatoencephalomyopathy and White Matter Signal Abnormalities on Brain MRI. *Neuropediatrics*. 2017;48(3):194-198.
61. Talamanca LF, Pasquini L, Napolitano A, Longo D. MRI in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: neuroimaging during the first month. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(8):905-908.
62. Das S, Joardar S, Chatterjee R, Guha G, Hashmi MA. Rare magnetic resonance imaging findings in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol*. 2011;45(3):203-205.
63. Gonçalves FC, Alves CAPE, Heuer B, et al. Primary Mitochondrial Disorders of the Pediatric Central Nervous System: Neuroimaging Findings. *Radiographics*. 2020; 40(7):2042-2067.
64. Thompson JE, Smith M, Castillo M, Barrow M, Mukherji SK. MR in children with L-carnitine deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(8):1585-1588.
65. Wong DST, Poskitt KJ, Chau V, et al. Brain Injury Patterns in Hypoglycemia in Neonatal Encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(7):1456-1461.
66. Yang XF, Liu GS, Yi B. Primary carnitine deficiency in two sisters with intractable epilepsy and reversible metabolic cardiomyopathy: Two case reports. *Exp Ther Med*. 2020;20(5):118.
67. Takanashi J, Fujii K, Sugita K, Kohno Y. Neuroradiologic findings in glutaric aciduria type II. *Pediatr Neurol*. 1999;20(2):142-145.

68. Shevell MI, Didomenicantonio G, Sylvain M, Arnold DL, O'Gorman AM, Scriver CR. Glutaric acidemia type II: neuroimaging and spectroscopy evidence for developmental encephalomyopathy. *Pediatr Neurol*. 1995;12(4):350-353.
69. Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain Dev*. 2006 Apr;28(3):136-140.
70. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Guevara-González J, Cauli O. First Case Report of Primary Carnitine Deficiency Manifested as Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci*. 2019;19(6):137.
71. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest*. 2003;83(11):1543-1554.
72. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman T, Soares BP. Neuroimaging Findings of Organic Acidemias and Aminoacidopathies. *Radiographics*. 2018;38(3):912-931.
73. Merritt JW II, Chang IJ. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, GeneReviews [Internet], University of Washington, Seattle, 2000 (updated 2019).
74. Linder M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: Experience and recommendations from an expert meeting. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(5):521-526.
75. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(4):498-505.
76. Gillingham MB, Connor WE, Matern D, et al. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2003; 79(2):114-123.
77. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213687s000lbl.pdf.
78. Deng S, Zhang GF, Kasumov T, et al. Interrelations between C4 ketogenesis, C5 ketogenesis, and anaplerosis in the perfused rat liver. *J Biol Chem* 2009; 284(41):27799-27807.
79. Roe CR, Sweetman L, Roe DS, et al. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *J Clin Invest* 2002; 110(2):259-269.
80. Roe CR, Mochel F. Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(2-3):332-340.
81. Barone AR, DeWard SJ, Payne N, et al. Triheptanoin therapy for inherited disorders of fatty acid oxidation. Program for Society for Inherited Medical Disorders Annual Meeting. Abstracts. *Mol Genet Metab* 2012; 105:304.
82. Martin JM, Gillingham MB, Harding CO. Use of propofol for short duration procedures in children with long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2014; 112(2):139-142.
83. Bonnefont JP, Bastin J, Behin A, Djouadi F. Bezafibrate for an inborn mitochondrial beta-oxidation defect. *N Engl J Med* 2009; 360(8):838-840.
84. Örngreen MC, Madsen KL, Preisler N, et al. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: a randomized clinical trial. *Neurology* 2014; 82(7):607-613.
85. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: Two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev* 2015; 37(7):698-703.
86. Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, et al. Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2):87-91.
87. Kormanik K, Kang H, Cuebas D, et al. Evidence for involvement of medium chain acyl-CoA dehydrogenase in the metabolism of phenylbutyrate. *Mol Genet Metab* 2012;107(4):684-689.
88. Amat di San Filippo C, Pasquali M, Longo N. Pharmacological rescue of carnitinetransport in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat* 2006; 27(6):513-523.
89. Schowalter DB, Matern D, Vockley J. In vitro correction of medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency with a recombinant adenoviral vector. *Mol Genet Metab* 2005; 85(2):88-95.
90. Conlon TJ, Walter G, Owen R, et al. Systemic correction of a fatty acid oxidation defect by intramuscular injection of a recombinant adeno-associated virus vector. *Hum Gene Ther* 2006; 17(1):71-80.
91. Beattie SG, Goetzman E, Conlon T, et al. Biochemical correction of short-chain acyl- coenzyme A dehydrogenase deficiency after portal vein injection of rA-AV8-SCAD. *Hum Gene Ther* 2008; 19(6):579-588.
92. Merritt JL, Nguyen T, Daniels J, et al. Biochemical correction of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency following adeno-associated virus gene therapy. *Mol Ther* 2009; 17(3):425-429.
93. Wang Y, Palmfeldt J, Gregersen N, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation and the electron transport chain comprise a multifunctional mitochondrial protein complex. *J Biol Chem* 2019; 294(33):12380-12391.
94. Seminotti B, Leipnitz G, Karunanidhi A, et al. Mitochondrial energetics is impaired in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and can be rescued by treatment with mitochondria-targeted electron scavengers. *Hum Mol Genet* 2019; 28(6):928-941.

BÖLÜM 41

SEREBROTENDİNÖZ KSANTAMOTOZİS VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Havva YAZICI¹

Cenk ERASLAN²

Sema KALKAN UÇAR³



HASTALIĞININ TANIMI

Serebrotendinöz ksantamotозis (Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)), *CYP27A1* genindeki mutasyonlara bağlı olarak safra asidi yapımındaki ilk basamakları katalize eden ve mitokondriyal bir enzim olan sitokrom P-450 sterol 27-hidroksilazın eksikliği sonucu meydana gelen, otozomal resesif geçişli bir kalıtsal metabolik hastalıktır.^{1,2} Bu enzim eksikliği veya yetersizliği santral sinir sistemi ile birlikte birçok sistemik dokuda anormal kolesterol ve kolesterol birikimine neden olmaktadır.

TEMEL KLİNİK BULGULAR

Cerebrotendinous xanthomatosis'ın (CTX) erken çocukluk döneminde başlayan fakat yetişkinlikte teşhis edilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ortalama tanı gecikme 16 yıl olup, ortalama tanı yaşı yaklaşık olarak 35 yaş olduğu bildirilmektedir.³ Klinik belirtiler ve semptomlar, ilerleyici nörolojik bozuklukları ve nörolojik olmayan belirtileri içermektedir. Özellikle hastalığın adını veren bulgu - tendonlarda kolesterol birikintileri, erken yaşta ateroskleroz, osteoporoz ve

solunum yetersizliği gibi klinik bulgular hastalık tablosunda önemli yer tutmaktadır.⁴

CTX hastalığında kendine özel kronolojik gelişim tarif edilmektedir. Örneğin, çok küçük yaşta ipucu oluşturan bulgular hasta anamnezinde yakalanabilir: yenidoğan döneminde uzamış ve kendiliğinden geçen sarılık⁵, ilk 5 yaşından itibaren saptanan katarakt⁶, ilk on yılında ortaya çıkan zihinsel yetersizlik⁷, erken çocukluktan itibaren persistan ishaller bu kronolojik gidişte önemli kırılma noktalarıdır.⁸ Ayrıca, hastaların yarısından fazlasında ikinci veya üçüncü on yılında spastik parezi, ataksi gibi motor fonksiyon bozuklukları tabloya eklenmektedir. Bu dönemde ekstansör tendonlarda (Aşıl tendonu; tibial çıkıntılar ve parmakların uzatıcı tendonları ile triceps) kolesterol birikintileri izlenebilir. Fakat bunlar özellikle yaşamın üçüncü veya dördüncü dekadında daha da belirginleşirler. Ateroskleroz, hastalarda küçük yaşlarda başlayabilir ve erken miyokard enfarktüsü kadar ilerleyip ölüme yol açabilir. Genellikle, CTX hastaların ölüm nedenleri arasında nörolojik hastalığın ilerlemesiyle artan spastisite, titreme, ataksi ve psödobulber paralizidir.¹

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., havvaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2564-7420

² Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Nöroradyoloji BD., eraslancenk@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5762-6149

³ Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., semakalkan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9574-7841

boratuvar analizlerinde total kolesterol 207 mg/dl iken ve LDL kolesterol düzeyi 27 mg/dl, düşük idi. Hastanın kemik mineral dansitesi, ekokardiyografi ve EMG normaldi. WISC-R ile değerlendirilmede hafif düzeyde mental retardasyon saptandı. Hastanın Mignarri şüphe indeksi 100 puan olup, kolestanol düzeyi 138 µmol/L (N:3-16) artmış ve 7-dehidrokolesterol düzeyi 26 (N:2,8 -7,2) artmış idi. Hastanın *CYP27A1* geninde NM_000784.4:-c.1476+2T>C homozigot, patojenik mutasyon saptandı.

TEDAVİ

CTX tedavisinde günümüzde tüm dünyada kabul gören tedavi ajanı ekzojen bir safra asidi olan kenodeoksikolik asiddir (CDCA). Bu ajan negatif geri besleme kolesterol sentezini ve anormal safra asid sentezini azaltır. Bir sonraki aşamada plazmada ve birçok dokuda biriken kolestanolü azaltır. Bunların sonucunda nörolojik ve diğer sepmtomlarda stabilizasyon veya iyileşme elde edilir.^{27,28} Preseptomatik ve yaşı küçük hastalarda CDCA ile nörolojik bulguların oluşmadığı veya oluşan nörolojik bulgularda iyileşme gözlenmiştir.²⁹

Kolik acid, HMG-CoA inhibitörleri, ursodeoksikolik asid, LDL aferez, kolestiramin ve klofibrat daha öncesinde CDCA' e alternatif tedaviler olarak klinik uygulamada kullanılmış olup, etkinlikleri yönünde güçlü kanıta sahip edgillerdir.³⁰

KAYNAKLAR

1. Clayton, P.T. (2022) Disorders of Bile Acid Synthesis. In: Saudubray J.-M., Baumgartner M.R., García-Cazorla Á., Walter J.H. (Eds) Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment 7th Edition, Springer, Heidelberg, <https://doi.org/10.1007/978-3-662-63123-2>
2. Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab* 2015; 116(4):298–304.
3. Degos B, Nadjar Y, Amador MDM et al. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11:41.
4. Zubarioglu T, Kiykim E, Yesil G, 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.
5. Gong JY, Setchell KDR, Zhao J et al. Severe neonatal cholestasis in cerebrotendinous xanthomatosis: genetics, immunostaining, mass spectrometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65:561–568.
6. Freedman SE, Brennand C, Chiang J et al. Prevalence of Cerebrotendinous xanthomatosis among patients diagnosed with acquired juvenile-onset idiopathic bilateral cataracts. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 256:265–282.
7. Wevers RA, Cruysberg JRM, van Heijst AFJ et al. Paediatric cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*. 1992; 14:374–376.
8. Kuriyama M, Fujiyama J, Yoshidome H et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical features of eight patients and a review of the literature. *J Neurol Sci* 1991;102:225–232.
9. Berginer VM, Shany S, Alkalay D et al. Osteoporosis and increased bone fractures in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1993; 42:69–74
10. Mignarri A, Falcini M, Vella A, et al. Parkinsonism as neurological presentation of late-onset cerebrotendinous xanthomatosis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(1):99-101.
11. Larson A, Weisfeld-Adams JD, Benke TA, Bonnen PE. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with infantile spasms and intellectual disability. *JIMD Rep*. 2017;35:1-5
12. Duell PB, Salen G, Eichler FS, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1169-78.
13. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:179–190.
14. Ginanneschi F, Mignarri A, Mondelli M, et al. Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis and response to treatment with chenodeoxycholic acid. *J Neurol*. 2013;260(1):268-74.
15. Fujiyama J, Kuriyama M, Arima S, et al. Atherogenic risk factors in cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin Chim Acta*. 1991;200(1):1-11.
16. Cruysberg JR. Cerebrotendinous xanthomatosis: juvenile cataract and chronic diarrhea before the onset of neurologic disease. *Arch Neurol*. 2002; 59(12):1975
17. Stelten BML, Verrips A, Bonnot O, Huidekoper HH, et al. Autism spectrum disorder: an early and frequent feature in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(4):641-6
18. Fradakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e302
19. Barkhof F, Verrips A, Wesseling P et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology*. 2000;217 (3): 869-76

20. Ma C, Ren Y, Wang J et al. The Clinical and Imaging Features of Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(9):e24687
21. Gerrish A & Gaba S. Case 239: Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Radiology*. 2017;282(3):916-21
22. Saini S & Bagri N. Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Clinical Series Illustrating the Radiological Findings. *EMJ Neurol*. 2023;11(1):111-9
23. Nóbrega P, Bernardes A, Ribeiro R et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Practice Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Front Neurol*. 2022;13:1049850
24. Abe R, Sekijima Y, Kinoshita T et al. Spinal Form Cerebrotendinous Xanthomatosis Patient with Long Spinal Cord Lesion. *J Spinal Cord Med*. 2016;39(6):726-9
25. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*. (2014) 37:421–9. doi: 10.1007/s10545-013-9674-3
26. Salen, Gerald, and Robert D. Steiner. "Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)." *Journal of inherited metabolic disease* 40 (2017): 771-781.
27. Verrips, A.; Dotti, M.T.; Mignarri, A.; Stelten, B.M.L.; Verma, S.; Federico, A. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: Two retrospective cohort studies. *Neurol. Sci.* 2020, 41, 943–949.
28. Batta AK, Shefer S, Batta M, Salen G (1985) Effect of chenodeoxycholic acid on biliary and urinary bile acids and bile alcohols in cerebrotendinous xanthomatosis; monitoring by high performance liquid chromatography. *J Lipid Res* 26:690–698
29. Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, Brilstra EH, Hollak CEM, Haak HR, Kluijtmans LAJ, Wevers RA, Verrips A (2019) Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology* 92:e83–e95. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006731>
30. Ribeiro, Rodrigo Mariano, et al. "Pathophysiology and Treatment of Lipid Abnormalities in Cerebrotendinous Xanthomatosis: An Integrative Review." *Brain Sciences* 13.7 (2023): 979.

BÖLÜM 42

BAKIR METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Fatih KARDAS¹
Zehra Filiz KARAMAN²



GİRİŞ

Bakır, sitokrom C oksidaz, lisil oksidaz, dopamin-b-oksidad, süperoksit dismutaz, tirozinaz, askorbik asit oksidaz ve serüloplazmini içeren bakır enzimlerinin ayrılmaz bir bileşeni olarak işlev gören tüm canlı organizmalar için önemli bir eser elementtir.

Bununla birlikte, aşırı miktarlarda gönderildiğinde oksidatif potansiyeli reaktif serbest radikal üretimini indükleyebilir ve hücresel hasara neden olabilir. Bu nedenle, bakırın alımı, taşınması, depolanması ve atılımını içeren mekanizmalar tarafından sağlanan bakır homeostazisinin sıkı bir şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.

Normal bakır homeostazisindeki bozulmalar üç insan genetik bozukluğunda belgindir: Menkes hastalığı (MD)^{1,2}, oksipital boynuz sendromu (OHS)³, ve Wilson hastalığı (WD).⁴

Her hastalık, homolog bakır taşıyan ATPazların yokluğu veya işlevsizliğinden kaynaklanır. MD ve OHS'den sorumlu gen ATP7A genidir⁵⁻⁸, ATP7B geni ise WD'den sorumludur.⁹⁻¹²

Normalde hepatositlerde ifade edilen ATP7B proteini aynı zamanda çeşitli neoplastik hücre türlerinde de ifade edilir.¹³

Ek olarak, ATP7B'yi eksprese eden malign hücreler, artan sisplatin direnci sergiler¹⁴.

Bakırın ayrıca amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı ve prion aracılı ensefalopatiler dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde de rol oynadığı rapor edilmiştir.¹⁵

MENKES HASTALIĞI

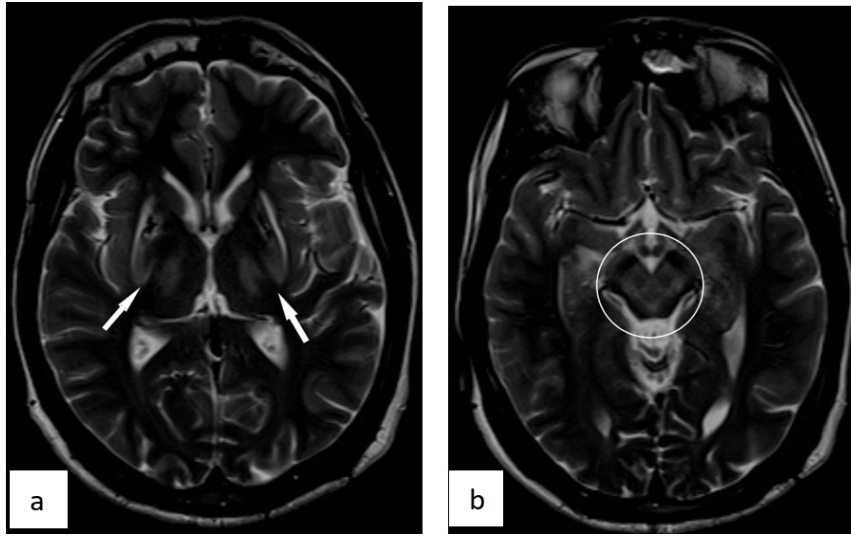
1962'de New York'taki Columbia Üniversitesi'nden John Menkes ve meslektaşları, tek bir aileden beş erkekte, birkaç aylık yaşamdan sonra ilerleyici nörolojik bozulma, gelişme geriliği ve tuhaf saçlar olduğunu tanımladılar.¹⁶ Melbourne'dan David Danks, bu duruma sahip çocukların saçlarının, yünün önemli bir endüstri olarak kaldığı Avustralya'da bakırı tükenmiş toprakta otlayan koyunların ürettiği yüne benzediğini fark etti.¹⁷

Bu onu Menkes hastalığı olan 7 hastada bakır metabolizmasını değerlendirmeye yönlendirdi; bunların hepsinde serum bakır ve seruplazmin düzeylerinin azaldığı tespit edildi.¹⁸

Bakır metabolizmasının X'e bağlı resesif bir bozukluğu olarak kalıtsal olan Menkes hastalığı, bakırın bakır içeren enzimlere taşınması ve dahil edil-

¹ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., fkardas@erciyes.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2276-7611

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., dr.fkaraman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4552-8098



Resim 2. Wilson hastalığı beyin tutulumu. Aksiyal T2A görüntüleri (a,b). Bilateral bazal gangliyalarda ve talamusta sinyal artışları izlenmekte (oklar). Mezensefalonda sinyal artışlarına bağlı panda yüzü görünümü (daire).

hastalığı olan çocuklar dışında şelasyon tedavisini tamamlayıcı olarak düşünülmelidir.^{55,56}

Bu tıbbi tedaviler sırasında, tedavi yetersiz olabileceği veya bakır eksikliğine yol açabileceği için serum bakır düzeyleri izlenmelidir.⁵⁷⁻⁵⁹ Tedavi rejimlerinin yetersiz olduğu ortaya çıkarsa, karaciğer transplantasyon düşünülmelidir.^{60,61}

Görüntüleme

Radyolojik bulguları hastalığın tedavi altında olup olmamasına ve karaciğer yetmezliğinin derecesine göre değişkenlik gösterir. En sık etkilenen alanlar, bazal ganglia (özellikle putamen), mezensefalonda, pons ve talamustur. Etkilenim bilateral ve simetriktir. Bilgisayarlı Tomografide bazal ganglia, korteks ve serebellumda atrofi izlenir. Bakır birikimine bağlı dansite artışı izlenmez. MRG'de, putamende sıklıkla T2A sinyal artışı izlenir. Ayrıca mezensefalonda etkilenime bağlı aksiyal T2A'da 'panda yüzü görünümü' izlenebilir (Resim 2). T1A'da izlenen sinyal değişiklikleri değişken olup ödemin ve hepatik fonksiyonun derecesine göre değişir. Ağır hepatik disfonksiyonu olan hastalarda özellikle globus pallidusta sinyal artışları izlenebilir. Hastalığın erken dönemlerinde etkilenen bölgelerde diffüzyon kısıtlılıkları izlenebilir.⁶²

KAYNAKLAR

1. Menkes JH, Alte M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics*. 1962;29:764-69.
2. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, Mayne V, Cartwright E. Menkes's kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics*. 1972;50:188-201.
3. Lazoff SG, Rybak JJ, Parker BR, Luzzatti L. Skeletal dysplasia, occipital horns, diarrhea and obstructive uropathy – a new hereditary syndrome, *Birth Defects. Orig Artic Ser*. 1975;11:71-74.
4. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;34:295-509.
5. Levinson CB, Whitney S, Packman S, Gitschier J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet*. 1993;3:7-13.
6. Chelly J, Tu"mer Z, Tonnesen T, Petterson A, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet*. 1993;3:14-19.
7. Mercer JF, Livingston J, Hall B, ET et al. Glover, Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat Genet*. 1993;3:20-25.
8. Das S, Levinson B, Vulpe C, Whitney S, Gitschier J, Packman S. Similar splicing mutations of the Menkes/mottled copper-transporting ATPase gene in occipital horn syndrome and the blotchy Mouse. *Am J Hum Genet*. 1995;56:570-76.
9. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet*. 1993;5:327-37.

10. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet.* 1993;5: 344-50.
11. Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet.* 1993;5:338-43.
12. Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993;197:271-77.
13. Katoh R, Takebayashi Y, Takenoshita S. Expression of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) as a chemoresistance marker in human solid carcinomas. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;11:143-45.
14. Nakagawa T, Inoue Y, Kodama H. Expression of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) correlates with cisplatin resistance in human non-small cell lung cancer xenografts. *Oncol Rep.* 2008;20:265-70.
15. Gaggelli E, Kozłowski H, Valensin D, Valensin G. Copper homeostasis and neurodegenerative disorders (Alzheimer's, prion, and Parkinson's diseases and amyotrophic lateral sclerosis). *Chem Rev.* 2006;106:1995-2044.
16. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962; 29(5):764-79.
17. [2-67] Kaler SG. Menkes disease. *Adv Pediatr.* 1994;41:263-304.
18. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, Mayne V, Cartwright E. Menkes's kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics.* 1972;50(2):188-201.
19. Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc.* 1998;1(1):85-98.
20. Kaler SG. (1993). ATP7A-Related Copper Transport Disorders. In: Pagon, R.A., Adam, M.P., Ardinger, H.H., et al. (eds) *GeneReviews*(*) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1413/>
21. Chelly J, Monaco AP. Cloning the Wilson disease gene. *Nat Genet.* 1993; 5(4):317-18.
22. Möller LB, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: Genotype-phenotype correlation. *Biochimie.* 2009; 91(10):1273-77.
23. Tu"mer Z, Moller LB, Horn N. Mutation spectrum of ATP7A, the gene defective in Menkes disease. *Adv Exp Med Biol.* 1999;448:83-95.
24. Gu YH, Kodama H, Murata Y, et al. C. Lee, ATP7A gene mutations in 16 patients with Menkes disease and a patient with occipital horn syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;99:217-22.
25. Kodama H, Meguro Y, Abe T. Genetic expression of Menkes disease in cultured astrocytes of the macular Mouse. *J Inherited Metab Dis.* 1991;14:896-901.
26. Kodama H. Recent developments in Menkes disease. *J Inherited Metab Dis.* 1993; 16:791-99.
27. Gerdes AM, Tønnesen T, Pergament E, et al. Variability in clinical expression of Menkes syndrome. *Eur J Pediatr.* 1998;148(2):132-35.
28. Gunn TR, McFarlane S, Phillips LI. Difficulties in the neonatal diagnosis of Menkes' kinky hair syndrome-trichopolydystrophy. *Clin Pediatr.* 1984;23:514-16.
29. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* 2008;358:605-14.
30. Danks, D.M. (1995). Disorders of copper transport. In: Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D.L. (eds) *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases.* 7th ed. McGraw Hill, New York.
31. Amador E, Domene R, Fuentes C, Carre"no JC, Enr'iquez G. Long-term skeletal findings in Menkes disease. *Pediatr Radiol.* 2010;40(8):1426-29.
32. Arita JH, Faria EC, Peruchi MM, Lin J, Rodrigues Masruha M, Vilanova LCP. Menkes disease as a differential diagnosis of child abuse. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67:507-509.
33. Cronin H, Fussell JN, Pride H, Bellino P. Menkes syndrome presenting as possible child abuse. *Cutis.* 2012;90(4):170-72.
34. Beyens A, van Meensel K, Pottie L, et al. Defining the clinical, molecular and ultrastructural characteristics in Occipital Horn Syndrome. Two new cases and review of the literature. *Genes (Basel).* 2019;10:528.
35. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* 2008;358(6):605-14.
36. Akinseye ON, Yazdani R, Tornow KA, Reeder KN, Clarke RL, Pfeifer CM. Imaging findings of Menkes disease, a radiographic mimic of abusive trauma. *Radiol Case Rep.* 2019;14(8):993-96.
37. Sherwood G, Sarkar B, Kortsak AS. Copper histidine therapy in Menkes' disease prevention of progressive neurodegeneration. *J Inherited Metab Dis.* 1989;12(2):393-96.
38. Sarkar B, Lingertat-Walsh K, Clarke JT. Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr.* 1993;123:828-30.
39. Tu"mer Z, Horn N, Tonnesen T, Christodoulou J, Clarke JT, Sarkar B. Early copper-histidine treatment for Menkes disease. *Nat Genet.* 1996;12:11-13.
40. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* 2008;358:605-14.
41. Gu YH, Kodama H, Du SL, Gu QJ, Sun HJ, Ushijima H. Mutation spectrum and polymorphisms in ATP7B identified on direct sequencing of all exons in Chinese Han and Hui ethnic patients with Wilson's disease. *Clin Genet.* 2003;64:479-84.
42. Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, et al. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet.* 2005;68:524-32.

43. Nartey NO, Frei LV, Cherian MG. Hepatic copper and metallothionein distribution in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Lab Invest.* 1987;57:397-401.
44. EASL Clinical Practice guidelines: Wilson's disease (2012) *J Hepatol* 56:671-85.
45. Kodama, H. (1996). Genetic disorders of copper metabolism, in *Toxicology of metals*. Lewis Publishers, New York. pp. 371-85.
46. Zhuang XH, Mo Y, Jiang XY, Chen SM. Analysis of renal impairment in children with Wilson's disease. *World J Pediatr.* 2008;4:102-105.
47. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology.* *Am J Clin Pathol.* 1994;102(4):443-46.
48. Fischer RT, Soltys KA, Squires RH, Jaffe R, Mazariegos GV, Shneider BL. Prognostic scoring indices in Wilson disease: A case series and cautionary tale. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(4):466-69.
49. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. *Hepatology* 1994;19(3):583-87.
50. Medici V, Mirante VG, Fassati LR, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2005;11(9):1056-63.
51. Sevmis S, Karakayali H, Aliosmanoglu I, et al. Liver transplantation for Wilson's disease. *Transplant Proc.* 2008;40(1):228-30.
52. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2013;11(8):1028-35.
53. Fox AN, Schilsky M. Once daily trientine for maintenance therapy of Wilson disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):494-95.
54. Ala A, Aliu E, Schilsky ML. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(5):1433-39.
55. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology.* 2011;140(4):1189-98.
56. Ranucci G, Dato FD, Spagnuolo MI, Vajro P, Iorio R. Zinc monotherapy is effective in Wilson's disease patients with mild liver disease diagnosed in childhood: A retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):41.
57. Horvath J, Beris P, Giostra E, Martin PY, Burkhard PR. Zinc-induced copper deficiency in Wilson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(12):1410-11.
58. Cortese A, Zangaglia R, Lozza A, Piccolo G, Pacchetti C. Copper deficiency in Wilson's disease: Peripheral neuropathy and myelodysplastic syndrome complicating zinc treatment. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011;26(7):1361-62.
59. Foubert-Samie A, Kazadi A, Rouanet M, et al. Axonal sensory motor neuropathy in copper-deficient Wilson's disease. *Muscle Nerve.* 2009; 40(2):294-96.
60. Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, et al. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2009;87(2):261-67.
61. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: Comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant.* 2011;25(1):E52-E60.
62. Yu XE, Gao S, Yang RM, Han YZ. MR Imaging of the Brain in Neurologic Wilson Disease. *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2019;40(1):178-83.

BÖLÜM 43

NÖROTRANSMİTTER BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Banu KADIOĞLU YILMAZ¹
Hatice Kübra ÖZDEMİR²



GİRİŞ

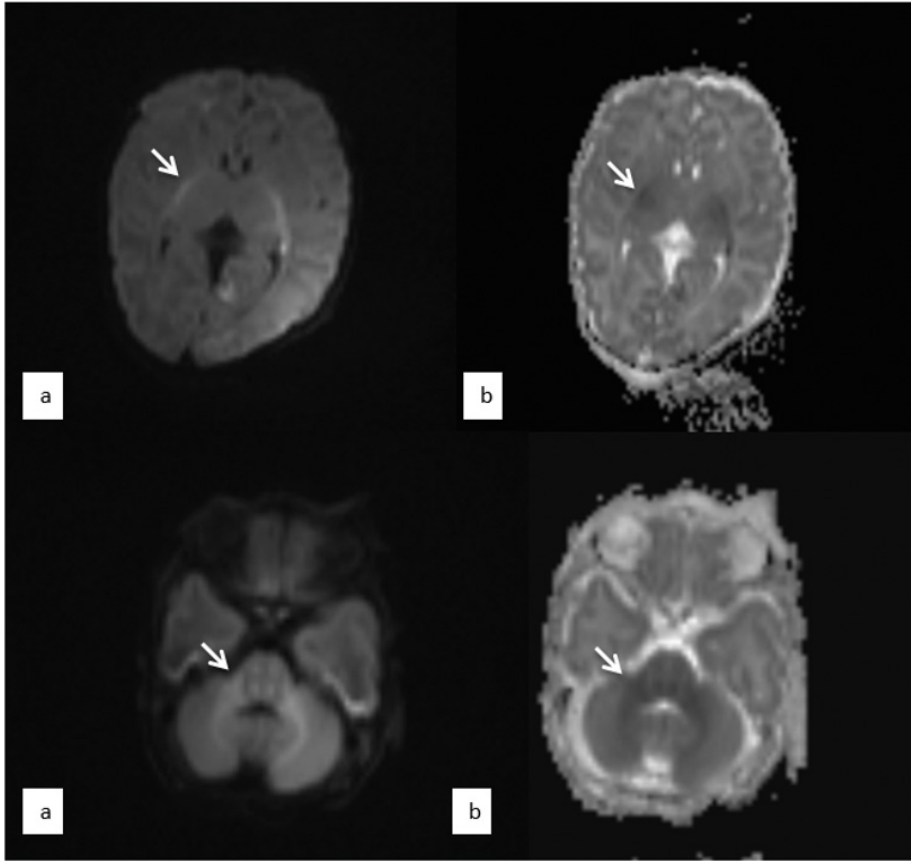
Nörotransmitter bozuklukları, çocukluk çağı başlangıçlı, nörotransmitterlerin sentezi, transportu, yıkılmasından kaynaklanan veya kofaktörlerin biyosentezinden kaynaklanan bozukluklar neticesinde gelişen bir hastalık grubudur.¹ Santral ve periferik sinir sisteminde nöronlar, sinapslar yoluyla birbirleriyle iletişim kurarlar.¹ Presinaptik taraftaki nöronun elektriksel uyarımı ile aksondaki veziküllerde depolanmış “nörotransmitter” olarak isimlendirilen kimyasal maddelerin sinaptik aralığa salınımı ile bu nörotransmitterlerin postsinaptik aralıktaki nöron veya hücrelerin reseptörlerine bağlanması sonucunda nöronlar arası iletişim sağlanır.¹ Nöronlar ve hücreler arası bu nörotransmitter aracılı iletişim ile basit ve kompleks biyolojik fonksiyonlar, kas hareketleri ve nöropsikolojik gelişim tamamlanır.²

Nörotransmitterler kimyasal yapılarına göre; aminoasit transmitterler, monoamine veya biyogenik amin transmitterler ve diğer moleküller olarak üç ana grupta sınıflandırılabilir.³ Buna göre aminoasit yapısında olan transmitterlere örnek olarak glisin, glutamat, serin, aspartat ve γ -amino

bütirik asit (GABA), amin yapısında olan transmitterlere örnek olarak norepinefrin, epinefrin, dopamin, serotonin, histamin ve son olarak diğer moleküller sınıfındaki transmitterlere örnek olarak nöropeptitler, pürinler, çözünebilir gazlar, asetilkolin gösterilir.³ Sınıflandırma Şekil 1’de özetlenmiştir. Nörotransmitterler, merkezi ve periferik sinir sisteminde hareket, davranış, nöronal uyarılma ve inhibisyon, vücut ısısı düzenlenmesi, ağrı eşiği, hafıza ve pek çok diğer fonksiyonlarda önemli rol üstlenirler.⁴ Nörotransmitterlerin biyosentez ve transportundaki bozukluklardan kaynaklanan, kalıtsal metabolik hastalık grubunda yer alan nörotransmitter defektleri hafif geç başlangıçlı hareket bozukluklarından, erken başlangıçlı mortal ensefalopatiye kadar değişiklik gösteren geniş bir yelpazede dağılan klinik bulgular ile seyreder.² Başlıca klinik bulgular, gelişme geriliği, santral ve periferik hipotoni, hipokinezi veya hiperkinezi, pyramidal ve ekstrapiramidal motor bozukluklar, distoni, epilepsi, okulojirik krizler, terleme ve vücut ısısında dengesizliktir.⁴ Nörotransmitter bozukluklarının tanısının erken konulması ve erken tedavisi motor ve bilişsel fonksiyonlarda daha iyi yanıtlar elde edilmesini

¹ Dr., Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., banukadioglu@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0002-5521-7659

² Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Radyoloji AD., haticekubra08@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4387-5811



Resim 5. 4 günlük kız hasta, nonketotik hiperglisinemi ön tanı ile çekilen beyin MRG’de (a) difüzyon ağırlıklı görüntülerde ve (b) ADC haritalamada internal kapsül posterior bacağı ile pons ve her iki serebellar pedinkülde diffüzyon kısıtlılığı görülen alanlar mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, Opladen T. Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment. *Neuropediatrics*. 2019;50(1):2-14. doi:10.1055/s-0038-1673630
2. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales S Jr, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):721-733. doi:10.1016/S1474-4422(11)70141-7
3. Teleanu RI, Niculescu AG, Roza E, Vladăncu O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters-Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5954. Published 2022 May 25. doi:10.3390/ijms23115954
4. Opladen, T., Hoffmann, G.F. (2022). Disorders of Monoamine Metabolism. In: Blau, N., Dionisi Vici, C., Ferreira, C.R., Vianey-Saban, C., van Karnebeek, C.D.M. (eds) *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67727-5_19
5. Opladen T, Cortès-Saladelafont E, Mastrangelo M, et al. The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;9:61-66. Published 2016 Oct 20. doi:10.1016/j.ymgmr.2016.09.006
6. García-Cazorla, Á., Artuch, R., Pearl, P.L. (2022). Disorders of Neurotransmission. In: Saudubray, J.M., Baumgartner, M.R., García-Cazorla, Á., Walter, J. (eds) *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63123-2_30
7. Werner ER, Blau N, Thöny B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J*. 2011;438(3):397-414. doi:10.1042/BJ20110293
8. Blau, Nenad; van Spronsen, Francjan J (2014). Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. In: Blau, N; Duran, M; Gibson, K M; Dionisi-Vici, C. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases*. s.n.: Springer-Verlag, 3-21.
9. Pearl PL, Capp PK, Novotny EJ, Gibson KM. Inherited disorders of neurotransmitters in children and adults. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1051-1058. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.09.012

10. Jaeken J, Casaer P, de Cock P, et al. Gamma-aminobutyric acid-transaminase deficiency: a newly recognized in-born error of neurotransmitter metabolism. *Neuropediatrics*. 1984;15(3):165-169. doi:10.1055/s-2008-1052362
11. Pearl PL, Wiwattanadittakul N, Rouillet JB, et al. Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. 2004 May 5 [Updated 2016 Apr 28]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1195/>
12. Leo S, Capo C, Ciminelli BM, et al. SSADH deficiency in an Italian family: a novel ALDH5A1 gene mutation affecting the succinic semialdehyde substrate binding site. *Metab Brain Dis*. 2017;32(5):1383-1388. doi:10.1007/s11011-017-0058-5
13. Casarano M, Alessandri MG, Salomons GS, et al. Efficacy of vigabatrin intervention in a mild phenotypic expression of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep*. 2012;2:119-123. doi:10.1007/8904_2011_60
14. Didiasova M, Banning A, Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Cinquemani C, Opladen T, Tikkanen R. Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency: An Update. *Cells*. 2020; 9(2):477. <https://doi.org/10.3390/cells9020477>
15. Chatron N, Becker F, Morsy H, et al. Bi-allelic GAD1 variants cause a neonatal onset syndromic developmental and epileptic encephalopathy. *Brain*. 2020;143(5):1447-1461. doi:10.1093/brain/awaa085
16. McHale DP, Mitchell S, Bunday S, Moynihan L, Campbell DA, Woods CG, et al. A gene for autosomal recessive symmetrical spastic cerebral palsy maps to chromosome 2q24-25. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 526-32.
17. Addington AM, Gornick M, Duckworth J, Sporn A, Gogtay N, Bobb A, et al. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 581-8.
18. Macdonald RL, Kang JQ, Gallagher MJ. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol*. 2010;588(Pt 11):1861-1869. doi:10.1113/jphysiol.2010.186999
19. Carvill GL, McMahon JM, Schneider A, et al. Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures. *Am J Hum Genet*. 2015;96(5):808-815. doi:10.1016/j.ajhg.2015.02.016
20. Goodspeed K, Demarest S, Johannesen K, et al. SLC6A1-Related Neurodevelopmental Disorder. 2023 Feb 9. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589173/>
21. Palmer S, Towne MC, Pearl PL, et al. SLC6A1 Mutation and Ketogenic Diet in Epilepsy With Myoclonic-Atonic Seizures. *Pediatr Neurol*. 2016;64:77-79. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.012
22. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function [published correction appears in *Pharmacol Rev*. 2014 Oct;66(4):1141]. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):405-496. doi:10.1124/pr.109.002451
23. Soto D, Altafaj X, Sindreu C, Bayés A. Glutamate receptor mutations in psychiatric and neurodevelopmental disorders. *Commun Integr Biol*. 2014;7(1):e27887. doi:10.4161/cib.27887
24. Soto D, Olivella M, Grau C, et al. L-Serine dietary supplementation is associated with clinical improvement of loss-of-function GRIN2B-related pediatric encephalopathy. *Sci Signal*. 2019;12(586):eaaw0936. Published 2019 Jun 18. doi:10.1126/scisignal.aaw0936
25. Wolf NI, Zschocke J, Jakobs C, Rating D, Hoffmann GF. ATAD1 encephalopathy and stiff baby syndrome: a recognizable clinical presentation. *Brain*. 2018;141(6):e49. doi:10.1093/brain/awy095
26. Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M, et al. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2005;76(2):334-339. doi:10.1086/427564
27. Van Hove JLK, Coughlin C II, Swanson M, et al. Nonketotic Hyperglycinemia. 2002 Nov 14 [Updated 2019 May 23]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/>
28. Van Hove, J.L.K., Van Coster, R. (2022). Nonketotic Hyperglycinaemia and Lipoate Deficiency Disorders. In: Saudubray, J.M., Baumgartner, M.R., García-Cazorla, Á., Walter, J. (eds) *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63123-2_23
29. Stence NV, Fenton LZ, Levek C, et al. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia: Quantitative analysis and relation to phenotype. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(3):438-450. doi:10.1002/jimd.12072
30. Heindel W, Kugel H, Roth B. Noninvasive detection of increased glycine content by proton MR spectroscopy in the brains of two infants with nonketotic hyperglycinemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(3):629-635.
31. Stence NV, Fenton LZ, Levek C, et al. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia: Quantitative analysis and relation to phenotype. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(3):438-450. doi:10.1002/jimd.12072
32. Wortmann SB, Mayr JA. Choline-related-inherited metabolic diseases-A mini review [published correction appears in *J Inher Metab Dis*. 2020 Jan;43(1):156]. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(2):237-242. doi:10.1002/jimd.12011
33. Bauché S, O'Regan S, Azuma Y, et al. Impaired Presynaptic High-Affinity Choline Transporter Causes a Congenital Myasthenic Syndrome with Episodic Apnea. *Am J Hum Genet*. 2016;99(3):753-761. doi:10.1016/j.ajhg.2016.06.033
34. Abicht A, Müller JS, Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes Overview. 2003 May 9 [Updated 2021 Dec 23]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>

35. Siu WK. Genetics of monoamine neurotransmitter disorders. *Transl Pediatr.* 2015;4(2):175-180. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.01
36. Köse M, Çoker M. Primary Neurotransmitter Metabolism Disorders. *Anatol J Med.* 2017; 27(3): 169-178. doi: 10.5222/terh.2017.169
37. Furukawa Y, Kish S. Tyrosine Hydroxylase Deficiency. 2008 Feb 8 [Updated 2017 May 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1437/>
38. Zafeiriou DI, Willemsen MA, Verbeek MM, Vargiami E, Ververi A, Wevers R. Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course. *Mol Genet Metab.* 2009;97(1):18-20. doi:10.1016/j.ymgme.2009.02.001
39. Blau N, Pearson TS, Kurian MA, et al. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. 2023 Oct 12. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595821/>
40. Senard JM, Rouet P. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:7. Published 2006 Mar 30. doi:10.1186/1750-1172-1-7
41. Garland EM, Biaggioni I. Dopamine Beta-Hydroxylase Deficiency. 2003 Sep 4 [Updated 2019 Apr 25]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1474/>
42. Ng J, Papandreou A, Heales SJ, Kurian MA. Monoamine neurotransmitter disorders--clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(10):567-584. doi:10.1038/nrneurol.2015.172
43. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol.* 2003;54 Suppl 6:S32-S45. doi:10.1002/ana.10630
44. Segawa M. Autosomal dominant GTP cyclohydrolase I (AD GCH 1) deficiency (Segawa disease, dystonia 5; DYT 5). *Chang Gung Med J.* 2009;32(1):1-11.
45. Friedman J. Sepiapterin Reductase Deficiency. 2015 Jul 1. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304122/>
46. Ng J, Zhen J, Meyer E, et al. Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood, *Brain*, Volume 137, Issue 4, April 2014, Pages 1107–1119, <https://doi.org/10.1093/brain/awu022>
47. Spaul RV, Kurian MA. SLC6A3-Related Dopamine Transporter Deficiency Syndrome. 2017 Jul 27 [Updated 2023 Sep 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442323/>
48. Young AT, Ly KN, Wilson C, et al. Modelling brain dopamine-serotonin vesicular transport disease in *Caenorhabditis elegans*. *Dis Model Mech.* 2018;11(11):dmm035709. Published 2018 Nov 9. doi:10.1242/dmm.035709
49. Rilstone JJ, Alkhater RA, Minassian BA. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment. *N Engl J Med.* 2013;368(6):543-550. doi:10.1056/NEJMoa1207281
50. Maritzen T, Haucke V. Coupling of exocytosis and endocytosis at the presynaptic active zone. *Neurosci Res.* 2018;127:45-52. doi:10.1016/j.neures.2017.09.013
51. Verhage M, Sørensen JB. SNAREopathies: Diversity in Mechanisms and Symptoms. *Neuron.* 2020;107(1):22-37. doi:10.1016/j.neuron.2020.05.036
52. Horvath GA, Stockler-Ipsiroglu SG, Salvarinova-Zivkovic R, et al. Autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia: evidence of a phenotypic continuum between dominant and recessive forms. *Mol Genet Metab.* 2008;94(1):127-131. doi:10.1016/j.ymgme.2008.01.003
53. Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies [published correction appears in *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Aug 5;15(1):202]. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):126. Published 2020 May 26. doi:10.1186/s13023-020-01379-8
54. Burgard P, Lachmann R.H., Walter J.H. (2022). Hyperphenylalaninaemia . In: Saudubray, JM., Baumgartner, M.R., García-Cazorla, Á., Walter, J. (eds) *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63123-2_16
55. Almannai M, Felemban R, Saleh MA, et al. 6-Pyruvoyltetrahydropterin Synthase Deficiency: Review and Report of 28 Arab Subjects. *Pediatr Neurol.* 2019;96:40-47. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.008

BÖLÜM 44

SEREBRAL KREATİN EKSİKLİĞİ SENDROMLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Yılmaz YILDIZ¹

Rahşan GÖÇMEN²

Vildan Gökür HALİLOĞLU³

GİRİŞ

Kas kasılması başta olmak üzere, kısa sürede fazla miktarda enerji gerektiren hücresel işlevlerde adenosin trifosfat (ATP) içindeki yüksek enerjili fosfat bağları hızla tükenir. Glukoz, glikojen ya da yağ asitlerinin yıkımı ile yeni ATP sentezlenmesi zaman alacağından, işlevin sürebilmesi için öncelikle sitozolde hâlihazırda depolanmış yüksek enerjili fosfatlar kullanılmalıdır. Omurgalılarda bunların en önemlisi *kreatin fosfat* (fosfokreatin). Amino asit yapısında bir molekül olan *kreatin* (2-metil-guanidinoetanoik asit), kreatin fosfokinaz (kreatin kinaz, CK) enziminin katalizlediği ATP bağımlı bir tepkime ile yüksek enerjili bir fosfat bağlar ve depoladığı bu enerjiyi gereksinim olduğunda yine CK yardımıyla fosfat bağına parçalayarak açığa çıkarır.¹ Kreatin büyük oranda iskelet kasında, daha az miktarlarda ise beyin, kalp, testisler, karaciğer ve böbreklerde bulunur.² Kreatin ve kreatin fosfat, enzimatik olmayan tepkimeler ile *kreatinin* molekülüne dönüşür; kreatinin glomerüler filtrasyon yardımı ile böbreklerden atılır.³

Et, balık ve süt ürünleri gibi gıdalar, insan vücudunun kreatin gereksiniminin yalnızca yak-



laşık yarısını karşılar.⁴ Gereksinimin kalanı *de novo* sentez ile karşılanır. İnsanda kreatin sentezi iki ardışık tepkime ile gerçekleşir: Tepkimelerin ilkinde en çok böbrekler, karaciğer, gastrointestinal sistem ve beyinde bulunan L-arjinin:glisin amidino transferaz (AGAT) enzimi yardımıyla L-arjinin ve L-glisin amino asitlerinden L-ornitin ve guanidinoasetat (guanidinoasetik asit, GAA) oluşur. İkinci tepkimeyi katalizleyen guanidinoasetat metiltransferaz (GAMT) enzimi ise en çok iskelet kasında olmakla birlikte, böbrekler, karaciğer, gastrointestinal sistem gibi birçok dokuda bulunur;⁵ S-adenozilmetiyonin (SAM) tarafından sağlanan metil grubunu GAA'ya aktararak kreatin molekülünü oluşturur.⁶ Enzimlerin bu doku dağılımları nedeniyle kreatin sentezi en çok böbrekler ve karaciğerde gerçekleşir.³ Kreatin en çok kullanılacağı iskelet kası, beyin, kalp gibi organlara kan dolaşımı ile taşınır. Kreatin hücre içine girmek için hücre zarı üzerindeki kreatin taşıyıcısını (kreatin transporter, KrTr) kullanır. Kreatin metabolizması Şekil 1'de özetlenmiştir.

Kan-beyin bariyerini çevreleyen astrositlerde KrTr az miktarda bulunduğundan, kan-beyin bariyerinin kreatin geçirgenliği düşüktür.⁶ Beyin,

¹ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma BD., ORCID iD: 0000-0001-9076-1388

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., rahsan.gocmen@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0223-9336

³ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., gtuncer@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1813-275X

hücreler arası GAA geçişini de azaltarak beyin içindeki kreatin sentezini de bozduğundan diğer bir tedavi yaklaşımı, kreatin sentezinin öncüllerinin (L-arjinin, L-glisin, SAM) suplementasyonu ile beyindeki kreatin sentezini indüklemektir. Bu tedavi yaklaşımının da tek başına ya da kreatin suplementasyonu ile birlikte kesin klinik etkinliği gösterilememiş olsa da bazı hastalarda kimi alanlarda olumlu gelişmeler gözlenmiştir.^{30,31} L-arjinin ve L-glisin tedavilerini alan hastalarda hiperhomosisteinemi açısından dikkatli olunmalıdır.³² Tedavi mutlaka metabolizma hastalıkları uzmanı bir hekimin gözetimi ya da önerisiyle düzenlenmeli ve izlenmelidir.

Kreatin, L-arjinin, L-glisin, SAM tedavilerinin yetersizliği nedeniyle etkili tedavi bulma çalışmaları daha çok hücre membranlarını geçebilecek lipofilik kreatin analogları (ör. siklokreatin) üzerinde yoğunlaşmıştır.⁶ İntranazal yolla uygulanan lipid nanopartiküller ile kreatini beyne olfaktör bulbuslar üzerinden ulaştırma,³³ katlanması bozulmuş mutant KrTr proteinleri için farmakoşaperonlar gibi yeni yöntemlerin kullanıldığı araştırmalar klinik öncesi evrelerdedir.³⁴

KAYNAKLAR

- Botham KM, Mayes PA. (2018) The Respiratory Chain & Oxidative Phosphorylation. In: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ (eds). Harper's Illustrated Biochemistry. McGraw-Hill, New York.
- Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*. Jul 2000;80(3):1107-213. doi:10.1152/physrev.2000.80.3.1107
- Brosnan JT, Brosnan ME. Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:241-61. doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093621
- Stockler-Ipsiroglu S, Apatian D, Battini R, et al. Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: Clinical features and long term outcomes in 16 patients diagnosed worldwide. *Mol Genet Metab*. 2015;116(4):252-9. doi:10.1016/j.ymgme.2015.10.003
- Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419. doi:10.1126/science.1260419
- Fernandes-Pires G, Braissant O. Current and potential new treatment strategies for creatine deficiency syndromes. *Mol Genet Metab*. 2022;135(1):15-26. doi:10.1016/j.ymgme.2021.12.005
- Braissant O, Beard E, Torrent C, Henry H. Dissociation of AGAT, GAMT and SLC6A8 in CNS: relevance to creatine deficiency syndromes. *Neurobiol Dis*. 2010;37(2):423-33. doi:10.1016/j.nbd.2009.10.022
- Braissant O, Henry H. AGAT, GAMT and SLC6A8 distribution in the central nervous system, in relation to creatine deficiency syndromes: a review. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(2):230-9. doi:10.1007/s10545-008-0826-9
- Braissant O, Henry H, Loup M, Eilers B, Bachmann C. Endogenous synthesis and transport of creatine in the rat brain: an in situ hybridization study. *Brain Res Mol Brain Res*. 31 2001;86(1-2):193-201. doi:10.1016/s0169-328x(00)00269-2
- Li H, Thali RE, Smolak C, et al. Regulation of the creatine transporter by AMP-activated protein kinase in kidney epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(1):F167-77. doi:10.1152/ajprenal.00162.2010
- Mulik C, Mercimek-Andrews S. Creatine Deficiency Disorders: Phenotypes, Genotypes, Diagnosis, and Treatment Outcomes. *Turk Arch Pediatr*. 2023;58(2):129-35. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2023.23022
- Mercimek-Mahmutoglu S, Connolly MB, Poskitt KJ, et al. Treatment of intractable epilepsy in a female with SLC6A8 deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;101(4):409-12. doi:10.1016/j.ymgme.2010.08.016
- van de Kamp JM, Mancini GM, Pouwels PJ, et al. Clinical features and X-inactivation in females heterozygous for creatine transporter defect. *Clin Genet*. 2011;79(3):264-72. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01460.x
- Mercimek-Andrews S, Salomons GS. (2022) Creatine Deficiency Syndromes. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). GeneReviews. University of Washington, Seattle, Washington. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/>
- Reichold M, Klootwijk ED, Reinders J, et al. Glycine Amidinotransferase (GATM), Renal Fanconi Syndrome, and Kidney Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1849-58. doi:10.1681/ASN.2017111179
- Hanna-El-Daher L, Beard E, Henry H, Tenenbaum L, Braissant O. Mild guanidinoacetate increase under partial guanidinoacetate methyltransferase deficiency strongly affects brain cell development. *Neurobiol Dis*. 2015;79:14-27. doi:10.1016/j.nbd.2015.03.029
- Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek C, Longo N, et al. Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. *Mol Genet Metab*. 2014;111(1):16-25. doi:10.1016/j.ymgme.2013.10.018
- van de Kamp JM, Mancini GM, Salomons GS. X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(5):715-33. doi:10.1007/s10545-014-9713-8
- Yildiz Y, Gocmen R, Yaramis A, Coskun T, Haliloglu G. Creatine Transporter Deficiency Presenting as Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;146(5)doi:10.1542/peds.2019-3460
- Levin MD, Bianconi S, Smith A, et al. X-linked creatine transporter deficiency results in prolonged QTc

- and increased sudden death risk in humans and disease model. *Genet Med.* 2021;23(10):1864-72. doi:10.1038/s41436-021-01224-8
21. Mejdahl Nielsen M, Petersen ET, Fenger CD, et al. X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency in females: Difficult to recognize, but a potentially treatable disease. *Mol Genet Metab.* 30 2023;140(3):107694. doi:10.1016/j.ymgme.2023.107694
 22. Fons C, Campistol J. Creatine Defects and Central Nervous System. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23(4):285-9. doi:10.1016/j.spen.2016.11.003
 23. Liserre R, Pinelli L, Gasparotti R. MR spectroscopy in pediatric neuroradiology. *Transl Pediatr.* 2021;10(4):1169-200. doi:10.21037/tp-20-445
 24. Longo N, Ardon O, Vanzo R, Schwartz E, Pasquali M. Disorders of creatine transport and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(1):72-8. doi:10.1002/ajmg.c.30292
 25. Sijens PE, Verbruggen KT, Meiners LC, Soorani-Lunsing RJ, Rake JP, Oudkerk M. 1H chemical shift imaging of the brain in guanidino methyltransferase deficiency, a creatine deficiency syndrome; guanidinoacetate accumulation in the gray matter. *Eur Radiol.* 2005;15(9):1923-6. doi:10.1007/s00330-005-2670-8
 26. Sharer JD, Bodamer O, Longo N, Tortorelli S, Wame-link MM, Young S. Laboratory diagnosis of creatine deficiency syndromes: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19(2):256-63. doi:10.1038/gim.2016.203
 27. Touati G, Mochel F, Artuch R. (2022) Diagnostic Procedures. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Garcia Cazorla A, Walter JH. (eds. *Inborn Metabolic Diseases.* Springer, Heidelberg.
 28. Schulze A, Ebinger F, Rating D, Mayatepek E. Improving treatment of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: reduction of guanidinoacetic acid in body fluids by arginine restriction and ornithine supplementation. *Mol Genet Metab.* 2001;74(4):413-9. doi:10.1006/mgme.2001.3257
 29. Ream MA, Lam WKK, Grosse SD, et al. Evidence and Recommendation for Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency Newborn Screening. *Pediatrics.* 2023;152(2): e2023062100. doi:10.1542/peds.2023-062100
 30. Bruun TUJ, Sidky S, Bandeira AO, et al. Treatment outcome of creatine transporter deficiency: international retrospective cohort study. *Metab Brain Dis.* 2018;33(3):875-884. doi:10.1007/s11011-018-0197-3
 31. Dunbar M, Jaggamantri S, Sargent M, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Treatment of X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency: systematic review of the literature and three new cases. *Mol Genet Metab.* 2014;112(4):259-74. doi:10.1016/j.ymgme.2014.05.011
 32. Villar C, Campistol J, Fons C, et al. Glycine and L-arginine treatment causes hyperhomocysteinemia in cerebral creatine transporter deficiency patients. *JIMD Rep.* 2012;4:13-6. doi:10.1007/8904_2011_41
 33. Ullio-Gamboa G, Udobi KC, Dezard S, et al. Dodecyl creatine ester-loaded nanoemulsion as a promising therapy for creatine transporter deficiency. *Nanomedicine (Lond).* 2019;14(12):1579-93. doi:10.2217/nnm-2019-0059
 34. El-Kasaby A, Kasture A, Koban F, et al. Rescue by 4-phenylbutyrate of several misfolded creatine transporter-1 variants linked to the creatine transporter deficiency syndrome. *Neuropharmacology.* 2019;161:107572. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.03.015

BÖLÜM 45

VİTAMİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Hatice GÜNEŞ¹
Zehra Filiz KARAMAN²



GİRİŞ

Vitaminlerin, başta nörolojik olmak üzere gelişimsel, endokrinolojik, psikiyatrik ve hematolojik birçok süreçte önemli rolleri vardır. Vücutta sentezlenemediklerinden nörolojik sağlığın devamı için dışardan alınmaları gerekmektedir.¹ Vitamin ilişkili metabolik bozukluklar, benzer bulgu ve semptomlarla kliniğe yansır. Her zaman eksik alımı söz konusu değildir, çoğu zaman genetik enzim veya kofaktör eksikliklerine bağlı meydana gelmektedirler.²

Çoğu vitamin ilişkili metabolik bozukluk erken çocukluk çağında bulgu vermektedir. Ancak bu bulguların vitaminle ilişkili olduğu akla gelmezse ilgili vitamin desteği başlanamaz ve semptomlar daha da ağırlaşabilir. Yenidoğanlarda metabolik asidoz, beslenme bozuklukları, nöbet ve hipotoni başlıca bulguları oluşturmaktayken, ilerleyen yıllara doğru gelişme geriliği, görme ve işitme problemleri, kemik ve cilt bulguları, hareket bozuklukları, megaloblastik anemi, psikiyatrik bozukluklar gibi birtakım bulgular da kliniğe eklenmektedir.² Laboratuvar ve görüntüleme bulgularıyla tanıya gidilmekte ve ilişkili vitaminin

veya kofaktörün desteği ile çoğunun tedavileri yapılabilmektedir.

Vitaminler molekül özelliklerine göre yağda ve suda çözünebilen olarak sınıflandırılırlar. Suda çözünebilen vitaminler fazla alındığı takdirde idrarla atılabildiğinden eksikliklerinin önlenmesi için diyetle alınmaları önemlidir.³ Vitaminlerin ve eksikliklerinin kısa özeti Tablo 1 de verilmiştir. Biz burada vitamin bağımlı nörometabolik hastalıklarla ilgili olanlara detaylı olarak yer vereceğiz.

VİTAMİN B1(TİAMİN)

Tiamin; aktif formu tiamin pirofosfat (TPP) olan, bir primidin ve bir tiazol halkası içeren bir vitamindir. Kandaki tiaminin büyük bir kısmı eritrositler içerisinde. Hücre içi tiaminin ise yaklaşık %80'i fosforile formda ve proteine bağlıdır.⁵ Günlük alınması gereken miktar 1000kcal başına 0,5 mg'dır. Hipermetabolik durumlarda bu ihtiyaç artar.⁶

Sinir iletiminde, myelin kılıfın devamlılığında ve sinir sistemi hücrelerine enerji sağlamada rolü vardır.^{2,7} Hegsoz monofosfat şantı, nükleik asit sentezi için gerekli NADP üretimi, asetil ko-

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., Beslenme ve Metabolizma BD., drhaticegunes82@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6940-0964

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., dr.fkaraman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4552-8098

KAYNAKLAR

- Haimi, M. Nutritional deficiencies in the pediatric age group in a multicultural developed country, Israel. *World J. Clin. Cases* **2**, 120 (2014).
- Ramirez, E. L., Gibson, J. B. & Kristina, J. Vitamin-Dependent Genetic Disorders of Childhood.
- Erdal Engin, A. & Kasapkara, Ç. S. Vitaminlerin Özellikleri. in *Vitamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar* (ed. Kasapkara, Ç. S.) 1–12 (Türkiye Klinikleri, 2023).
- Kathleen M Fairfield, MD, DrPHChristine C Tangney, PhDRobert S Rosenson, M. Vitamin intake and disease prevention. *uptodate* https://www.uptodate.com/contents/vitamin-intake-and-disease-prevention?search=vitaminler&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Pektaş, E. Vitamin B Kompleksi. in *Yurdakök Pediatri* (ed. Yurdakök, M.) 1523–1532 (Güneş Tıp Kitabevleri, 2017).
- Basan, H. & Gürbüz, B. B. Tiamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar. in *Vitamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar* (ed. Kasapkara Çiğdem Seher) 21–27 (Türkiye Klinikleri, 2023).
- Smith, T. J. *et al.* Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1498**, 9–28 (2021).
- Whitfield, K. C. *et al.* Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1430**, 3–43 (2018).
- Brown Garry, P. B. Disorders of Thiamine and Pyridoxine Metabolism. in *inborn metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. (ed. Saudubray JM) 531–545 (2022).
- Kassem, H., Wafaie, A., Alsuhibani, S. & Farid, T. Biotin-responsive basal ganglia disease: neuroimaging features before and after treatment. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **35**, 1990–1995 (2014).
- Alfadhel M, N. M. Thiamine disorders. in *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of inherited metabolic Diseases* (ed. Blau, N.) 537–546 (Springer International Publishing, 2022).
- Spiegel, R. *et al.* SLC25A19 mutation as a cause of neuropathy and bilateral striatal necrosis. *Ann. Neurol.* **66**, 419–424 (2009).
- Li, X. *et al.* Case report of two affected siblings in a family with thiamine metabolism dysfunction syndrome 5: a rare, but treatable neurodegenerative disease. *BMC Neurol.* **22**, (2022).
- Banka, S. *et al.* Expanding the clinical and molecular spectrum of thiamine pyrophosphokinase deficiency: a treatable neurological disorder caused by TPK1 mutations. *Mol. Genet. Metab.* **113**, 301–306 (2014).
- Jauhari, P., Sankhyani, N., Vyas, S. & Singhi, P. Thiamine Responsive Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: A Potentially Treatable Cause of Leigh's Disease. *J. Pediatr. Neurosci.* **12**, 265–267 (2017).
- van Dongen, S., Brown, R. M., Brown, G. K., Thorburn, D. R. & Boneh, A. Thiamine-Responsive and Non-responsive Patients with PDHC-E1 Deficiency: A Retrospective Assessment. *JIMD Rep.* **15**, 13–27 (2015).
- Morris, Andrew A.M., U. S. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation & Ribofavin Metabolism. in *Inborn Metabolic Diseases* (ed. Saudubray, J. M.) 288–301 (Springer Nature, 2022).
- Mosegaard, S. *et al.* Riboflavin Deficiency-Implications for General Human Health and Inborn Errors of Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, (2020).
- Kara Sürücü, İ. & Eminoglu, F. T. Riboflavin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar. in *Vitamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar* (ed. Kasapkara, Ç. S.) 28–38 (2023).
- O'Callaghan, B., Bosch, A. M. & Houlden, H. An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* **42**, 598–607 (2019).
- Olsen, R. K. J. *et al.* Riboflavin-Responsive and -Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* **98**, 1130–1145 (2016).
- Hellebrekers, D. M. E. I. *et al.* Novel SLC25A32 mutation in a patient with a severe neuromuscular phenotype. *Eur. J. Hum. Genet.* **25**, 886–888 (2017).
- Schiff, M. *et al.* SLC25A32 Mutations and Riboflavin-Responsive Exercise Intolerance. *N. Engl. J. Med.* **374**, 795–797 (2016).
- Wilson, M. P., Plecko, B., Mills, P. B. & Clayton, P. T. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis.* **42**, 629–646 (2019).
- Köylü Kireker, O. & Kasapkara, Ç. S. Pridoksin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar. in *Vitamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar* (ed. Kasapkara, Ç. S.) vol. 1 39–46 (Türkiye Klinikleri, 2023).
- Mitsubuchi, H., Nakamura, K., Matsumoto, S. & Endo, F. Biochemical and clinical features of hereditary hyperprolinemia. *Pediatr. Int.* **56**, 492–496 (2014).
- Al-Shekaili H, Ciapaite J, van K. C. PLPBP Deficiency. in *Gene Reviews* (ed. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., E.) (Gene Reviews, 1993).
- Johnstone, D. L. *et al.* PLPHP deficiency: clinical, genetic, biochemical, and mechanistic insights. *Brain* **142**, 542–559 (2019).
- Jiao, X. *et al.* Clinical and genetic features in pyridoxine-dependent epilepsy: a Chinese cohort study. *Dev. Med. Child Neurol.* **62**, 315–321 (2020).
- Göksoy, E. Biotin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar. in *Vitamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar* (ed. Kasapkara, Ç. S.) 47–53 (Türkiye Klinikleri, 2023).
- Froese, S. D. & Baumgartner, M. Biotin-responsive Disorders. in *Inborn Metabolic Diseases* (ed. Saudubrey, J. M.) 502–510 (Springer Nature, 2022).
- Tankeu, A. T. *et al.* Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years? *Mol. Genet. Metab.* **138**, (2023).
- Bandaralage, S. P. S., Farnaghi, S., Dulhunty, J. M. & Kothari, A. Antenatal and postnatal radiologic diagnosis of holocarboxylase synthetase deficiency: a systematic review. *Pediatr. Radiol.* **46**, 357–364 (2016).
- Wolf, B. Biotinidase deficiency: 'if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have'. *Genet. Med.* **14**, 565–575 (2012).

35. Özbey, S. Z. & Gündüz, M. Folat Yanıtlı Metabolik Hastalıklar. in *Vitamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar* (ed. Kasapkara, Ç. S.) 54–61 (Türkiye Klinikleri, 2023).
36. Fowler, B., Froese, S. D. & Watkins, D. Disorders of Cobalamin and Folate Transport and Metabolism. in *Inborn Metabolic Diseases* (ed. Saudubray, J. M.) 512–529 (Springer Nature, 2022).
37. Zhao, R., Aluri, S. & Goldman, I. D. The proton-coupled folate transporter (PCFT-SLC46A1) and the syndrome of systemic and cerebral folate deficiency of infancy: Hereditary folate malabsorption. *Mol. Aspects Med.* **53**, 57–72 (2017).
38. Steinfeld, R. *et al.* Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am. J. Hum. Genet.* **85**, 354–363 (2009).
39. Pope, S., Artuch, R., Heales, S. & Rahman, S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* **42**, 655–672 (2019).
40. Pérez-Dueñas, B. *et al.* Cerebral folate deficiency syndromes in childhood: clinical, analytical, and etiologic aspects. *Arch. Neurol.* **68**, 615–621 (2011).
41. Masingue, M. *et al.* Cerebral folate deficiency in adults: A heterogeneous potentially treatable condition. *J. Neurol. Sci.* **396**, 112–118 (2019).
42. Selzer, R. R., Rosenblatt, D. S., Laxova, R. & Hogan, K. Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N. Engl. J. Med.* **349**, 45–50 (2003).
43. Aljassim, N., Alfadhel, M., Nashabat, M. & Eyaid, W. Clinical presentation of seven patients with Methylene-tetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol. Genet. Metab. reports* **25**, (2020).
44. Acıpayam, C. *et al.* Cerebral atrophy in 21 hypotonic infants with severe vitamin B12 deficiency. *J. Paediatr. Child Health* **56**, 751–756 (2020).
45. Rasmussen, S. A., Fernhoff, P. M. & Scanlon, K. S. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J. Pediatr.* **138**, 10–17 (2001).
46. Tümer, L. & Gökalp, S. Kobalamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar. in *Vitamin Yanıtlı Metabolik Hastalıklar* (ed. Kasapkara, Ç. S.) 62–68 (Türkiye Klinikleri, 2023).
47. Yang, L. *et al.* Brain MRI features of methylmalonic acidemia in children: the relationship between neuropsychological scores and MRI findings. *Sci. Rep.* **10**, (2020).
48. Coelho, D. *et al.* Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat. Genet.* **44**, 1152–1155 (2012).
49. Froese, D. S., Fowler, B. & Baumgartner, M. R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inherit. Metab. Dis.* **42**, 673–685 (2019).
50. Fischer, S. *et al.* Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J. Inherit. Metab. Dis.* **37**, 831–840 (2014).

BÖLÜM 46

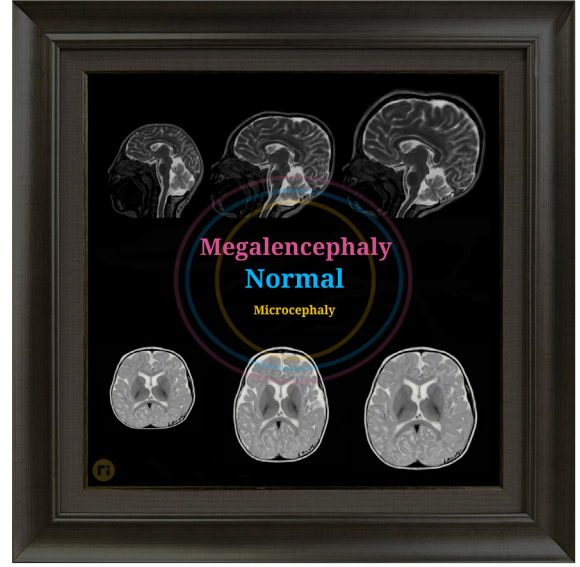
MEGALENSEFALİ İLE GİDEN NÖROMETABOLİK HASTALIKLAR VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Pınar YAVUZ¹
Yılmaz YILDIZ²
Rahşan GÖÇMEN³
Vildan Gökür HALİLOĞLU⁴

Makrosefali, oksipitofrontal baş çevresinin (BÇ) yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre ortalamının 2 standart sapma olmasıdır. Etiyolojide hidrosefali, serebral ödem, yer kaplayan lezyonlar, subdural sıvı toplanması, kafatasının kalınlaşması/genişlemesi ve megalensefali yer alır.^{1,2} Megalensefali, beynin büyüklüğünün veya ağırlığının artmasıdır. Beyin ağırlığı ölçülemediği için klinik pratikte BÇ ölçümü kullanılır.

Megalensefali, gelişimsel (anatomik), genetik veya metabolik nedenlere bağlı olabilir.^{1,3} Megalensefali etiyolojisi Tablo 1'de gösterilmiştir. Metabolik megalensefaliler; hücre sayısında bir artış olmaksızın, altta yatan biyokimyasal bir kusura (enzim eksikliği gibi) ikincil olarak metabolik substratların glia ve nöronlar içinde anormal birikiminden ve hücrel ödenden, gelişimsel megalensefaliler; nöronal replikasyonu, büyümeyi ve göçü düzenleyen sinyal yollarındaki değişikliklerden kaynaklanır.^{1,4}

Megalensefali ayırıcı tanısında aile öyküsü, öz geçmiş, doğum baş çevresi, baş çevresi büyüme hızı, sistemik ve nörolojik muayene bulguları bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Makrosefaliye yaklaşım şeması Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu yazıda amacımız, megalensefali ile giden kalıtsal



metabolik hastalıkların sık görülen formlarına örnekler vermektir. Bu bölümde glutarik asidüri tip 1, L-2-hidroksiglutarik asidüri, Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, mukopolisakkaridozlar ve subkortikal kistlerle birlikte megalensefalik lökodistrofi ele alınacaktır.

KÜÇÜK MOLEKÜL BOZUKLUKLARI

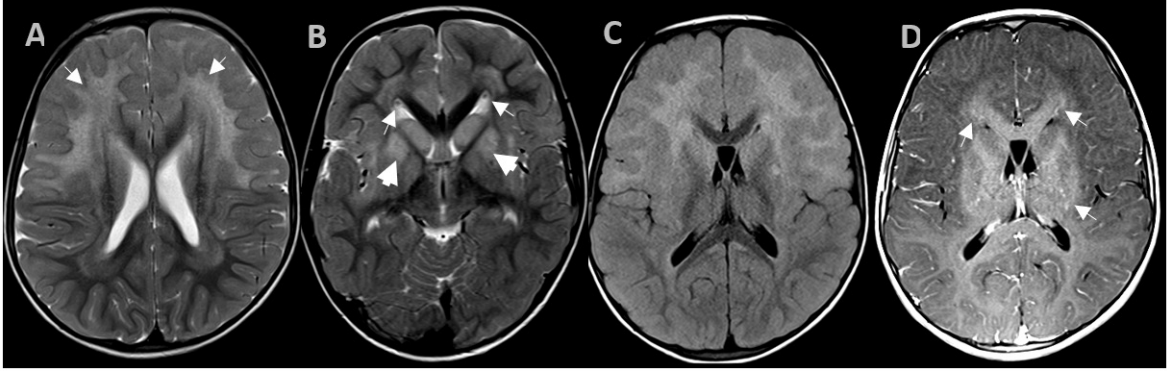
Serebral organik asidemiler, santral sinir sisteminde (SSS) biriken organik asitlerin nörotransmitter/nöromodulator etki gösterdiği nörodejeneratif bir grup hastalıktır. Propiyonik, metilmalonik ya da izovalerik asidemiler gibi dallı zincirli organik asidemilerin aksine akut ensefalopatik krizlere hipoglisemi, metabolik asidoz, laktik asidemi, ketozis veya hiperamonyemi eşlik etmez.⁵ Tanıyı zorlaştıran önemli nedenlerden biri budur. Nöroradyolojik değerlendirme bu aşamada tanı için yol gösterici olabilir.

Glutarik asidüri tip 1

1. Hastalığın Tanımı

Glutarik asidüri tip 1 (GA1), lizin-hidroksilizin ve L-triptofan katabolizmasında yer alan 19p13.2

¹ Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD., pnrvz1780@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2475-0004
² Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., yilmaz.yildiz@hacettepe.edu.tr, ORCID iD:0000-0001-9076-1388
³ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., gocmentr@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-0223-9336
⁴ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gtuncer@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1813-275X



Resim 9. (A-D). Dört yaşındaki Alexander hastalığı olan erkek hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesi. Aksiyel T2A (A, B) ve T1A (C) görüntülerde, frontalde belirgin olmak üzere beyaz cevherde yaygın hiperintens (A, oklar), bazal gangliyonlarda hiperintensite (B, kalın oklar) ve T2A'da hipointens periventriküler halkalar (B, ince oklar) görülmektedir. Beyaz cevher lezyonları, T1A'da hiperintens olup bu lezyonlar yer yer çok hafif kontrastlanmalar (D, oklar) izlenmektedir.

nede alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri canlı saptanıyor. Kraniyal görüntüleme bulguları ile Alexander hastalığı düşünülüyor (Resim 9A-D) ve moleküler genetik inceleme ile tanı doğrulanıyor. İzlemde yürümede zorluk, ataksi, sol ekstremitelerde fokal distoni, kontraktürler geliyor. Bağımsız kısa mesafe yürüyebiliyorken 11 yaşında düşme sonrası bağımsız yürümeyi bırakıyor. Son değerlendirmesinde nöbetlerinin 7-8 ayda bir olduğu, konuşmasının normal olduğu, kendi yemeğini kendisinin yiyebildiği ve bağımsız yürüyemediği biliniyor.

V. Klinik ve Radyolojik Tanısal İpuçları

Hastalığın farklı yaş gruplarında çeşitli klinik bulgular ile ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Makrosefali, gelişme geriliği ve nöbet ile başvuran hastalarda ayırcı tanıda düşünceğimiz gibi normosefali, hafif gelişme geriliği, bulbar semptomlar ve atipik görüntüleme bulguları olabileceği unutulmamalıdır. Nörogörüntüleme bulguları yol göstericidir.

VI. Tedavi

Nöbetlerin tedavisi, nöbet semiyolojisi ve EEG bulgularına göre düzenlenmelidir. Klinik semptom ve bulgulara yönelik destek tedavi önerilir. İn vitro çalışma modelleri ve antisens süpresyon yaklaşımları üzerine çalışmalar devam etmektedir.^{81,82}

KAYNAKLAR

1. Mirzaa GM, Dobyns WB. (2017) Disorders of Brain Size. In: Swaiman KE, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NE, Finkel RS, Gropman AL, et al., editors. Swaiman's Pediatric Neurology (Sixth Edition). Elsevier.
2. Accogli A, Geraldo AF, Piccolo G, Riva A, Scala M, Balagura G, et al. Diagnostic Approach to Macrocephaly in Children. Front Pediatr. 2021;9:794069.
3. Pavone P, Praticò AD, Rizzo R, Corsello G, Ruggieri M, Parano E, et al. A clinical review on megalencephaly: A large brain as a possible sign of cerebral impairment. Medicine. 2017;96(26).
4. Dobyns WB, Mirzaa GM. Megalencephaly syndromes associated with mutations of core components of the PI3K-AKT-MTOR pathway: PIK3CA, PIK3R2, AKT3, and MTOR. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019;181(4):582-590.
5. Kölker S, Hoffmann GF. (2022). Cerebral Organic Acid Disorders, Cerebral organic acid disorders and Other Disorders of Lysine Catabolism. In: Saudubray J-M, Baumgartner MR, García-Cazorla Á, Walter J, editors. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
6. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. J Inher Metab Dis. 2023;46(3):482-519.
7. Sitta A, Guerreiro G, de Moura Coelho D, da Rocha VV, Dos Reis BG, Sousa C, et al. Clinical, biochemical and molecular findings of 24 Brazilian patients with glutaric acidemia type 1: 4 novel mutations in the GCDH gene. Metab Brain Dis. 2021;36(2):205-212.
8. Zhou J, Li G, Deng L, Zhao P, Zeng Y, Qiu X, et al. Biochemical and molecular features of chinese patients with glutaric acidemia type 1 from Fujian Province, southeastern China. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):215.
9. Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, Poskitt L, Bowser LE, Young M, et al. Glutaric acidemia type 1: Treatment

- and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab.* 2020;131(3):325-340.
10. Paria P, Saini AG, Attri S, Kaur R, Malhi P, Didwal G, et al. Identification of novel pathogenic variants in the GCDH gene and assessment of neurodevelopmental outcomes in 24 children with glutaric aciduria type I. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;39:49-58.
 11. Märtnér EMC, Thimm E, Guder P, Schiergens KA, Rutsch F, Roloff S, et al. The biochemical subtype is a predictor for cognitive function in glutaric aciduria type I: a national prospective follow-up study. *Sci Rep.* 2021;11(1):19300.
 12. Zielonka M, Braun K, Bengel A, Seitz A, Kölker S, Boy N. Severe Acute Subdural Hemorrhage in a Patient With Glutaric Aciduria Type I After Minor Head Trauma: A Case Report. *Journal of Child Neurology.* 2014;30(8):1065-1069.
 13. Serrano Russi A, Donoghue S, Boneh A, Manara R, Burlina AB, Burlina AP. Malignant brain tumors in patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab.* 2018;125(3):276-280.
 14. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1059-1074.
 15. Bian B, Liu Z, Feng D, Li W, Wang L, Li Y, et al. Glutaric Aciduria Type 1: Comparison between Diffusional Kurtosis Imaging and Conventional MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology.* 2023;44(8):967.
 16. Topçu M, Jobard F, Halliez S, Coskun T, Yalçinkaya C, Gerceker FO, et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: identification of a mutant gene C14orf160, localized on chromosome 14q22.1. *Human Molecular Genetics.* 2004;13(22):2803-2811.
 17. Bozaci AE, Er E, Ünal AT, Taş İ, Ayaz E, Ozbek MN, et al. Glutaric aciduria and L-2-hydroxyglutaric aciduria: Clinical and molecular findings of 35 patients from Turkey. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;36:100979.
 18. Sivadasan S, S V, Sundaram S. Teaching NeuroImages: Imaging in metabolic leukoencephalopathy, L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurology.* 2018;91(16):e1549-e1550.
 19. Steenweg ME, Jakobs C, Errami A, van Dooren SJ, Adeva Bartolomé MT, Aerssens P, et al. An overview of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene (L2HGDH) variants: a genotype-phenotype study. *Hum Mutat.* 2010;31(4):380-390.
 20. Topçu M, Aydın OF, Yalçinkaya C, Haliloğlu G, Aysun S, Anlar B, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: a report of 29 patients. *Turk J Pediatr.* 2005;47(1):1-7.
 21. Shah H, Chandarana M, Sheth J, Shah S. A Case Report of Chronic Progressive Pancerebellar Syndrome with Leukoencephalopathy:L-2 Hydroxyglutaric Aciduria. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(5):560-563.
 22. Bellad A, Holla VV, Kumari R, Kamble N, Yadav R, Pandey A, et al. Loss of function variants in L2HGDH gene causing L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Acta Neurol Belg.* 2023.
 23. Kular S. Findings on serial MRI in a childhood case of L2-hydroxyglutaric aciduria. *Radiol Case Rep.* 2020;15(1):59-64.
 24. Zübarioğlu T, Yalçinkaya C, Oruç Ç, Kıyıkım E, Cansever M, Gezdirici A, et al. Evaluation of clinical, neuroradiologic, and genotypic features of patients with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):290-298.
 25. Halilolu G, Jobard F, Oguz KK, Anlar B, Akalan N, Coskun T, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria and brain tumors in children with mutations in the L2HGDH gene: neuroimaging findings. *Neuropediatrics.* 2008;39(2):119-122.
 26. Kranendijk M, Struys EA, Salomons GS, Van der Knaap MS, Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(4):571-587.
 27. Muthusamy K, Sudhakar SV, Christudass CS, Chandran M, Thomas M, Gibikote S. Clinoradiological Spectrum of L-2-Hydroxy Glutaric Aciduria: Typical and Atypical Findings in an Indian Cohort. *J Clin Imaging Sci.* 2019;9:3.
 28. Enokizono M, Aida N, Yagishita A, Nakata Y, Ideguchi R, Kurokawa R, et al. Neuroimaging findings of inborn errors of metabolism: urea cycle disorders, aminoacidopathies, and organic acidopathies. *Japanese Journal of Radiology.* 2023;41(7):683-702.
 29. George J, Sandhya P, Sajitha KV, Sundaram S. Attention deficit hyperactivity disorder: a rare clinical presentation of L-2-hydroxyglutaric aciduria. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7).
 30. Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, Kubaski F, Mason RW, Mackenzie WG, et al. Critical review of current MPS guidelines and management. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2019;126(3):238-245.
 31. Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: A review. *Mol Genet Metab.* 2021;133(1):8-34.
 32. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Italian Journal of Pediatrics.* 2018;44(2):133.
 33. McBride KL, Flanigan KM. Update in the Mucopolysaccharidoses. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100874.
 34. Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, Kashyap S, Sharma M, Sinha R, et al. Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(7):2249-2261.
 35. Costanzo R, Bonosi L, Porzio M, Paolini F, Brunasso L, Giovannini AE, et al. Burden of Surgical Treatment for the Management of Cervical Myelopathy in Mucopolysaccharidoses: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2022;13(1).
 36. Costi S, Caporali RF, Marino A. Mucopolysaccharidosis: What Pediatric Rheumatologists and Orthopedics Need to Know. *Diagnostics (Basel).* 2022;13(1).
 37. Muschol N, Giugliani R, Jones SA, Muenzer J, Smith NJC, Whitley CB, et al. Sanfilippo syndrome: consensus guidelines for clinical care. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):391.
 38. Wiśniewska K, Wolski J, Gaffke L, Cyske Z, Pierzynowska K, Węgrzyn G. Misdiagnosis in mucopolysaccharidoses. *J Appl Genet.* 2022;63(3):475-495.

39. Nicolas-Jilwan M, AlSayed M. Mucopolysaccharidoses: overview of neuroimaging manifestations. *Pediatr Radiol.* 2018;48(10):1503-1520.
40. Reichert R, Campos LG, Vairo F, de Souza CF, Pérez JA, Duarte J, et al. Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know. *Radiographics.* 2016;36(5):1448-1462.
41. Pal AR, Langereis EJ, Saif MA, Mercer J, Church HJ, Ty-lee KL, et al. Sleep disordered breathing in mucopolysaccharidosis I: a multivariate analysis of patient, therapeutic and metabolic correlators modifying long term clinical outcome. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015;10(1):42.
42. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab.* 2017;122s:55-61.
43. Rossi A, Brunetti-Pierri N. Gene therapies for mucopolysaccharidoses. *J Inherit Metab Dis.* 2023.
44. Penon-Portmann M, Blair DR, Harmatz P. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol.* 2023;64 Suppl 1:S10-s17.
45. Vanderver A, Wolf NI. (2017). Genetic and Metabolic Disorders of the White Matter. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al., editors. *Swaiman's Pediatric Neurology (Sixth Edition)*. Elsevier.
46. Adang L. Leukodystrophies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022;28(4):1194-1216.
47. Bley A, Denecke J, Kohlschütter A, Schön G, Hischke S, Guder P, et al. The natural history of Canavan disease: 23 new cases and comparison with patients from literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):227.
48. Çakar NE, Aksu Uzunhan T. A case of juvenile Canavan disease with distinct pons involvement. *Brain Dev.* 2020;42(2):222-225.
49. Nguyen HV, Ishak GE. Canavan disease – unusual imaging features in a child with mild clinical presentation. *Pediatric Radiology.* 2015;45(3):457-460.
50. Merrill ST, Nelson GR, Longo N, Bonkowsky JL. Cytotoxic edema and diffusion restriction as an early pathoradiologic marker in canavan disease: case report and review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):169.
51. Sreenivasan P, Purushothaman KK. Radiological clue to diagnosis of Canavan disease. *Indian J Pediatr.* 2013;80(1):75-77.
52. Topçu M, Yalnizoğlu D, Saatçi I, Haliloğlu G, Topaloğlu H, Senbil N, et al. Effect of topiramate on enlargement of head in Canavan disease: a new option for treatment of megalencephaly. *Turk J Pediatr.* 2004;46(1):67-71.
53. Wei H, Moffett JR, Amanat M, Fatemi A, Tsukamoto T, Namboodiri AM, et al. The pathogenesis of, and pharmacological treatment for, Canavan disease. *Drug Discovery Today.* 2022;27(9):2467-2483.
54. van der Knaap MS, Boor I, Estévez R. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: chronic white matter oedema due to a defect in brain ion and water homeostasis. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):973-985.
55. Hamilton EMC, Tekturk P, Cialdella F, van Rappard DF, Wolf NI, Yalcinkaya C, et al. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: Characterization of disease variants. *Neurology.* 2018;90(16):e1395-e1403.
56. Passchier EMJ, Kerst S, Brouwers E, Hamilton EMC, Bisseling Q, Bugiani M, et al. Aquaporin-4 and GPRC5B: old and new players in controlling brain oedema. *Brain.* 2023;146(8):3444-3454.
57. Khalaf-Nazzal R, Dweikat I, Maree M, Alawneh M, Barahmeh M, Doulani RT, et al. Prevalent MLC1 mutation causing autosomal recessive megalencephalic leukoencephalopathy in consanguineous Palestinian families. *Brain Dev.* 2022;44(7):454-461.
58. Sadek AA, Aladawy MA, Mansour TMM, Ibrahim ME, Mohamed MM, Gad EF, et al. Clinicoradiologic Correlation in 22 Egyptian Children With Megalencephalic Leukoencephalopathy With Subcortical Cysts. *J Child Neurol.* 2022;37(5):380-389.
59. Brožová K, Krásničanová H, Rusina R. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts without macrocephaly: A case study of comorbid Turner's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;184:105400.
60. Sönmez HE, Savaş M, Aliyeva B, Deniz A, Güngör M, Anık Y, et al. The Effect of Interleukin-1 Antagonists on Brain Volume and Cognitive Function in Two Patients With Megalencephalic Leukoencephalopathy With Subcortical Cysts. *Pediatr Neurol.* 2023;144:72-77.
61. Bosch A, Estévez R. Megalencephalic Leukoencephalopathy: Insights Into Pathophysiology and Perspectives for Therapy. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:627887.
62. Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, Rodriguez D, Goldman JE, Messing A. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat Genet.* 2001;27(1):117-120.
63. Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, et al. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease. *Neurology.* 2011;77(13):1287-1294.
64. Knuutinen O, Kousi M, Suo-Palosaari M, Moilanen JS, Tuominen H, Vainionpää L, et al. Neonatal Alexander Disease: Novel GFAP Mutation and Comparison to Previously Published Cases. *Neuropediatrics.* 2018;49(4):256-261.
65. Mura E, Nicita F, Masnada S, Battini R, Ticci C, Montomoli M, et al. Alexander disease evolution over time: data from an Italian cohort of pediatric-onset patients. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2021;134(4):353-358.
66. Gowda VK, Srinivasan VM, Bhat M, Prasad C. Infantile Alexander Disease Presenting with Hydrocephalus and Epileptic Spasms. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2020;87(10):871-872.
67. Paprocka J, Rzepka-Migut B, Rzepka N, Jezela-Stanek A, Morava E. Infantile Alexander Disease with Late Onset Infantile Spasms and Hypsarrhythmia. *Balkan J Med Genet.* 2019;22(2):77-82.
68. Almudhry M, Alotaibi M, Mir A. Palato-Lingual Tremor in a Child With Juvenile-Onset Alexander Disease. *Pediatric Neurology.* 2022;126:1-2.

69. Renaldo F, Chalard F, Valence S, Burglen L, Rodriguez D. Area Postrema Syndrome as the Initial Presentation of Alexander Disease. *Neurology*. 2021;97(11):548-549.
70. Yuan Y, Wu Q, Huo L, Wang H, Liu X. Case report: Alexander's disease with "head drop" as the main symptom and literature review. *Front Neurol*. 2022;13:1002527.
71. Anis S, Fay-Karmon T, Lassman S, Shbat F, Lesman-Segev O, Mor N, et al. Adult-onset Alexander disease among patients of Jewish Syrian descent. *neurogenetics*. 2023;24(4):303-310.
72. Fan S, Zhao Y, Guan H. Isolated Myoclonus of the Vocal Folds in Alexander Disease. *JAMA Neurology*. 2022;79(2):197-197.
73. Takeuchi H, Higurashi N, Kawame H, Kaname T, Yanagi K, Nonaka Y, et al. GFAP variant p. Tyr366Cys demonstrated widespread brain cavitation in neonatal Alexander disease. *Radiol Case Rep*. 2022;17(3):771-774.
74. Gowda VK, Srinivasan VM, Jetha K, Bhat MD. A Case of Juvenile Alexander Disease Presenting as Microcephaly. *Indian J Pediatr*. 2019;86(4):392-393.
75. Devos J, Devriendt K, Richter J, Jansen K, Baldewijns M, Thal DR, et al. Fetal-onset Alexander disease with radiological-neuropathological correlation. *Pediatric Radiology*. 2023;53(10):2149-2153.
76. van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S, et al. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(3):541-552.
77. Farina L, Pareyson D, Minati L, Ceccherini I, Chiapparini L, Romano S, et al. Can MR imaging diagnose adult-onset Alexander disease? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1190-1196.
78. Sollee J, Waldman A. Teaching NeuroImage: Dorsal Medullary Lesions in Juvenile-Onset Alexander Disease. *Neurology*. 2021;97(20):e2050-e2051.
79. Kora K, Kato T, Ide M, Tanaka T, Yoshida T. Inflammatory neuropathology of infantile Alexander disease: A case report. *Brain and Development*. 2020;42(1):64-68.
80. Dunham C, Sargent M, Halverson M, Hukin J, Tamber M, Richardson A. Familial juvenile onset Alexander Disease demonstrating germline mosaicism and presenting with a tumor-like mass of the medulla. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2021;48(s1):S3-S4.
81. Hagemann TL. Alexander disease: models, mechanisms, and medicine. *Current Opinion in Neurobiology*. 2022;72:140-147.
82. Hagemann TL, Powers B, Mazur C, Kim A, Wheeler S, Hung G, et al. Antisense suppression of glial fibrillary acidic protein as a treatment for Alexander disease. *Ann Neurol*. 2018;83(1):27-39.

BÖLÜM 47

ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖKODİSTROFİLERİ VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Bahar KULU¹

Özge Kamer KARALAR PEKUZ²

Zehra Filiz KARAMAN³

Nur ARSLAN⁴



GİRİŞ, TANIM VE SINIFLAMA

Lökodistrofiler, merkezi sinir sisteminin beyaz maddesini etkileyen bir grup kalıtsal bozukluktur. Beyaz cevher insan beyninin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır ve evrim sürecinde gri cevherden daha fazla gelişmiştir. Beyaz cevherin yarısı miyelin dokudan oluşmaktadır. Miyelin, oligodendrositlerin aksonlarını saran membran katmanı ile iletimi kolaylaştıran ve enerjiyi koruyan bir yapıdır.¹ Lökodistrofiler ilk defa yüzyıl kadar önce Pelizaeus ve Merzbacher tarafından miyelin azalması ve beyaz cevherde diffüz sklerotik kalınlaşma şeklinde ilerleyici bulgu veren hastalarda tanımlanmıştır.^{2,3} 2000'li yıllarda manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) gelişmesi ile bulguların tanımlanması kolaylaşmıştır. Lökodistrofi sıklığı yaklaşık 1/7.600-50.000 arasında değişmektedir, kalıtım genetik nedene göre otozomal resesif, dominant, X'e bağlı ya da mitokondriyal olabilir.^{1,4}

Klinik bulgular spesifik olmamakla beraber, lökodistrofiler hayatın ilk yılında kognitif ve motor kazanımlarda gerileme ve kas tonusu anormallikleri ile başlayabilir.⁵ Motor semptomlar spastisite, distoni, koreatetoz, tremor, sere-

bellar ataksi şeklinde görülebilir. Diğer nörolojik semptomlar ise otonomik disfonksiyon, makro/mikrosefali, nistagmus, kranial sinir tutulumu, nöbet, okul başarısında azalma gibi kognitif ve davranışsal anormallikler şeklindedir. Nörolojik bulgular dışında hastalarda dismorfizm, göz, cilt, saç ve dişlerde anomaliler, pubertal gelişim geriliği, organomegali, gastrointestinal semptomlar, nörosensorial kayıplar ve ortopedik deformiteler gibi farklı bulgular görülebilir. Hastaların büyük kısmında bulgular erken çocukluk döneminde başlamasına rağmen, altta yatan genetik defekte ve hastadaki rezidüel protein aktivitesine bağlı olarak hastalığın başlangıcı herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir.

Klasik sınıflama spesifik görüntüleme bulgularına dayanır; lökodistrofiler demiyelinizan, hipomiyelinizan, spongiform ve kistik hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak hücresel patolojiye dayanan son sınıflamada, moleküler tanı alanındaki hızlı gelişmeler nedeniyle lökodistrofileri, miyelin bozuklukları (oligodendrosit ve miyelin ile ilgili), astrositopatiler, löko-aksonopatiler, mikrogliopatiler ve löko-vaskulopatiler olarak da sınıflamak mümkündür.⁶ Kalıtsal metabolik hastalıklar ile ilgili lökodistrofiler Tablo 1'de gösteril-

¹ Arş. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., bahar.kulu@deu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2147-9316

² Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., ozgekamer@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1048-4139

³ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD., dr.fkaraman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4552-8098

⁴ Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., nur.arslan@deu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3151-3741

Tablo 7. Lökodistrofilerin nörolojik olmayan ayırıcı özellikleri³² - DEVAMI

Nörolojik olmayan özellik		Lökodistrofiye neden olan hastalık
Kas-iskelet bulguları	Kondrodizplazisi punktata	Erken başlangıçlı peroksizomal bozukluklar
	Sindaktili	ODDD
	Disostosis multipleks	MSD, MPS, sialidoz
	Miyopati	EIF2B ile ilgili bozukluklar
İşitme kaybı		Kearns-Sayre sendromu, RNase T2 eksikliği, Sox-10 ile ilişkili bozukluklar, 18q- sendromu, Cockayne sendromu
Cilt	Anjiyokeratom	Galaktosiyalidoz
	İktiyozis	SLS, erişkin Refsum hastalığı, MSD, trikotiyodistrofi
	Kutanöz ışığa duyarlılık	Cockayne sendromu
	Hiperpigmentasyon	X-ALD, AMN
	Tendon Ksantomları	CTX
	Donma yanığı	Aicardi-Goutieres sendromu
Gastrointestinal sistem bulguları	İshal	CTX, MNGIE, erken başlangıçlı peroksizomal bozukluklar
	Sık kusma	AH
	Safra kesesi hastalıkları	MLD
	Hepatopati	Aicardi-Goutieres sendromu, erken başlangıçlı peroksizomal bozukluklar, fukozidoz, sialik asit depo bozuklukları
	Hepatosplenomegali	MSD, galaktosiyalidoz, sialik asit depo bozuklukları, fukozi-doz
	Hirschprung	Sox-10 ile ilişkili bozukluklar
Kalp	İletim bozukluğu	Kearns-Sayre sendromu
	Kardiyomegali	Fukozidoz, 18q- Sendromu

X-ALD: X'e bağlı adrenolökodistrofi; 4H: Hipomiyelinizasyon, hipogonadotropik hipogonadizm ve hipodonti; VWM: Kaybolan Beyaz Cevher; HCC: Konjenital kataraktlı hipomiyelinizasyon; CTX: Serebrotendinöz ksantomatoz; CRMCC: kalsifikasyon ve kist ile birlikte serebroretinal mikroanjyopati; ODDDD: Oküloodontodigital displazi; MSD: Çoklu sülfataz eksikliği; MPS: Mukopolisakkaridoz; SLS: Sjögren-Larsen sendromu; AMN: Adrenomiyelonöropati; MNGIE: Mitokondriyal nöro-gastrointestinal ensefalopati; AH: Alexander hastalığı; MLD: Metakromatik lökodistrofi

KAYNAKLAR

- Gujral J, Sethuram S. An update on the diagnosis and treatment of adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023 Feb 1;30(1):44-51. doi: 10.1097/MED.0000000000000782. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36373727.
- Nave KA, Werner HB (2014) Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 30:503–533. doi:10.1146/annurev-cell-bio-100913-013101
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, et al X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Aug 13; 7:51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51. PMID: 22889154; PMCID: PMC3503704.
- Migeon, B.R.; Moser, H.W.; Moser, A.B.; Axelman, J.; Sillence, D.; Norum, R.A. Adrenoleukodystrophy: Evidence for X linkage, inactivation, and selection favoring the mutant allele in heterozygous cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981, 78, 5066–5070. [CrossRef]
- van der Knaap, M.S.; Bugiani, M. Leukodystrophies: A proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017, 134, 351–382. [CrossRef] [PubMed]
- Sarret C. Leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies in children. *Rev Neurol (Paris).* 2020 Jan-Feb;176(1-2):10-19. doi: 10.1016/j.neurol.2019.04.003. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31174885.
- Singh I, Singh AK, Contreras MA. Peroxisomal dysfunction in inflammatory childhood white matter disorders: an unexpected contributor to neuropathology. *J Child Neurol.* 2009 Sep;24(9):1147-57. doi: 10.1177/0883073809338327. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19605772; PMCID: PMC3077730.

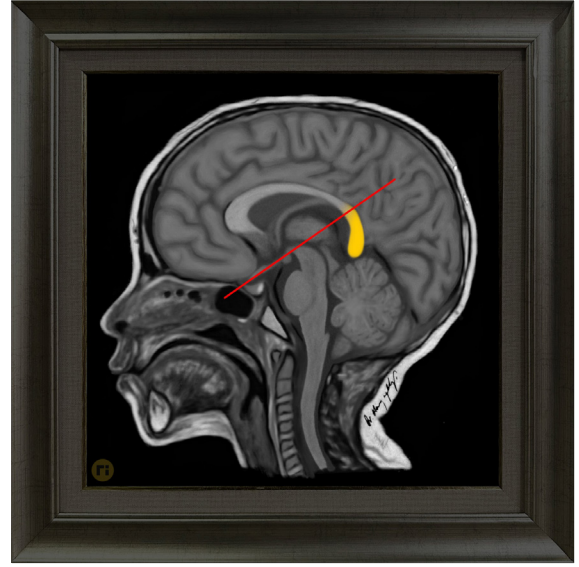
8. Wanders, RJ.; Barth, PG.; Heymans, HS. Single peroxisomal enzyme deficiencies. In: Scriver, CR.; Beaudet, AL.; Sly, WS.; Valle, D., editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill; New York: 2001. p. 3219-3256.
9. McGuinness MC, Lu JF, Zhang HP, et al. Role of ALDP(ABCD1) and mitochondria in X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 744-753.
10. Contreras M, Singh I. Adrenoleukodystrophy: Molecular, Metabolic, Pathologic, and Therapeutic Aspects. In: Lajtha A, editor. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Springer; New York: 2009. pp. 13-42.
11. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;61(3):369-374.
12. 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.
13. 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(7):1270-1275.
14. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1630-1638.
15. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*. 2022 Jan 22;399(10322):372-383. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02017-1. PMID: 35065785; PMCID: PMC8795071.
16. Kim TS, Kim IO, Kim WS et al. MR of childhood metachromatic leukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(4):733-738.
17. Resende LL, de Paiva ARB, Kok F, da Costa Leite C, Lucato LT. Adult leukodystrophies: A step-by-step diagnostic approach. *Radiographics* 2019;39(1):153-168.
18. Koh SY, Choi YH, Lee SB, Lee S, Cho YJ, Cheon JE. Comparing initial magnetic resonance imaging findings to differentiate between Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy in children. *Investig Magn Reson Imaging* 2021;25(2):101-108.
19. Maghazachi A. A. (2023). Globoid Cell Leukodystrophy (Krabbe Disease): An Update. *ImmunoTargets and therapy*, 12, 105-111. <https://doi.org/10.2147/ITT.S424622>
20. Orsini, J. J., Escolar, M. L., Wasserstein, M. P., & Caggana, M. (2000). Krabbe Disease. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.
21. Given CA 2nd, Santos CC, Durden DD. Intracranial and spinal MR imaging findings associated with Krabbe's disease: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(9):1782-5.
22. Choi S, Enzmann DR. Infantile Krabbe disease: complementary CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(5):1164-6.
23. Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, et al. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. *Radiographics* 2002;22(3):461-476.
24. Kwon, J. M., Matern, D., Kurtzberg, J., et al (2018). Consensus guidelines for newborn screening, diagnosis and treatment of infantile Krabbe disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 13(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0766-x>
25. Wright MD, Poe MD, DeRenzo A, Haldal S, Escolar ML. Developmental outcomes of cord blood transplantation for Krabbe disease: a 15-year study. *Neurology*. 2017;89:1365-72.
26. Nagy, A., Bley, A. E., & Eichler, F. (1999). Canavan Disease. In M. P. Adam (Eds.) et al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.
27. Sreenivasan P, Purushothaman KK. Radiological clue to diagnosis of Canavan disease. *Indian J Pediatr*. 2013;80(1):75-77.
28. Brismar J, Brismar G, Gascon G, Ozand P. Canavan disease: CT and MR imaging of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(4):805-810.
29. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Soares BP. Neuroimaging findings of organic acidemias and aminoacidopathies. *Radiographics* 2018;38(3):912-931.
30. Rossler, L., Lemburg, S., Weitkämper, A., et al. (2023). Canavan's spongiform leukodystrophy (Aspartoacylase deficiency) with emphasis on sonographic features in infancy: description of a case report and review of the literature. *Journal of ultrasound*, 26(4), 757-764. <https://doi.org/10.1007/s40477-022-00667-2>
31. 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): 987-6.
32. Ashrafi, M. R., Amanat, M., Garshasbi et al (2020). An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert review of neurotherapeutics*, 20(1), 65-84. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1699060>
33. Van der Knaap MS, Leegwater PA, Könst AA, et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol*. 2002 Feb;51(2):264-70. doi: 10.1002/ana.10112. PMID: 11835386.
34. van der Knaap MS, Abbink TEM. Ovarioleukodystrophy: Vanishing white matter versus AARS2-related ovarioleukodystrophy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Aug;171:195. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.06.024. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29954622.
35. Senol U, Haspolat S, Karaali K, Lüleci E. MR imaging of vanishing white matter. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Sep;175(3):826-8. doi: 10.2214/ajr.175.3.1750826. PMID: 10954652.
36. van der Knaap MS, Barth PG, Gabreëls FJ, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*. 1997 Apr;48(4):845-55. doi: 10.1212/wnl.48.4.845. PMID: 9109866.

37. Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, et al; Alexander Disease Study Group in Japan. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):1998-2008. doi: 10.1007/s00415-011-6056-3. Epub 2011 May 1. PMID: 21533827.
38. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem Res*. 2000 Oct;25(9-10):1439-51. doi: 10.1023/a:1007677003387. PMID: 11059815.
39. Springer S, Erlewein R, Naegle T, et al. Alexander disease--classification revisited and isolation of a neonatal form. *Neuropediatrics*. 2000 Apr;31(2):86-92. doi: 10.1055/s-2000-7479. PMID: 10832583.
40. Nishibayashi F, Kawashima M, Katada Y, Murakami N, Nozaki M. Infantile-onset Alexander disease in a child with long-term follow-up by serial magnetic resonance imaging: a case report. *J Med Case Rep*. 2013 Jul 26;7:194. doi: 10.1186/1752-1947-7-194. PMID: 23890466; PMCID: PMC4231460.
41. Miller, J. C., and N. U. Raul. "Magnetic resonance spectroscopy in the brain." *Massachusetts General Hospital Department of Radiology* 10 (2012): 1-6.
42. Hoffman-Zacharska D, Mierzevska H, Szczepanik E, et al; (2013) The spectrum of PLP1 gene mutations in patients with the classical form of the Pelizaeus-Merzbacher disease. *Med Wieku Rozwoj* 17:293-300
43. Osório MJ, Goldman SA. Neurogenetics of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Handb Clin Neurol*. 2018; 148:701-722.
44. Singh R, Samanta D. Pelizaeus-Merzbacher Disease. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-
45. Pizzini F, Fatemi AS, Barker PB, et al. Proton MR spectroscopic imaging in Pelizaeus-Merzbacher disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Sep;24(8):1683-9.

BÖLÜM 48

İNFANTİL NÖROAKSONAL DİSTROFİ VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Pınar YAVUZ¹
Rahşan GÖÇMEN²
Vildan Gökür HALİLOĞLU³



GİRİŞ

Beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklar, beyinde anormal demir birikimi ile ilişkili hastalıkları içeren şemsiye bir terimdir. Nadir görülen, klinik ve genetik olarak heterojen olan bu hastalıklar içinde en sık görülen dört form; pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon, fosfolipaz A2 grup VI (*PLA2G6*) ile ilişkili nörodejenerasyon, beta-propeller protein ile ilişkili nörodejenerasyon ve mitokondriyal membran protein ile ilişkili nörodejenerasyondur.¹

PLA2G6 ile ilişkili nörodejenerasyon (PLAN), fosfolipid metabolizması, hücre çoğalması, sinyal iletimi, mitokondriyal dinamikler, immün yanıt, inflamasyon ve otofaji için önemli bir enzim olan kalsiyumdan bağımsız fosfolipaz A2 beta proteinini kodlayan *PLA2G6* genindeki patojenik değişikliklerden kaynaklanır. PLAN'ın süt çocuğu dönemi başlangıçlı nöroaksonal distrofi (klasik infantil nöroaksonal distrofi), çocukluk çağı başlangıçlı nöroaksonal distrofi (atipik nöroaksonal distrofi, Karak Sendromu), otozomal resesif erken başlangıçlı parkinsonizm ve erişkin başlangıçlı distoni-parkinsonizm olmak üzere dört formu tanımlanmıştır.^{2,3}

HASTALIĞIN TANIMI

Klasik infantil nöroaksonal distrofi (NAD), süt çocukluğu döneminde görülen ilerleyici klinik bulgularla seyreden *PLA2G6* genindeki patojenik değişikliklerden kaynaklanan otozomal resesif geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır.⁴ Diğer formları ise daha geç başlama yaşı ve silik bulgular ile ortaya çıkar.

TEMEL KLİNİK BULGULAR

İnfantil NAD'da gelişimi normal seyreden bebeklerde, genellikle 6-36 ay arasında gelişimin yavaşlaması, motor gelişim basamaklarında gecikme ya da kazanılan gelişim basamaklarının kaybı görülür.⁵⁻⁷ Erken dönemde hipotoni ve piramidal bulgulara, serebellar bulgular ve anormal göz hareketleri eklenebilir. Literatürde ilk başvuru bulgusu nistagmus olan vakalar bildirilmiştir.³ Kısa sürede ilerleyici seyirle tüm gelişim basamakları kaybedilir. Derin tendon refleksleri alınamaz. Nöropati bulguları, spastik tetraparezi, optik atrofi ve istemsiz hareketler gelişir.⁸ En sık bildirilen hareket bozukluğu distonidir. Jeneralize ya da lokalize olabilir. Tutulan kas gruplarına göre farklı klinik bul-

¹ Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD., pnryvz1780@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2475-0004

² Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., gocmentr@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-0223-9336

³ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gtuncer@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1813-275X

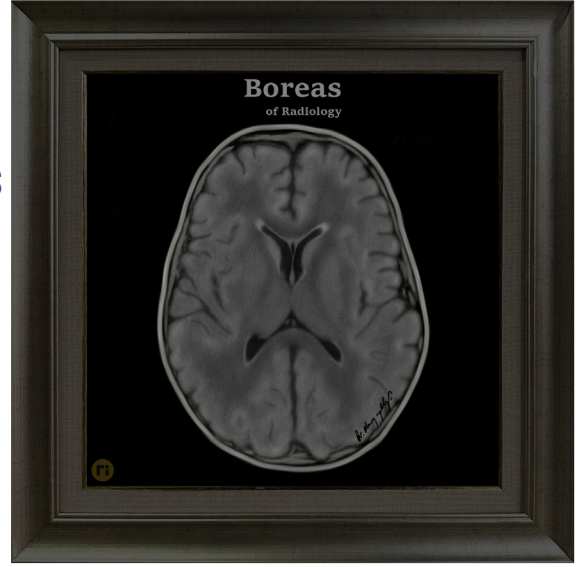
KAYNAKLAR

- Bhardwaj NK, Gowda VK, Saini J, Sardesai AV, Santoshkumar R, Mahadevan A. Neurodegeneration with brain iron accumulation: Characterization of clinical, radiological, and genetic features of pediatric patients from Southern India. *Brain and Development*. 2021;43(10):1013-1022.
- Deng X, Yuan L, Jankovic J, Deng H. The role of the PLA2G6 gene in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2023;89:101957.
- Dehnavi AZ, Bemanalizadeh M, Kahani SM, Ashrafi MR, Rohani M, Toosi MB, et al. Phenotype and genotype heterogeneity of PLA2G6-associated neurodegeneration in a cohort of pediatric and adult patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023;18(1):177.
- Iodice A, Spagnoli C, Salerno GG, Frattini D, Bertani G, Bergonzini P, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: An update for the diagnosis. *Brain and Development*. 2017;39(2):93-100.
- Sait H, Srivastava S, Pandey M, Ravichandran D, Shukla A, Mandal K, et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation: a case series highlighting phenotypic and genotypic diversity in 20 Indian families. *neurogenetics*. 2023;24(2):113-127.
- Zhong Q, Zhong Q, Lai B. Infantile neuroaxonal dystrophy causing iron deposition in the bilateral globus pallidus. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2023;hcad217.
- Altuame FD, Foskett G, Atwal PS, Endemann S, Midei M, Milner P, et al. The natural history of infantile neuroaxonal dystrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1):109.
- Romani M, Kraoua I, Micalizzi A, Klaa H, Benrhouma H, Drissi C, et al. Infantile and childhood onset PLA2G6-associated neurodegeneration in a large North African cohort. *European Journal of Neurology*. 2015;22(1):178-186.
- Atwal PS, Midei M, Adams D, Fay A, Heerinckx F, Milner P. The infantile neuroaxonal dystrophy rating scale (INAD-RS). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1):195.
- Hao X, Yang Q, Shen L, Du J. A case of neurodegenerative disorder caused by PLA2G6 compound heterozygous pathogenic variant and SCA17 pathogenic variant. *Neurol Sci*. 2022;43(3):2105-2108.
- Guo YP, Tang BS, Guo JF. PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN): Review of Clinical Phenotypes and Genotypes. *Front Neurol*. 2018;9:1100.
- Magrinelli F, Mehta S, Di Lazzaro G, Latorre A, Edwards MJ, Balint B, et al. Dissecting the Phenotype and Genotype of PLA2G6-Related Parkinsonism. *Movement Disorders*. 2022;37(1):148-161.
- Mehta S, Takkar A, Singh D, Aggarwal A, Lal V. Unusual Presentation of PLA2G6-Related Neurodegeneration with Retinal Vasculitis. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(1):113-117.
- Koh K, Ichinose Y, Ishiura H, Nan H, Mitsui J, Takahashi J, et al. Correction: PLA2G6-associated neurodegeneration presenting as a complicated form of hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet*. 2019;64(1):61-63.
- Ozes B, Karagoz N, Schüle R, Rebelo A, Sobrido MJ, Harmuth F, et al. PLA2G6 mutations associated with a continuous clinical spectrum from neuroaxonal dystrophy to hereditary spastic paraplegia. *Clinical Genetics*. 2017;92(5):534-539.
- Cheng HL, Chen YJ, Xue YY, Wu ZY, Li HF, Wang N. Clinical Characterization and Founder Effect Analysis in Chinese Patients with Phospholipase A2-Associated Neurodegeneration. *Brain Sci*. 2022;12(5).
- Somesh S, Sarvesh Chandra M, Amrin I, Hira L. Typical MRI features of PLA2G6 mutation-related phospholipase-associated neurodegeneration (PLAN)/infantile neuroaxonal dystrophy (INAD). *BMJ Case Reports*. 2021;14(3):e242586.
- Al-Maawali A, Yoon G, Feigenbaum AS, Halliday WC, Clarke JTR, Branson HM, et al. Validation of the finding of hypertrophy of the clava in infantile neuroaxonal dystrophy/PLA2G6 by biometric analysis. *Neuroradiology*. 2016;58(10):1035-1042.
- Roeben B, Zeltner L, Hagberg GE, Scheffler K, Schöls L, Bender B. Susceptibility-Weighted Imaging Reveals Subcortical Iron Deposition in PLA2G6-associated Neurodegeneration: The "Double Cortex Sign". *Mov Disord*. 2023;38(5):904-906.
- Li H, Li D, Yang W, Yan H, Zhao Z, Yang H. Deep Brain Stimulation (DBS) with Subthalamic Nucleus (STN) as Target for Pediatric Patients with PKAN. *World Neurosurg*. 2022;163:e317-e322.
- Chen S, Zhang H, Zhang J, Jiang B, He Z, Zhang B, et al. Motor and non-motor responses of STN DBS in early onset PLA2G6 related Parkinsonism with compound heterozygous mutation from China. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;106:105237.
- Ravat P, Shinde S, Shinde SR, Bangar S, Nayak N, Agarwal PA. Juvenile PLA2G6-Parkinsonism Due to Indian 'Asian' p.R741Q Mutation, and Response to STN DBS. *Mov Disord*. 2022;37(3):657-658.
- Villalón-García I, Álvarez-Córdoba M, Povea-Cabello S, Talaverón-Rey M, Villanueva-Paz M, Luzón-Hidalgo R, et al. Vitamin E prevents lipid peroxidation and iron accumulation in PLA2G6-Associated Neurodegeneration. *Neurobiol Dis*. 2022;165:105649.
- Adams D, Midei M, Dastgir J, Flora C, Molinari RJ, Heerinckx F, et al. Treatment of infantile neuroaxonal dystrophy with RT001: A di-deuterated ethyl ester of linoleic acid: Report of two cases. *JIMD Rep*. 2020;54(1):54-60.
- Babin PL, Rao SNR, Chacko A, Alvina FB, Panwala A, Panwala L, et al. Infantile Neuroaxonal Dystrophy: Diagnosis and Possible Treatments. *Front Genet*. 2018;9:597.
- Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):631-642.
- Gopurappilly R, Musthafa T, Sukumaran S, Viswanath B, Hasan G. Generation of feeder-independent transgene-free iPSC lines from a young-onset Parkinson's disease (YOPD) patient with a homozygous PLA2G6: c.2222G>A (p. Arg741Gln) mutation (NCBSi003-A) and unaffected heterozygous parent (NCBSi004-A). *Stem Cell Res*. 2023;67:103033.

BÖLÜM 49

NÖRONAL SEROİD LİPOFUKSİNOZİS VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Pınar YAVUZ¹
Rahşan GÖÇMEN²
Vildan Gökür HALİLOĞLU³



GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, ilerleyici nöron kaybı ve santral sinir sistemi fonksiyonlarında bozulma ile seyreden, çeşitli etiyolojilerin neden olduğu bir grup hastalıktır.

HASTALIĞIN TANIMI

Nöronal seroid lipofuksinozis (NCL) olarak bilinen Batten hastalığı, lizozomlarda seroid ve lipofuksin birikimi ile seyreden, klinik ve genetik olarak oldukça heterojen nörodejeneratif bir hastalık grubudur. Çocukluk döneminde, etiyolojisi bilinen nedenler arasında demansın en sık nedeni NCL'dir. Klinik bulguların başlangıcı konjenital, süt çocuğu dönemi, geç süt çocuğu dönemi, adolesan veya erişkin dönem olabilir. Etiyolojide çeşitli moleküler bozuklukların keşfedilmesi, farklı yaş gruplarında aynı gen defektinin saptanması nedeniyle NCL'nin sınıflamasında başlangıç yaşından bağımsız olarak altta yatan gen defektinin kullanılması önerilmiştir.^{1,2} Bu sınıflama ile başlangıç yaşı ne olursa olsun etiyolojide saptanan gen mutasyonu NCL tipini belirler. Günümüze kadar 14 NCL alt tipi tanımlanmıştır. İlk olarak

NCL tip 9 olarak tanımlanan vakalar tekrar değerlendirilerek NCL tip 5 olarak sınıflandırıldıkları için NCL tip 9 sınıflamada yer almamaktadır.^{3,4} Erişkin başlangıçlı otozomal dominant kalıtılan bir formu dışında, bilinen diğer NCL formları otozomal resesif kalıtılır.^{2,5-7} Tüm NCL alt tipleri konusunda bilgi sunulması bu yazının hedefleri dışındadır. NCL sınıflaması ve genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Okuyucunun güncel kaynakları gözden geçirmesi önerilir.^{8,9}

TEMEL KLİNİK BULGULAR

Klinik semptomların türü ve şiddeti, NCL alt tiplerine göre değişir. Hastalığın ortaya çıkışı ve şiddeti, mutasyona uğrayan gen aynı olsa bile kişiler arasında farklılık gösterebilir.⁵ Konjenital form dışındaki formlarda, gelişimin normal olduğu bir süre bulunur. Farklı zamanlarda ve farklı şiddette görülebilse de miyoklonik nöbetler, görme problemleri, davranış problemleri, demans, bilişsel ve motor alanda gerileme çoğu NCL hastasında ortak görülen bulgulardır.¹⁰ Miyoklonus, ataksi, distoni, parkinsonizm gibi hareket bozuklukları hastalık seyrinde görülebilecek diğer bulgulardır.

¹ Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD., pnryvz1780@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2475-0004
² Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., gocmentr@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-0223-9336
³ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gtuncer@hacettepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1813-275X

dir. Literatürde, adölesan ve erişkin yaş grubunda valproik asit tedavisi sonrası hiperamonyemiye ikincil ensefalopati bildirilmiştir.⁴⁹

Teşekkür

Nöronal seroid lipofuksinozis ve çocukluk yaş grubunda demans konusunda bilgi birikimimizi, bu hastalık gruplarına ilgimizi, tüm deneyimini her aşamada bizimle paylaşan ve önümüzü aydınlatan değerli hocamız Prof. Dr. Meral Topçu'ya borçluyuz.

KAYNAKLAR

- Williams RE, Mole SE. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology*. 2012;79(2):183-191.
- Simonati A, Williams RE. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: The Multifaceted Approach to the Clinical Issues, an Overview. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
- Haddad SE, Khoury M, Daoud M, Kantar R, Harati H, Mousallem T, et al. CLN5 and CLN8 protein association with ceramide synthase: Biochemical and proteomic approaches. *Electrophoresis*. 2012;33(24):3798-3809.
- Schulz A, Mousallem T, Venkataramani M, Persaud-Sawin D-A, Zucker A, Luberto C, et al. The CLN9 Protein, a Regulator of Dihydroceramide Synthase. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(5):2784-2794.
- Mole SE, Anderson G, Band HA, Berkovic SF, Cooper JD, Kleine Holthaus SM, et al. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):107-116.
- Nosková L, Stránecký V, Hartmannová H, Přistoupilová A, Barešová V, Ivánek R, et al. Mutations in DNAJC5, encoding cysteine-string protein alpha, cause autosomal-dominant adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Am J Hum Genet*. 2011;89(2):241-252.
- Naseri N, Sharma M, Velinov M. Autosomal dominant neuronal ceroid lipofuscinosis: Clinical features and molecular basis. *Clin Genet*. 2021;99(1):111-118.
- Johnson TB, Cain JT, White KA, Ramirez-Montealegre D, Pearce DA, Weimer JM. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(3):161-178.
- Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs*. 2019;33(4):315-325.
- Kose M, Kose E, Ünalp A, Yılmaz Ü, Edizer S, Tekin HG, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis: genetic and phenotypic spectrum of 14 patients from Turkey. *Neurological Sciences*. 2021;42(3):1103-1111.
- Panjeshahi S, Karimzadeh P, Movafagh A, Ahmadabadi F, Rahimian E, Alijanpour S, et al. Clinical and genetic characterization of neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs) in 29 Iranian patients: identification of 11 novel mutations. *Human Genetics*. 2023;142(8):1001-1016.
- Ben Younes T, Kraoua I, Snanoudj S, Klau H, Benrhouma H, Rouissi A, et al. Neuronal ceroid-lipofuscinosis: Clinical, electroencephalographic, imaging, and genetic study of a maghrebian series. *Clin Genet*. 2022;102(2):157-160.
- Guelbert G, Venier AC, Cismonti IA, Becerra A, Vazquez JC, Fernández EA, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the South American-Caribbean region: An epidemiological overview. *Front Neurol*. 2022;13:920421.
- Gowda VK, Vegda H, Sugumar K, Narayanappa G, Srinivasan VM, Santhoshkumar R, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Clinical and Laboratory Profile in Children from Tertiary Care Centre in South India. *J Pediatr Genet*. 2021;10(4):266-273.
- Ardicli D, Haliloglu G, Gocmen R, Gunbey C, Topcu M. Unraveling neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: A tertiary center experience for determinants of diagnostic delay. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;33:94-98.
- Refaat MM, Naggar WE, Saied MME, Kilany A. Whole exome screening of neurodevelopmental regression disorders in a cohort of Egyptian patients. *neurogenetics*. 2023;24(1):17-28.
- Ben Younes T, Kraoua I, Snanoudj S, Klau H, Benrhouma H, Rouissi A, et al. Neuronal ceroid-lipofuscinosis: Clinical, electroencephalographic, imaging, and genetic study of a maghrebian series. *Clinical Genetics*. 2022;102(2):157-160.
- Lourenço CM, Pessoa A, Mendes CC, Rivera-Nieto C, Vergara D, Troncoso M, et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(4):519-525.
- Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet*. 2002;112(4):347-354.
- Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology*. 2007;69(6):521.
- Orlin A, Sondhi D, Witmer MT, Wessel MM, Mezey JG, Kaminsky SM, et al. Spectrum of Ocular Manifestations in CLN2-Associated Batten (Jansky-Bielschowsky) Disease Correlate with Advancing Age and Deteriorating Neurological Function. *PLoS One*. 2013;8(8):e73128.
- Kovacs KD, Patel S, Orlin A, Kim K, Van Everen S, Conner T, et al. Symmetric Age Association of Retinal Degeneration in Patients with CLN2-Associated Batten Disease. *Ophthalmology Retina*. 2020;4(7):728-736.
- Purzycka-Olewiecka JK, Hetmańczyk-Sawicka K, Kmiec T, Szczęśniak D, Trubicka J, Krawczyński M, et al. Deterioration of visual quality and acuity as the first sign of ceroid lipofuscinosis type 3 (CLN3), a rare neurometabolic disease. *Metabolic Brain Disease*. 2023;38(2):709-715.

24. Abdennadher M, Inati S, Soldatos A, Norato G, Baker EH, Thurm A, et al. Seizure phenotype in CLN3 disease and its relation to other neurologic outcome measures. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(4):1013-1020.
25. Ostergaard JR. Etiology of anxious and fearful behavior in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN3 disease). *Frontiers in Psychiatry*. 2023;14.
26. Nielsen AK, Drack AV, Ostergaard JR. Cataract and Glaucoma Development in Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). *Ophthalmic Genetics*. 2015;36(1):39-42.
27. Marshall FJ, de Bleeck EA, Mink JW, Dure L, Adams H, Messing S, et al. A clinical rating scale for Batten disease: reliable and relevant for clinical trials. *Neurology*. 2005;65(2):275-279.
28. Wibbeler E, Nickel M, Schwering C, Schulz A, Mink JW. The Unified Batten Disease Rating Scale (UBDRS): Validation and reliability in an independent CLN3 disease sample. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;38:62-65.
29. Rietdorf K, Coode EE, Schulz A, Wibbeler E, Bootman MD, Ostergaard JR. Cardiac pathology in neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL): More than a mere co-morbidity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(9):165643.
30. Fukumura S, Saito Y, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, et al. Progressive conduction defects and cardiac death in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(7):663-666.
31. Amytice M, Kenneth AM. Teaching NeuroImage: Low-Frequency Photoparoxysmal Response in a Patient With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2. *Neurology*. 2023;101(4):e459.
32. Trivisano M, Ferretti A, Calabrese C, Pietrafusa N, Piscitello L, Carfi Pavia G, et al. Neurophysiological Findings in Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
33. Dulz S, Schwering C, Wildner J, Spartalis C, Schuettauf F, Bartsch U, et al. Ongoing retinal degeneration despite intravitreal enzyme replacement therapy with cerliponase alfa in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease). *Br J Ophthalmol*. 2023;107(10):1478-1483.
34. Ho M-L, Wirrell EC, Petropoulou K, Sakonju A, Chu D, Seratti G, et al. Role of Electroencephalogram (EEG) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) Findings in Early Recognition and Diagnosis of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease. *Journal of Child Neurology*. 2022;37(12-14):984-991.
35. Kuper WFE, Oostendorp M, van den Broek BTA, van Veghel K, Nonkes LJP, Nieuwenhuis EES, et al. Quantifying lymphocyte vacuolization serves as a measure of CLN3 disease severity. *JIMD Rep*. 2020;54(1):87-97.
36. Anderson G, Smith VV, Malone M, Sebire NJ. Blood film examination for vacuolated lymphocytes in the diagnosis of metabolic disorders; retrospective experience of more than 2,500 cases from a single centre. *J Clin Pathol*. 2005;58(12):1305-1310.
37. Nickel M, Gissen P, Greenaway R, Cappelletti S, Hamborg C, Ragni B, et al. Language Delay in Patients with CLN2 Disease: Could It Support Earlier Diagnosis? *Neuropediatrics*. 2023.
38. Wibbeler E, Wang R, Reyes EL, Specchio N, Gissen P, Guelbert N, et al. Cerliponase Alfa for the Treatment of Atypical Phenotypes of CLN2 Disease: A Retrospective Case Series. *J Child Neurol*. 2021;36(6):468-474.
39. Crain AM, Kitchen DL, Godiyal N, Pfeifer CM. MRI findings in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Radiol Case Rep*. 2020;15(11):2375-2377.
40. Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(11):1247-1249.
41. de Los Reyes E, Lehwald L, Augustine EF, Berry-Kravis E, Butler K, Cormier N, et al. Intracerebroventricular Cerliponase Alfa for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: Clinical Practice Considerations From US Clinics. *Pediatr Neurol*. 2020;110:64-70.
42. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intravitreal Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1898-1907.
43. Sondhi D, Kaminsky SM, Hackett NR, Pagovich OE, Rosenberg JB, De BP, et al. Slowing late infantile Batten disease by direct brain parenchymal administration of a rh.10 adeno-associated virus expressing CLN2. *Science Translational Medicine*. 2020;12(572):eabb5413.
44. El-Hage N, Haney MJ, Zhao Y, Rodriguez M, Wu Z, Liu M, et al. Extracellular Vesicles Released by Genetically Modified Macrophages Activate Autophagy and Produce Potent Neuroprotection in Mouse Model of Lysosomal Storage Disorder, Batten Disease. *Cells [Internet]*. 2023; 12(11).
45. Bartsch U. Strategies to treat neurodegeneration in neuronal ceroid lipofuscinosis: a view onto the retina. *Neural Regen Res*. 2023;18(3):558-559.
46. Liu J, Bassal M, Schlichting S, Braren I, Di Spiezio A, Saftig P, et al. Intravitreal gene therapy restores the autophagy-lysosomal pathway and attenuates retinal degeneration in cathepsin D-deficient mice. *Neurobiol Dis*. 2022;164:105628.
47. Mitchell NL, Murray SJ, Wellby MP, Barrell GK, Russell KN, Deane AR, et al. Long-term safety and dose escalation of intracerebroventricular CLN5 gene therapy in sheep supports clinical translation for CLN5 Batten disease. *Frontiers in Genetics*. 2023;14.
48. Jana M, Dutta D, Poddar J, Pahan K. Activation of PPAR α Exhibits Therapeutic Efficacy in a Mouse Model of Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *J Neurosci*. 2023;43(10):1814-1829.
49. Larsen EP, Østergaard JR. Valproate-induced hyperammonemia in juvenile ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Seizure*. 2014;23(6):429-434.

BÖLÜM 50

SEREBELLUM VE BEYİN SAPININ HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Burcu KARAKAYALI¹

Eda ALMUS²

Olca ÜNVER³



GİRİŞ

Serebellum Pürkinje hücreleri ve spinoserebellar yolların dejenerasyonu sonucunda gelişen “Spinocerebellar ataksiler (SCA)” ve kortikospinal yolların ilerleyici dejenerasyonu ile nitelenen “Hereditör spastik paraplejiler (HSP)” aslında ortak hücresel mekanizmalarla ortaya çıkan, birbirleri ile örtüşen fenotipik ve bazen genotipik özelliklere sahip, bir ucunda ataksi diğer ucunda spastisite ile devam eden hastalık spektrumunu oluştururlar.¹ Geleneksel olarak baskın klinik bulgulara, kalıtım şekline ve ilk gen lokusunda ki baskın fenotipe göre sınıflama yapılmıştır; üç ana grup otozomal dominant kalıtım gösteren SCA’lar, otozomal resesif kalıtım gösteren SCA’lar (bu grup SCAR olarak da kısaltılmaktadır) ve spastik parapleji genine göre adlandırılan SPG (HSP)’lerdir.¹

HEREDİTER ATAKSİLER

“Hereditör ataksiler” ve “Spinocerebellar dejenerasyon” terimleri geniş kategorideki kalıtsal ataksik bozuklukları ifade eder; bu bozukluklar se-

rebellum ve bağlantılarını içeren çeşitli hücresel fonksiyonel defektler sonucunda hücrelerin yavaş ve erken ölümü ile nitelenmektedir.² Yavaş ilerleyici serebellar sendromda değişken okulomotor, retinal, piramidal, ekstrapiramidal, duysal ve bilişsel/davranışsal bulgular olabilir.²

SCA’larda sınıflama kalıtım paternine göre yapılmaktadır : otozomal dominant, otozomal resesif, X’e bağlı ve mitokondriyal olarak sınıflanır.^{2,4}

Otozomal Dominant Spinocerebellar Ataksiler

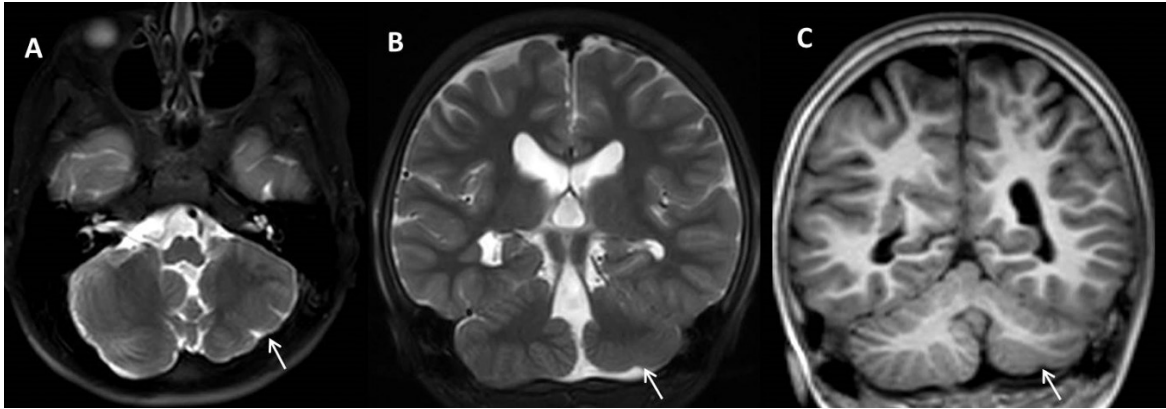
Bugüne değin 50’ye yakın sayıda tip tanımlanmıştır; tipik olarak bulgular orta yaşlarda başlar, erişkin yaş hastalığıdır. Çocukluk çağında sık görülen SCA tipleri SCA1, SCA2, SCA3, SCA7 ve dentatorubral pallidoluysian atrofi (DRPLA) olarak sayılabilir.²

SCA’larda beyin manyetik rezonans(MR) incelemesinde özellikle vermisi etkileyen belirgin serebellar atrofi ve beyin sapı atrofi saptanır. Ponsun normal çıkıntısı kaybolmuştur.^{2,3} En ağır atrofi SCA2’de, ardından SCA1’de görülmektedir.²

¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., burcukarakayali@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7969-7941

² Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi BD., Edaalmus@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9452-0474

³ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., olcaymd@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3035-7433



Resim 21. Sol serebellar displazi ve hipoplazi (oklar). 11 yaş erkek olguya ait aksiyel (A), koronal T2-ağırlıklı (B) ve koronal T1-IR (C) sekans beyin MR görüntülerde, sol serebellar hemisfer sağa göre asimetrik, küçük görünümündedir (hipoplazi). Sol serebellar folia ve fissürlerin morfoloji, oryantasyon ve organizasyonları bozuk ve düzensizdir (displazi).

Teşekkür:

Olgularını bizimle paylaşan Dr. Hatice Ömercikoğlu Özden, Dr. Sema Nur Erdem ve Dr. Hülya Maraş Genç'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord.* 2017 Mar;32(3):332-345. doi: 10.1002/mds.26944.
2. San Antonio Arce V, Campistol Plana J, Arzimanoglou A., Ouvrier R.(2018). Heredodegenerative Disorders. In: Arzimanoglou A. (Ed), Aicardi's Diseases of Nervous System in Childhood, 4th Edition; MacKeith Press, London.
3. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med.* 2013 Sep;15(9):673-83. doi: 10.1038/gim.2013.28.
4. Coccozza S, Pontillo G, De Michele G, Di Stasi M, Guerriero E, Perillo T, Pane C, De Rosa A, Ugga L, Brunetti A. Conventional MRI findings in hereditary degenerative ataxias: a pictorial review. *Neuroradiology.* 2021 Jul;63(7):983-999. doi: 10.1007/s00234-021-02682-2.
5. Acar Arslan E.(2022). Serebellum ve Beyin Sapının Heredodejeneratif Hastalıkları. In: Kumandaş & Canpolat (Ed.s), Temel Pediatrik Nöroloji Tanı ve Tedavi, vol. 2, pp.1465-1484, Ankara.
6. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996 Oct 17;335(16):1169-75. doi: 10.1056/NEJM199610173351601.
7. Savelliev A, Everett C, Sharpe T, Webster Z, Festenstein R. DNA triplet repeats mediate heterochromatin-protein-1-sensitive variegated gene silencing. *Nature.* 2003 Apr 24;422(6934):909-13. doi: 10.1038/nature01596.
8. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, Schadt K, Lynch DR. Friedreich ataxia: clinical features and new developments. *Neurodegener Dis Manag.* 2022 Oct;12(5):267-283. doi: 10.2217/nmt-2022-0011.
9. Harding IH, Chopra S, Arrigoni F, Boesch S, Brunetti A, Coccozza S, Corben LA, et al. Brain Structure and Degeneration Staging in Friedreich Ataxia: Magnetic Resonance Imaging Volumetrics from the ENIGMA-Ataxia Working Group. *Ann Neurol.* 2021 Oct;90(4):570-583. doi: 10.1002/ana.26200.
10. Ito A, Yamagata T, Mori M, Momoi MY. Early-onset ataxia with oculomotor apraxia with a novel APTX mutation. *Pediatr Neurol.* 2005 Jul;33(1):53-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.01.012.
11. Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Péchoux S, Guimarães J, Benomar A, Chamayou C, Goizet C, Moreira MC, Klur S, Yahyaoui M, Agid Y, Koenig M, Stevanin G, Brice A, Dürr A. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain.* 2004 Apr;127(Pt 4):759-67. doi: 10.1093/brain/awh080.
12. Ronsin S, Hannoun S, Thobois S, Petiot P, Vighetto A, Cotton F, Tilikete C. A new MRI marker of ataxia with oculomotor apraxia. *Eur J Radiol.* 2019 Jan;110:187-192. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.11.035.
13. Coccozza S, Pontillo G, De Michele G, Di Stasi M, Guerriero E, Perillo T, Pane C, De Rosa A, Ugga L, Brunetti A. Conventional MRI findings in hereditary degenerative ataxias: a pictorial review. *Neuroradiology.* 2021 Jul;63(7):983-999. doi: 10.1007/s00234-021-02682-2.
14. Synofzik M, Soehn AS, Gburek-Augustat J, Schicks J, Karle KN, Schüle R, Haack TB, Schöning M, Biskup S, Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Hoffmann KT, MacLeod P, Schwarz J, Bender B, Krüger S, Kreuz F, Bauer P, Schöls L. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix Saguenay (ARSACS): expanding the genetic, clinical and imaging spectrum. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Mar 15;8:41. doi: 10.1186/1750-1172-8-41.
15. G- Anttonen AK. Marinesco-Sjögren Syndrome. 2006 Nov 29 [updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet].

- Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
16. Harting I, Blaschek A, Wolf NI, Seitz A, Haupt M, Gobel HH, Rating D, Sartor K, Ebinger F. T2-hyperintense cerebellar cortex in Marinesco-Sjogren syndrome. *Neurology*. 2004;63:2448–9.
 17. Zanni G, Bertini E. X-linked ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:175–189. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00011-1.
 18. Rahman S (2023). Leigh Syndrome In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (Ed.s) *Handbook of Clinical Neurology*, Volume 194, Pages 43–63; Elsevier B.V., Cambridge, USA.
 19. Gonçalves FG, Alves CAPF, Heuer B, Peterson J, Viãene AN, Reis Teixeira S, *et al*. Primary Mitochondrial Disorders of the Pediatric Central Nervous System: Neuroimaging Findings. *Radiographics*. 2020 Nov-Dec;40(7):2042–2067.
 20. Ardisson A, Bruno C, Diodato D, Donati A, Ghezzi D, *et al*. Clinical, imaging, biochemical and molecular features in Leigh syndrome: a study from the Italian network of mitochondrial diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 9;16(1):413. doi: 10.1186/s13023-021-02029-3.
 21. Opal P, Zoghbi HY. Overview of hereditary ataxias, *UpToDate*, Firth HV, Eichler AF (Ed.s), *UpToDate*, Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com> (Accessed on November 7, 2023)
 22. Denora PS, Santorelli FM, Bertini E. Hereditary spastic paraplegias: one disease for many genes, and still counting. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1899–912. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00060-5.
 23. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013 Sep;126(3):307–28. doi: 10.1007/s00401-013-1115-8.
 24. Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, Hofree M, Silhavy JL, Heiberg AD, Abdellateef M, Rosti B, Scott E, *et al*. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science*. 2014 Jan 31;343(6170):506–511. doi: 10.1126/science.1247363.
 25. Panwala TF, Garcia-Santibanez R, Vizcarra JA, Garcia AG, Verma S. Childhood-Onset Hereditary Spastic Paraplegia (HSP): A Case Series and Review of Literature. *Pediatr Neurol*. 2022 May;130:7–13. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.02.007.
 26. Shribman S, Reid E, Crosby AH, Houlden H, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2019 Dec;18(12):1136–1146. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30235-2.
 27. Winner B, Uyanik G, Gross C, Lange M, Schulte-Mattler W, Schuierer G, Marienhagen J, Hehr U, Winkler J. Clinical progression and genetic analysis in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum in spastic gait gene 11 (SPG11). *Arch Neurol*. 2004 Jan;61(1):117–21. doi: 10.1001/archneur.61.1.117.
 28. Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G, MacFarlane J, Stevenson R, Paterson J, Metzberg A, Ionasescu V, Temple K, Kenwick S. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nat Genet*. 1994 Jul;7(3):402–7. doi: 10.1038/ng0794-402.
 29. Accogli A, Addour-Boudrahem N, Srouf M. Diagnostic Approach to Cerebellar Hypoplasia. *Cerebellum*. 2021 Aug;20(4):631–658. doi: 10.1007/s12311-020-01224-5.
 30. Pehlivanoglu C, Maras Genc H, Kalin S. A rare cause of arterial hypertension in a child with developmental delay: Answers. *Pediatr Nephrol*. 2022 Feb;37(2):333–336.
 31. Rüscher CT, Bölsterli BK, Kottke R, Steinfeld R, Boltshauser E. Pontocerebellar Hypoplasia: a Pattern Recognition Approach. *Cerebellum*. 2020 Aug;19(4):569–582. doi: 10.1007/s12311-020-01135-5.
 32. Poretti A, Boltshauser E. Terminology in morphological anomalies of the cerebellum does matter. *Cerebellum Ataxias*. 2015 Jul 7;2:8. doi: 10.1186/s40673-015-0027-x.
 33. Leibovitz Z, Guibaud L, Garel C, Massoud M, Karl K, Malinge G, Haratz KK, Gindes L, Tamarkin M, Ben-Sira L, Lev D, Shalev J, Brasseur-Daudruy M, Contreras Gutierrez de Piñeres CA, Lerman-Sagie T. The cerebellar “tilted telephone receiver sign” enables prenatal diagnosis of PHACES syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Nov;22(6):900–909. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.08.006.
 34. Kolanczyk M, Krawitz P, Hecht J, Hupalowska A, Miaczynska M, Marschner K, Schlack C, Emmerich D, Kobus K, Kornak U, Robinson PN, Plecko B, Grangl G, Uhrig S, Mundlos S, Horn D. Missense variant in CCDC22 causes X-linked recessive intellectual disability with features of Ritscher-Schinzel/3C syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015 May;23(5):720. doi: 10.1038/ejhg.2014.278. Erratum for: *Eur J Hum Genet*. 2015 May;23(5):633–8.
 35. Maillard C, Roux CJ, Charbit-Henrion F, Steffann J, Laquerriere A, Quazza F, Buisson NB. Tubulin mutations in human neurodevelopmental disorders. *Semin Cell Dev Biol*. 2023 Mar 15;137:87–95. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.07.009.
 36. Bahi-Buisson N, Poirier K, Fourniol F, Saillour Y, Valence S, Lebrun N, Hully M, Bianco CF, Boddaert N, Elie C, Lascelles K, Souville I; LIS-Tubulinopathies Consortium; Beldjord C, Chelly J. The wide spectrum of tubulinopathies: what are the key features for the diagnosis? *Brain*. 2014 Jun;137(Pt 6):1676–700. doi: 10.1093/brain/awu082.

BÖLÜM 51

BAZAL GANGLİYONLARIN HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Sermin ÖZCAN¹

Özge YAPICI²

Olca ÜNVER³

GİRİŞ

Bazal gangliyonlar, hareket kontrolü, kas tonusu, bilişsel işlevler ve duygu durum düzenlenmesinde kritik rol oynayan derin gri cevher yapılarıdır. Bu bölümde, bazal gangliyonları etkileyen heredodejeneratif hastalıklar, madde birikimi ile seyreden ve atrofi ile karakterize dejeneratif hastalıklar olarak sınıflandırılmıştır ve ilgili olguların nörogörüntülemeleri ile örnekleri verilmiştir.

BAZAL GANGLİYONLARDA MADDE BİRİKİMİ İLE GİDEN DEJENERATİF HASTALIKLAR

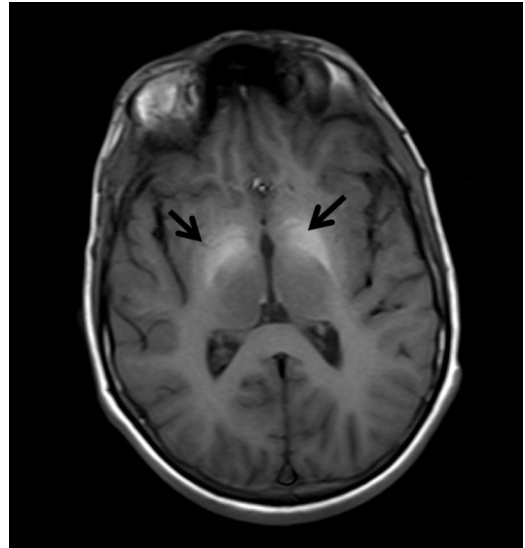
Hepatolentiküler Dejenerasyon (Wilson Hastalığı)

Wilson hastalığına, 13 kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan, bakırın safraya atılmasına aracılık eden ve seruloplazmin sentezi için transmembran bakır taşıyan ATP7B'yi kodlayan ATP7B genindeki homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyon neden olur.¹

Wilson hastalığının görülme sıklığı 30.000'de 1 olup taşıyıcılığı ise 90'da 1 sıklıktadır.²



Bakırın birikimi doğumdan itibaren başlamasına rağmen klinik bulguların ortaya çıkışı en erken 3 yaşta görülür. Çocukluk çağında sıklıkla nörolojik belirtilerin hepatik bulgulara göre daha geç ortaya çıkar. Bakırın kaudat çekirdek, putamen dışında talamus, dentat çekirdek, substansiya nigra da birikmesi ile görülen hareket bozukluklarının en sık rastlanılan şekli tremordur.^{3,4}



Resim 1. Bilateral globus palliduslarda hepatik disfonksiyona bağlı mangan birikimi ile ilişkili T1A hiperintensite oklarla gösterilmiştir

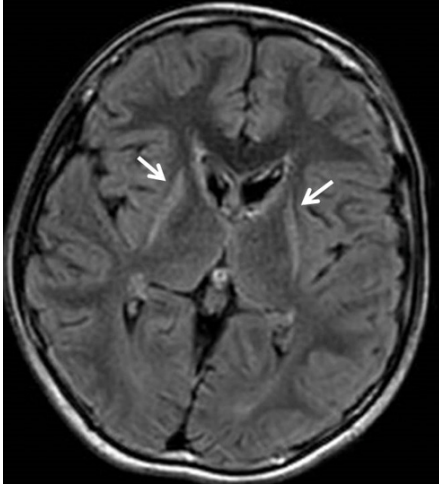
¹ Arş. Gör. Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, serminaksoy@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7509-5046

² Dr. Öğr. Üyesi, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji BD., ozgeyapici@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7333-0623

³ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi BD., olcaymd@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3035-7433

BAZAL GANGLİYON ATROFİSİ İLE SEYREDEN DEJENERATİF HASTALIKLAR

Juvenil Huntington Hastalığı



Resim 5. Aksiyal FLAIR incelemede bilateral bazal ganglionlarda atrofi ve hiperintensite oklarla gösterilmiştir. Dengesizlik, konuşma ve hareket bozukluğu yakınmaları ile başvuran, babası huntinton hastalığı tanısı ile izlenen 12 yaş erkek hasta CAG tekrar sayısı yüksek saptanarak Juvenil Huntington Hastalığı tanısı almıştır.

KAYNAKLAR

1. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, et al. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. Vol. 9, Journal of Clinical and Experimental Hepatology. Elsevier B.V.; 2019. p. 74–98.
2. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. Vol. 4, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2018.
3. Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. Parkinsonism and Related Disorders. 2009 Dec;15(10):772–5.
4. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. Vol. 105, Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group; 2020. p. 499–505.
5. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Vol. 42, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 512–20.
6. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 46, Journal of Medical Genetics. 2009. p. 73–80.
7. Hogarth P, Kurian MA, Gregory A, Csányi B, Zagustin T, Kmiec T, et al. Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). Molecular Genetics and Metabolism. 2017 Mar 1;120(3):278–87.
8. Sharma LK, Subramanian C, Yun MK, Frank MW, White SW, Rock CO, et al. A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration. Nature Communications. 2018 Dec 1;9(1).
9. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. Nature Genetics. 2012 Mar;44(3):254–6.
10. Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, García-Murias M, Domingo A, Sears RL, et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. Nature Genetics. 2013 Sep;45(9):1077–82.
11. Nicolas G, Pottier C, Maltête D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Legallic S, et al. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. Neurology. 2013 Jan 8;80(2):181–7.

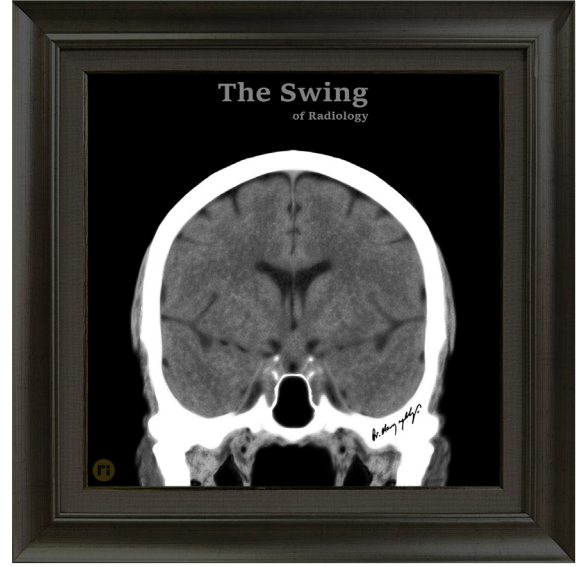
| BÖLÜM 52

DNA TAMİR BOZUKLUKLARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

İsmail Hakkı AKBAYAZ¹

Özge YAPICI²

Olca ÜNVER³



| COCKAYNE SENDROMU

Cockayne sendromunda çoklu sistemik tutulum, kepçe kulak, çökük gözler ve gaga burun gibi karakteristik yüz görünümü ve progresif demans tipiktir. Hastalığın diğer bulguları arasında zihinsel yetersizlik, büyüme ve gelişim geriliği, mikrosefali, demiyelinizasyon kaynaklı nörodjenerasyon, pigmenter retinopati, optik atrofi, retinal dejenerasyon, dermal fotosensitivite, kifoskolyoz, yürüyüş bozuklukları mevcuttur. DNA tamir bozuklukları arasında yer almasına rağmen enfeksiyona yatkınlık ve maligniteye yatkınlık bildirilmemiştir.¹

Anne ve babası ikinci derece kuzen olan, antenatal dönemde gelişim geriliği nedeniyle takip edilen ve 2400 gram olarak doğan kız hasta, doğumundan iki gün sonra bilateral katarakt tespiti nedeniyle fark edilmiştir. Yirmi günlükken katarakt ameliyatı geçiren hasta, üç aylıkken glokom tanısı almıştır. Dismorfik bulgular, mikrosefali, motor gelişim geriliği ve alt ekstremitelerde belirgin piramidal bulgular nedeniyle ileri tetkik için gönderilen hastanın tüm ekzom dizileme raporunda ERCC6 geninde homozigot patojenik mutasyon saptanmıştır. Tüm ekzom dizileme

analizinde Cockayne Sendromu Tip B tanısı alan hastanın beyin tomografisinde, bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyon odakları ve serebral atrofi tespit edilmiştir (Resim 1).

Doğum öyküsünde herhangi bir özellik bulunmayan kız hasta, altı aylıkken nöromotor gelişim geriliği ve dokuz aylıkken bilateral katarakt tanısı almıştır. Aile öyküsünde ikinci dereceden kuzen evliliği bulunan hasta, dört yaşına geldiğinde bilateral işitme azlığı nedeniyle işitme cihazı kullanmaya başlamıştır. Mikrosefali, dismorfik bulgular ve kifotik postürü olan hastanın beyin MR incelemesinde miyelinizasyon gecikmesi ve SWI (Susceptibility Weighted Imaging) görüntülemesinde hiperintensite izlenmiştir. Yapılan tüm ekzom dizileme analizinde, ERCC8 geninde homozigot patojenik mutasyon tespit edilmiştir. Hasta, klinik bulguları, radyolojik görüntülemeleri ve genetik sonuçları doğrultusunda Cockayne Sendromu Tip A tanısı almıştır (Resim 2).

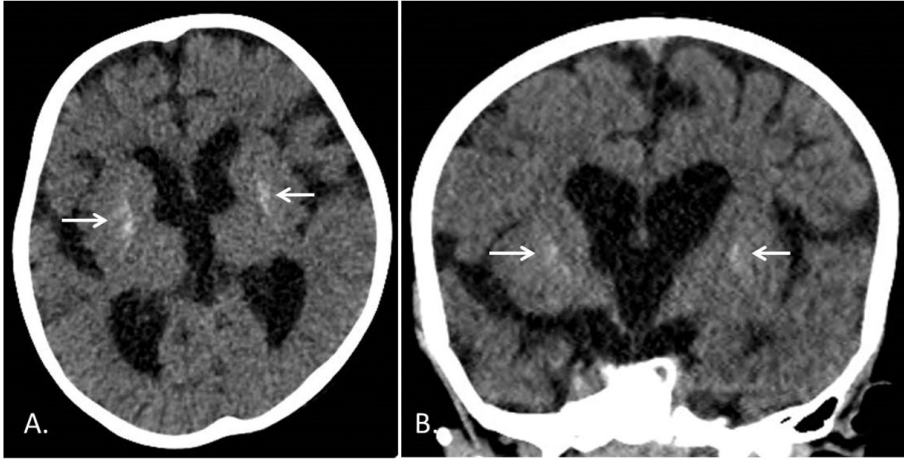
Trikotiyodistrofi (TTD)

DNA tamir bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan, kırılğan saç, ultraviolet (UV) hassasiyeti, icketiyoz ve nörolojik tutulum (gelişim geriliği, işitme

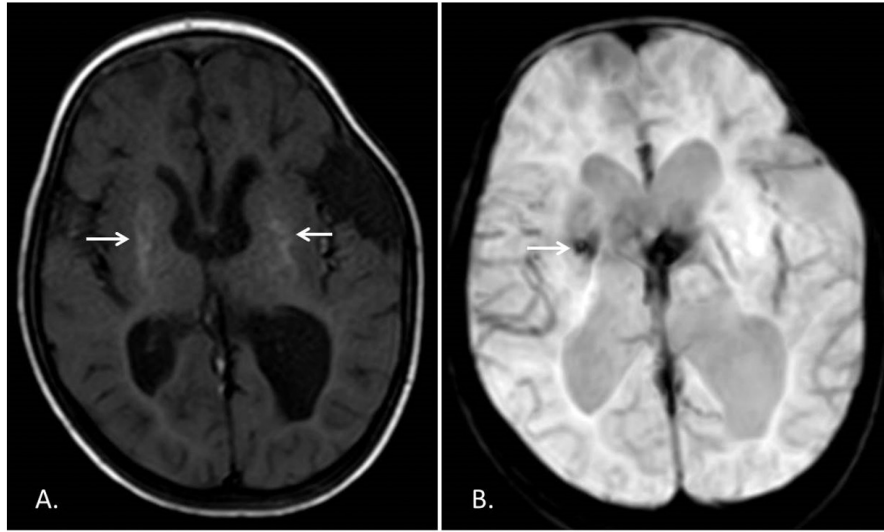
¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., hakkiakbeyaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6400-2775

² Dr. Öğr. Üyesi, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji BD., ozgeyapici@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7333-0623

³ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., olcaymd@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3035-7433



Resim 1. Cockayne sendromu tip B tanılı 5 yaşında kız olguya ait kontrastsız kranial BT incelemede (A. Aksiyel, B. Koronal); her iki bazal ganglia düzeyinde kalsifikasyonlara ait simetrik hiperdansiteler izlenmektedir (oklar). Ayrıca serebral hemisferik sulkus ve fissürler ile ventriküler sistemde atrofiye ikincil belirginleşme mevcuttur



Resim 2. Cockayne sendromu tip A tanılı 4 yaşında kız olguya ait kranial MR görüntülerde; her iki bazal gangliada aksiyel kontrastsız T1A serilerde (A.) hiperintens, SWI serilerde (B.) hipointens sinyal alanları (oklar), kalsifikasyon ile uyumludur.

kayıbı gibi) gibi bulgularla karakterize nadir bir hastalıktır. Tedavide UV koruma, fizik tedavi ve enfeksiyon profilaksisi önerilir.²

Xeroderma Pigmentosum

DNA onarım bozukluğu nedeniyle şiddetli güneş yanıkları, erken cilt kanserleri ve nörodejenerasyon (işitme kaybı, bilişsel bozulma gibi) ile seyreden bir hastalıktır. Tedavide sıkı güneş koruması, düzenli cilt ve göz muayeneleri ile fizik tedavi önemlidir.³

KAYNAKLAR

1. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience*. 2007;145(4):1388-96.
2. Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. 2008;45(10):609-21.
3. Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E, Portin R, Kurki T, Erkinjuntti M, et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 8):1979-89.