



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi
(CMAK)



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi Metabolik Hastalıklarda Hareket Bozuklukları Sempozyumu

Sözel Sunum Kitapçığı

5 - 7 Mart 2020, ANKARA
The Ankara Hotel



İÇİNDEKİLER

KURULLAR	3
BİLİMSEL PROGRAM	4
SÖZEL BİLDİRİLER	5



KURULLAR

SEMPOZYUM BAŞKANI

Prof. Dr. Ali Dursun

ORGANİZASYON KURULU

Prof. Dr. Ali Dursun

Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı

Prof. Dr. Dilek Yalınzoğlu

Prof. Dr. Göknur Haliloğlu

Prof. Dr. H. Serap Sivri

Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül

Doç. Dr. Basri Gülbakan

Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz Yıldız

Dr. Öğr. Üyesi Didem Yücel Yılmaz

BİLİMSEL KURUL

Prof. Dr. Ali Dursun

Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz

Prof. Dr. Bülent Kara

Prof. Dr. Dilek Yalınzoğlu

Prof. Dr. Fatih Ezgü

Prof. Dr. Göknur Haliloğlu

Prof. Dr. H. Serap Sivri

Prof. Dr. Leyla Tümer

Prof. Dr. Nur Arslan

Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül

Doç. Dr. Basri Gülbakan



BİLİMSEL PROGRAM

5 Mart 2020, Perşembe		
13.30-14.00	Açılış Töreni ve Konuşması	
14.00-16.15	Panel 1: Hareket Bozuklukları Temel Bilgiler	Prof.Dr. Turgay Coşkun Prof.Dr. Meral Topçu
14.00-14.45	Hareket Bozuklukları Fonksiyonel Nöroanatomi	Dr.Öğr.Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı
14.45-15.30	Hareket Bozuklukları Fenomenoloji Sınıflandırması	Prof.Dr. Bülent Elibol
15.30-16.15	Video Eşliğinde Vaka Örnekleri	Prof.Dr. Göknur Haliloğlu Dr.Öğr.Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı
16.15-16.45	Kahve Arası	
16.45-17.30	Vaka Sunumları	Prof.Dr. Turgay Coşkun Prof.Dr. Meral Topçu

6 Mart 2020, Cuma		
09.00-10.30	Panel 2: Nörometabolik Hastalıklar ve Hareket Bozuklukları	Prof.Dr. Güzide Turanlı Prof.Dr. Serap Sivri
09.00-09.45	Pediyatrik Hareket Bozukluklarının Sınıflaması	Prof.Dr. Dilek Yalınzoğlu
09.45-10.30	Hareket Bozuklukları ile Giden Metabolik Hastalıklarda Nörogörüntüleme	Prof.Dr. Kader Karlı Oğuz
10.30-11.00	Kahve Arası	
11.00-12.00	Vaka Örnekleri ile Metabolik Hareket Bozukluklarında Radyogenomiks	Prof.Dr. Göknur Haliloğlu Prof.Dr. Kader Karlı Oğuz
12.00-13.00	Öğle Yemeği	
13.00-14.30	Panel 3: Veziküler Trafik ve Hareket Bozuklukları	Prof.Dr. Leyla Tümer Prof.Dr. Dilek Yalınzoğlu
13.00-13.30	Hücre İçi Trafik	Prof.Dr. Asuman Özkara
13.30-14.00	Nörometabolik Hastalıkların Patogeneğinde Otofaji	Prof.Dr. Serap Dökmeci
14.00-14.30	Veziküler Trafik Bozuklukları	Prof.Dr. Ali Dursun
14.30-15.00	Kahve Arası	
15.00-17.00	Panel 4: Nörotransmitter Bozuklukları	Prof.Dr. Meral Topçu Prof.Dr. Fatih Ezgü
15.00-15.30	Nörotransmitter Bozukluklarında Klinik Yaklaşım	Prof.Dr. Serap Sivri
15.30-16.00	Hareket Bozukluğu ile Giden Metabolik Hastalıklarda Tanısal Yöntemler	Prof.Dr. İncilay Lay
16.00-17.00	Vaka Sunumları	Prof.Dr. Serap Sivri Prof.Dr. Göknur Haliloğlu

7 Mart 2020, Cumartesi		
09.00-10.30	Panel 5: Sık Görülen Metabolik Hastalıklarda Hareket Bozuklukları	Prof.Dr. Ayşegül Tokatlı Doç.Dr. Ayşe Aksoy
09.00-09.45	Metabolizma Uzmanı ve Nörolog Gözüyle Mitokondriyal Hastalıklarda Hareket Bozuklukları	Prof.Dr. Bülent Kara
09.45-10.30	Lizozomal Hastalıklarda Hareket Bozuklukları	Prof.Dr. Özlem Hergüner
10.30-11.00	Kahve Arası	
11.00-12.30	Panel 6: Hareket Bozukluklarında Tedavi	Prof.Dr. Füsün Alehan Doç.Dr. İlyas Okur
11.00-11.30	Tedavi Edilebilir Metabolik Hastalıklar ve Hareket Bozuklukları	Prof.Dr. Göknur Haliloğlu
11.30-12.00	Hareket Bozukluğu ile Giden Metabolik Hastalıklarda Tedavi Yaklaşımları	Prof.Dr. Dilek Yalınzoğlu
12.00-12.30	Nörometabolik Hastalıklarda Diyet Tedavisi	Uzm.Diyet.Dr. Fatma Ilgaz
12.30-13.30	Öğle Yemeği	
13.30-15.30	Panel 7: Hareket Bozukluklarının Tanısında Genomdan Metaboloma Bilgi Akışı	Prof.Dr. R.Gürsel Biberöğlu Prof.Dr. Ali Dursun
13.30-14.00	Genom Analiz Yöntemleri ve Genetik Veri Tabanlarının Kullanımı	Dr.Öğr.Üye. Didem Yücel Yılmaz
14.00-14.30	Ekzom Veri Analizleri	Prof.Dr. R.Köksal Özgül
14.30-15.00	Yeni Nesil Omik Profilleme: Klinik uygulamalar	Doç.Dr. Basri Gülbakan
15.00-15.30	Biyoinformatiğin Klinik Uygulamaları	Can Koşukcu, MSc
15.30-16.00	Kahve Arası	
16.00-17.00	Vaka Sunumları ve Sürpriz Tanılar	Prof.Dr. Serap Sivri Prof.Dr. Bülent Kara
17.00	TARTIŞMA VE KAPANIŞ	



SS - 01

Segawa Sendromu: Video eşliğinde tedaviye dramatik yanıt

Özge Dedeoğlu¹, Ayşe Aksoy², Özge Kucur³, Fatih Mehmet Akif Özdemir³, Büşranur Çavdarlı⁴, Deniz Yüksel³

¹Mardin Devlet Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Mardin

²19 Mayıs Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Samsun

³SBÜ Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Ankara

⁴Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara

Segawa sendromu çocukluk çağı dopaya duyarlı distonilerin nadir bir nedenidir. Olası hipoksik etkilenme nedeniyle global gelişim geriliği tanısıyla takip edilirken tanı alan olgunun L-dopaya dramatik yanıtının video eşliğinde sunulması planlandı.

22 aylık kız hasta gelişim geriliği, kollarda sertlik nedeniyle getirildi. Öyküsünden anneye babanın hala dayı çocukları olduğu, G3P2Y2 olarak 35 haftalık NSVY ile 1870 gr olarak doğduğu, 7 aylıkken destekli oturabildiği ancak konuşamadığı, yürüyemediği öğrenildi. Baş çevresi 46 cm (10-25p), sosyal gülümsemesinin olmadığı, ekstremitelerde tonus artışıyla beraber distonik hareketleri olduğu kaydedildi. Serum prolaktin değeri yüksek (29.9 mg/dl) olan hastanın beyin magnetik rezonans görüntülemesi normaldi. Dopa yanıtı distoni öntanısıyla başlanan L- dopa tedavisinin 3. ayında spastisitesinin ve sekresyonunun azaldığı, 6. ayında geniş tabanlı olarak yürüyebildiği gözlemlendi. Genetik çalışmada c.698G> A'da tirozin hidroksilaz geninin 6.ekzonunda homozigot mutasyon saptandı.

Segawa sendromunun perinatal dönemde diurnal dalgalanmalar ve otonomik belirtilerle ortaya çıkan şiddetli ensefalopatik form ve bizim hastamıza benzer şekilde yaşamın ilk yılında başlayan L-dopaya daha iyi cevap veren hipokinetik-rijid sendrom olmak üzere iki formu vardır. Erken başlangıçlı olgular eşlik eden piramidal bulgular, distoniye bağlı ekstremitelerde spastisite nedeniyle serebral palsiyi taklit edip tanıda önemli gecikmeye neden olabilmektedir. Düşük doz (5 mg/kg/gün) L-dopa denemesi kritik önem arz etmektedir ancak pozitif yanıtın sadece dopamin cevaplı distoniler için spesifik olmadığı unutulmamalıdır.



SS – 02

Kolestaz ve Nörometabolik Hastalık: Niemann – Pick Tip-C

Abdurrahman Akgün

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Elazığ

Niemann – Pick tip C (NP-C), nadir bir kalıtsal nörovisseral hastalıktır. NP-C'nin karakteristik nörolojik belirtileri arasında anormal sakkadik göz hareketleri veya vertikal supranükleer bakış felci, serebellar bulgular (ataksi, distoni, dismetri, dizartri ve disfaji) ve jelastik katapleksi bulunur. Burada, kolestatik karaciğer hastalığı ve nöromotor gelişim geriliği ile getirilen 14 aylık bir NP-C olgusu sunuldu.

2 aylıkken cildinde sararma nedeniyle tetkik edilen hastada kolestaz, karaciğer disfonksiyonu ve pıhtılaşma bozukluğu tespit edilmiş. Karaciğer nakli gerekebileceği için ileri bir merkeze sevk edilmiş. Destekleyici tedavilerle karaciğer fonksiyonları kendiliğinden düzeline nakil işleminden vazgeçilmiş. Gelişme geriliği ile başvuran hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 10.2 kg (46,8 P), boyu 78 cm (31,5 P) ve baş çevresi 42 cm (0,01 P) idi. Batın muayenesinde, hepatomegali (kot altında 1 cm palpabl) ve splenomegali (kot altında 5 cm palpabl) saptandı. Nörolojik muayenede, ancak destekle ayağa kalkabilen hasta yürüyemiyordu ve konuşamıyordu. Anne-babası 1.dereceden kuzen idi. Tetkiklerde AFP 149 IU/ml (↑), B12 337 pg/ml (↓), AST 68 U/l (↓) ve homosistein 29,1 µmol/l (↑) olarak ölçüldü. Diğer metabolik tarama tetkiklerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanamadı. Kolestaz etiyojisine yönelik yapılan moleküler genetik çalışmada *NPC1* geninde c.2974G>T (p.G992W) homozigot mutasyon belirlenmesi üzerine çalışılan 7-ketokolesterol ve kolestantriol düzeyleri yüksek bulundu [sırasıyla 247 ng/ml (n: 10,1-73,7) ve 93,6 ng/ml (n: 4,4-29,8)]. Böylece NP-C tanısı konulan hastaya miglustat tedavisi başlanarak takibe alındı.

Erken infantil dönemde kolestatik karaciğer hastalığı belirti ve bulgularıyla getirilen olguların ayırıcı tanısında NP-C hastalığı da düşünülmelidir. Bu hastalar uzun dönemde gelişebilecek nörolojik bozukluklar yönünden yakın takibe alınmalıdırlar.



SS – 03

Nadir bir homoplazmik mitokondriyal DNA varyantına bağlı gelişen spastik ataksi olgusu

Yılmaz Yıldız^{1,2}, Mutluay Arslan³, Fatih S. Ezgü⁴

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Birimi, Ankara

²Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Polikliniği, Ankara

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara

Spastik ataksiler; herediter spastik paraparezileri, Charlevoix-Saguenay ve Friedreich ataksilerini de kapsayan, piramidal bulguların ön planda olduğu bir hareket bozukluğu grubudur. Burada, nadir bir mitokondriyal DNA varyantının sorumlu olduğu bir spastik ataksi olgusu sunulmuştur.

Konuşma bozukluğu, motor becerilerin ön planda olduğu gelişme geriliği bulguları ile başvuran iki yaşındaki erkek hastanın soygeçmişinden; aynı anneden, farklı babadan bir kardeşinin prematürite, erken infantil epileptik ensefalopati ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle iki yaşında eksitus olduğu öğrenilmiştir. Hastanın muayenesinde bilişsel işlevlerin korunduğu, alt ekstremitelerde belirgin spastisite ve artmış derin tendon reflekslerinin olduğu, konuşmasının zor anlaşıldığı gözlenmiştir. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde periventriküler T2 hiperintensiteleri izlenmiş olup metabolik incelemelerde özgül patoloji görülmemiştir. Laktat düzeyleri ve MR spektroskopisi normal bulunmuştur. Periferik kan ve cilt fibroblastlarında yapılan mitokondriyal DNA dizi analizinde, kompleks V bileşenlerinden birini kodlayan *MT-ATP6* geninde m.9035T>C varyantı homoplazmik bulunmuş olup aynı varyant annenin periferik kanında %30 heteroplazmi oranında saptanmıştır. Fibroblastlarda oksijen tüketiminin azaldığı ve laktat üretiminin arttığı, dolayısıyla oksidatif fosforilasyonun yetersiz olduğu *in vitro* deneylerde gösterilmiş; kompleks I, II, III, IV aktiviteleri normal bulunmuştur. Kreatin, vitamin E, lipoik asit tedavileri ile hasta stabil seyretmekte olup desteksiz yürümeye başlamıştır. m.9035T>C varyantı, dört nesil boyunca etkilenmiş bir ailede çocukluk çağında başlayan gelişme geriliği ve ilerleyici ataksi ile; iki ailede ise erişkin başlangıçlı ailevi spinoserebellar ataksi ile ilişkilendirilmiştir.

Pedigri analizi, metabolik incelemeler ve radyolojik bulgular mitokondriyal kalıtmı hastalıklar ile uyumlu olmasa da, spastisite ve ataksinin ayırıcı tanısında solunum zincirinin primer



bozuklukları akılda tutulmalı, mitokondriyal DNA dizi analizi ya da enzimatik incelemelerin yapılması düşünülmelidir.



SS – 04

Çocukluk çağı başlangıçlı otozomal resesif ataksiler

Hatice Mutlu-Albayrak¹, Emre Kırat², Gürkan Gürbüz³, Emine Pektaş⁴

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Genetik, Gaziantep

²Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Gaziantep

³Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, Gaziantep

⁴Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Metabolizma, Gaziantep

Otozomal resesif ataksiler (ORA), serebellum, spinoserebellar yol ve / veya omuriliğin duyuşal yollarını etkileyen heterojen bir kalıtsal nörodejeneratif bozukluk grubudur. Bu çalışma, Güneydoğu Anadolu bölgesindeki çocukluk çağı başlangıçlı ORA'ların moleküler sınıflandırması ve fenotipik korelasyonunu sağlamayı amaçlamıştır.

Çalışmaya 2015-2018 yılları arasında herediter ataksi-yeni nesil dizileme paneli yoluyla analiz edilen 41 farklı aileden 67 çocuk (0-18 yaş arası) dahil edildi. Kırkbir ailenin 35'inde (% 85.36) 18 farklı, ORA-ilişkilili patojenik varyant saptanırken, bunlardan 13'ü önceden bildirilmemiş varyant olarak belirlendi. Bu ailelerin 24(% 68.57)'ünde *ATM* (ataksi-telenjiektazi (AT)), geri kalanında sırasıyla *SACS* (Charlevoix-Saguenay tip spastik ataksi), *COQ8A* (primer koenzim Q10 defekti), *APTX* (ataxia-oculomotor apraxia sendrom) ve *TTC19* geninde (mitokondriyal complex III defekti, nükleer tip 2) hastalık yapıcı varyant tespit edildi. c.3576G> A (p.K1192), 3 yaş sonrası başlangıçlı hafif AT fenotipi (oküler telenjiektazinin eşlik etmeyebildiği) ile ilişkili en yaygın homozigot patojenik *ATM* varyantıydı. *SACS* geninde variant tespit edilen hastalar, 3 yaş öncesi başlangıçlı progresif ataksi, periferik nöropati ve gelişimsel gerilik gösteriyordu. *COQ8A* geninde homozigot c.1396delG (p.Glu466fs) patojenik varyantı olan hastaların yavaş ilerleyen ataksisi ve zihinsel yetersizlikleri vardı. Juvenil-başlangıçlı ataksi şikayeti olan hastalarda homozigot *APTX* c.689T>G (p.V230G) patojenik varyantı saptandı. 3 yaş sonrası başlangıçlı progresif ataksiye eşlik eden kronik aksonal nöropati, tremor ve zihinsel yetersizlik ise *TTC19* c.778_779delTA homozigot variant tespit edilen hastaların bulgularıydı.

Elde edilen veriler, kurulan genotip-fenotip korelasyonu ve nihayetinde oluşturulan algoritma güneydoğu bölgesindeki ORA'ların hızlı tanı ve takibinde klinisyenlere ileri genetik analiz talep etmeden önce ilk adım moleküler teşhis yaklaşımı için bir rehber olacaktır.



SS – 05

Mitokondrial kokteyl ile düzelen bakır metabolizma bozukluğu

Habibe Koç Uçar¹, Sevinç Garip², Berrak Bilginer Gürbüz³, Kürşad Aydın⁴

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü

⁴Medipol Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

Akut ataksi çocuklarda nadir görülen bir şikayettir. Akut ataksinin nedenleri kitle, merkezi sinir sistemi(CNS) enfeksiyonu gibi hayatı tehdit eden durumları içermesine rağmen, çocukların çoğunda iyi huylu, kendini sınırlayan bir süreç vardır. Burada akut ataksi-afazi şikayetiyle başvuran ve süpriz bir şekilde mitokondriyal kokteyl(MK) ile semptomları tamamen düzelen bir bakır metabolizma bozukluğunu sunarak, ileride geliştirilebilecek farklı tedavi seçeneklerine vurgu yapmak istedik.

Daha önce bilinen hastalığı olmayan, akrabalık olan aileden doğan, 9.6yaş erkek hasta başvurusundan 5 gün önce, enfeksiyon öyküsü olmaksızın konuşma ve giderek artan dengersiz yürüme şikayetiyle başvurdu. Nörolojik muayene(NM); oftalmoparezi yok-fasiyal asimetri yok-kas gücü doğal-DTR alt ekstremitede canlı+/, ardışık hareketler beceriksiz-ataksik-desteksiz ayakta duramıyor-desteksiz oturma kısa süreli-gövde ataksisi+, serebellar testler beceriksiz olup, MRG(manyetik rezonans görüntüleme): Pons-mezensefalon-serebral pedinkül-bilateral basal ganglionlar-globus pallidus- caudat nucleus-substantia nigra-talamus ve periaqueductal bölgelerde T2-hiperintens T1-hipointens lezyonlarla uyumluydu. Wilson?-LEIGH'S Sendr - mitokondrial hastalık(MH) ön tanıları düşünülen hastada, spektroskopik(MRS) değerlendirmede NAA/kolin pikinde azalma-myoinositolde artış-kreatin oranında azalma ve lipit-laktat piki izlendi. MRS sonuçları MH destekler nitelikte olup, tetkikleri sonuçlanana kadar mitokondrial kokteyl tedavisi başlandı. Tedavinin 5. gününde NM'si tamamen normaldi. Seruloplazmin 5.2 mg/dL, 24 h bakır:61.44, ATP7B-gen-homozigot-mutasyon saptandı.

Wilson hastalığı(WH), bakır birikimiyle karakterize, potansiyel olarak tedavi edilebilir, kalıtsal bir bakır metabolizması bozukluğudur. WH'ye karaciğer-beyin-ve-diğer organlarda bakır aşırı birikimine yol açan, transmembran bakır taşıyan, ATPaz-kodlayan-ATP7B genindeki mutasyonlar neden olur. Mevcut tedaviler arasında, bakır birikimini tersine çeviren şelatörler-çinko tuzları kullanılır. WH'de çoğunlukla BG-talamus-serebellum-üst beyin sapı ve putamen etkilenen beyin bölgeleridir. MRG tutulumunun şiddeti, nörolojik bozuklukla ilişkilidir. Burada



ayırıcı tanıda MH düşünöldüğü için MK başlanan ve semptomları tamamen düzelen WH olgusunu sunarak, tedavi konusunda ileri çalışmalar için farkındalık oluşturmayı amaçladık.



SS – 06

Sepiapterin Redüktaz Eksikliği Dört Olgu Sunumu

Sevil Dorum

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sepiapterin redüktaz eksikliği SPR genindeki otozomal resesif mutasyonların neden olduğu nadir bir Dopa-yanıtlı nörotransmitter bozukluğudur. Literatürde bu güne kadar sayılı hasta bildirilmiştir. Bu yazıda farklı fenotip ve genotipik özellikleri olan, sepiapterin redüktaz eksikliği tanısı alan 4 olgu sunulmuştur.

Olgu-1; 12-ay erkek hasta, 2 aylıktan itibaren gözlerini bir yere dikme, kasılma olması nedeniyle değerlendirildi. Distoni, okulojirik kriz, büyüme ve motor geriliği farkedildi.

Olgu-2; Olgu-1 in ablası, 8 yaş, serebral palsi tanısı ile izlenmekteydi, 5 aylıktan itibaren gözlerini bir yana dikme şikayetinin olduğu, baş tutma, oturma, yürümesinin hiç olmadığı öğrenilmişti. Her iki kardeşte BOS nörotransmitterlerinde homovalinik asit düzeyi, 5-hidroksiindolasetik asit, tetrahidrobiopterin düzeyleri düşük bulundu, SPR geninde p.Arg219*(c.655C>T) mutasyonu homozigot bulunarak tanıları desteklendi.

Olgu-3, 8 yaş erkek hasta, dengesiz yürüme, akrabalık ve kardeşte serebral palsi hikayesi olması sebebiyle değerlendirildi. Yürüme sonrası sürekli yorulmaları olduğu ve şikayetlerinin özellikle akşam saatlerinde arttığı öğrenildi. Metabolik testleri, EEG ve beyin MRI normaldi.

Olgu-4, 11 yaş kız hasta, serebral palsi tanısıyla takip edilmekteydi. On aylıktan itibaren gözlerini bir yana dikme şeklinde nöbetleri olduğu öğrenildi. Her ikisinde de klinik ekzomda SPR(NM_003124) geninde c.596-2_602delAGGTCCTCT) homozigot, literatürde belirtilmemiş variant tespit edildi. Her ikisinin de BOS nörotransmitterlerinde homovalinik asit düzeyi, 5-hidroksiindolasetik asit ve tetrahidrobiopterin düzeyleri düşük bulundu. Dört hastaya da L-Dopa ve 5- hidroksitriptofan tedavileri başlandı.

Distoni, okulojirik kriz, hipotoni varlığında sepiapterin redüktaz eksikliği akılda tutulmalı ve BOS nörotransmitter düzeyleri mutlaka değerlendirilmelidir.



SS – 07

Kolestaz, akut karaciğer yetmezliği ve nörodejenerasyon (CALFAN) sendromu

Hatice Mutlu Albayrak¹, Emine Pektaş², Peren Perk³

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Genetik, Gaziantep

²Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Metabolizma, Gaziantep

³Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, Gaziantep

Otozomal resesif spinoserebellar ataksi-21(CALFAN sendromu), erken çocukluk dönemi başlangıçlı serebellar atrofi ile ilişkili serebellar ataksi, infantil başlangıçlı tekrarlayan karaciğer yetmezliği atakları ve geç başlangıçlı periferik nöropati ile karakterize; *SCYL1* genindeki biallelik mutasyonlar sonucu meydana gelen nörodejeneratif bir hastalıktır. *SCYL1* proteini, golgi ve endoplazmik retikulum arasındaki hücre içi trafik işlemlerinde ve golginin homeostazında rol oynar. Bununla birlikte, altta yatan kesin pato-mekanizma halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

13 yaşında kız hasta herediter ataksi araştırılması için yönlendirildi. Yürümeye 2 yaşta başlamıştı. Daha önce de dengesiz yürüdüğü belirtilen hastanın dengesizliği son 3 yıldır artmıştı. Çabuk yorulmaya ve oturduğu yerden kalkarken zorlanmaya başlamıştı. 6 aylıkken başlayan ve 6 kez tekrarlayan ateş ve enfeksiyonun tetiklediği kolestaz, karaciğer yetmezliği atakları mevcuttu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaya kriptojenik siroz tanısı konulmuştu. Muayenesinde boy:139 cm(-2,88 SDS), kilo:36 cm(-1,57), baş çevresi:48 cm(mean+2SD) idi. Uzun ve silendirik el parmakları, bilateral hallux valgus ve torakal kifoskolyozu mevcuttu. Karaciğer ve dalak kot aldı palpe edildi. Okulomotor apraksi, yukarı bakış kısıtlılığı, azalmış kas gücü ve tonusu, canlı DTR'ler ve öne eğimli ataksik bir yürüyüş gözlemlendi. Serebellar testlerde beceri gösteremedi. Hasta kekeleyerek ve anlaşılması zor konuşuyordu. Hafif zihinsel yetersizliği de vardı. Kranial MR'da serebellar folyalarda belirginleşme izlendi. Metabolik taramaları, NPC'ye yönelik biyokimyasal ve genetik analizi normal olarak sonuçlandı. Hastaya uygulanan klinik ekzom analizinde *SCYL1* geninde homozigot c.169C>T (p.Gln57Ter) hastalık yapıcı bir varyant tespit edildi.

CALFAN sendromu çok nadir bir hepato-nöro-dejeneratif hastalıktır. Şimdiye kadar 10 vaka bildirilmiştir. Bu vaka ile düşük GGT ile seyreden tekrarlayan kolestaz atakları ile başvuran ve serebellar disfonksiyon gösteren hastalarda bu nadir sendromun akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.



SS – 08

Kore Nedeniyle Çocuk Nöroloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi, Karbamazepin Tedavisi Etkinliği

Emine Tekin

Giresun Üniversitesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Giresun, Türkiye

Kore ekstremitelerde yer değiştiren, ritmik olmayan, istemsiz, hızlı, gelişigüzel hareketlerdir. Genetik, metabolik hastalıklar, yapısal basal ganglia lezyonları, enfeksiyöz, otoimmün durumlar, ilaçlar, toksinler koreye sebep olabilir. En sık görülen Sydenham koreidir. Tedavide dopamin antagonistleri, antiepileptik ilaçlar sıklıkla kullanılır, dirençli vakalarda derin beyin stimülasyonu ve immün modülatör tedaviler kullanılabilir.

Van EAH Çocuk Nöroloji polikliniğinde Ağustos 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında kore nedeniyle karbamazepin (CBZ) başlanan hastalarımızın sonuçlarını geriye dönük olarak inceledik. Yaşları 8 -17 (ort. 12,7) arasında değişen 23 hasta (18 K,5 E), istemsiz hareketler, konuşmada bozulma şikayetleriyle başvurdu. Bir hasta yürüyemeyecek durumdaydı, kore 14'ünde hafif, 8'inde şiddetliydi. Sekiz hastada jeneralize , diğerlerinde (9 sağ, 6 sol) tek taraflı tutulum vardı. EEG'si çekilen 3 hastanın EEG'leri normaldi. MRG yapılan 20 hastada basal ganglia lezyonu yoktu. EKO'larında mitral yetmezlik, 13 hastada ek olarak aort yetmezliği saptandı. Sydenham koresi tanısı koyuldu. ASO 76-3540 IU, sedimentasyon 3-65mm/s değerleri arasındaydı. 1 hasta hariç ANA, antids DNA ve RF negatif bulundu. Tüm hastalarımıza CBZ başlandı (5 mg/kg ile başlanıp 10-15 mg/kg). Bir hastaya valproik asit (VPA), 3 hastaya haloperidol başlanmıştı devam edildi. Haloperidol kullanan hasta yan etkilerden (ellerde kasılma, başdönmesi gibi) şikayet ettiği için CBZ'e geçildi. CBZ kullanan hastanın birinde döküntü olduğu için haloperidole geçildi. Toplam 11 hasta net tedavi yanıtı (koreiform hareketlerin sonlanması) gününü bildirebilmiştir. Bu süre 10-45 gün arasında değişmekteydi. İlaç tedavisine 1,5-4 ay süreyle devam edildi. Hastaların takibindeki sıkıntılar nedeniyle veri kaybı olmuş olsa bile CBZ tedavisine 2-3 hafta içinde belirgin yanıt alındığı görüldü.

Sydenham koresi tedavisine yönelik prospektif çalışmalara bakacak olursak Genel ve ark 15'i kız, 9'u erkek 24 hastanın 17'sine CBZ 15 mg/kg 2-10 ay, 7'sine VPA 20-25 mg/kg 1,5-9 ay vermişler, tedavi yanıtında anlamlı bir fark görmemişler; Pena ve ark 10'u kız 8'i erkek 18 hastayı 6'şar kişilik 3 gruba bölmüşler, CBZ 15-20 mg/kg, VPA 20 mg/kg ve haloperidol 3 mg/gün doz ile 1 hafta tedavi etmişler, VPA alanların tümünde iyileşme olurken CBZ alan



grupta bir kişide iyileşme olmamış, haloperidol ile sadece 3 kişide iyileşme ve yan etkiler görülmüş, bu nedenle VPA'yı daha etkin bulmuşlar.^{2,3} Bizde kendi grubumuzda haloperidol başlanan hastaların yanıtlarının CBZ kadar iyi olmadığını görüp bir hastamızda CBZ'e geçiş yaptık. Yanıtlarımızın iyi olması, kısa sürede iyileşme görülmesi ve yan etki oluşmaması nedeniyle CBZ'nin korenin semptomatik tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu kanaatine varılmıştır.



SS – 09

Serebral palsy ve epilepsi tanısı ile izlenen Niemann Pick tip C olgusu

Peren Perk Yücel¹, Emine Pektaş², Hatice Mutlu Albayrak³

¹Çocuk Nörolojisi Polikliniği, Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları Hastanesi

²Çocuk Metabolizma Polikliniği, Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları Hastanesi

³Çocuk Genetik Polikliniği, Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları Hastanesi

Niemann Pick Tip C (NPC) hastalığı otozomal resesif olarak kalıtılan her 120000 canlı doğumda 1 görülen nöroviseral tutulum gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik belirtiler oldukça değişkenlik göstermektedir.

Olgumuz altı yaşında uzun süre serebral palsy tanısıyla izlenmiş ve sonrasında NPC tanısı almıştır. Öncesinde herhangi sağlık sorunu olmadığı, son bir yıldır başta konuşma güçlüğü ve dil bozukluğu geliştiği sonrasında yürürken sık sık düştüğü, bir kez konvulziyon geçirdiği belirtilmektedir. Anamnezinde kendisinden bir yaş küçük kardeşinde de son altı aydır yürümede dengesizlik ve idrar kaçırma şikayetlerinin olduğu öğrenilmiştir. Radyolojik görüntülemesinde; periventriküler lökomalazi ve bazal ganglionlarda belirgin asimmetrik sinyal değişiklikleri rapor edilmiştir Fizik incelemesinde, yukarı bakış kısıtlılığı, ataksisi, hepatosplenomegalisi mevcut olup yapılan genetik incelemeler sonucunda daha önce tanımlanmamış *NPC1* geni; NM_000271.5 c.2330C>T (p. T7771) (p. Thr777I le) homozigot mutasyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak ilerleyici nörolojik semptomları olan serebral palsy benzeri klinik bulgular taşıyan vakalarda Niemann Pick Tip C hastalığı mutlaka akılda tutulmalıdır.



Üç Vaka ile 3-Hidroksiizobütiril KoA Hidrolaz Eksikliği

Emine Pektaş¹, Hatice Mutlu Albayrak², Peren Perk Yücel³

¹Çocuk Metabolizma Bölümü, Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

²Çocuk Genetik Bölümü, Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

³Çocuk Nöroloji Bölümü, Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

3-Hidroksiizobütiril KoA Hidrolaz (3HIBCH) eksikliği otozomal resesif kalıtılan çok nadir görülen valin metabolizması bozukluğudur.

Dört yaşında erkek hasta afebril nöbet sonrası kazanılmış fonksiyonlarını kaybetmesi üzerine başvurdu. Yürüyemiyor, konuşamıyor fakat söylenenleri anlayabiliyordu. Bilateral external oftalmoplejisi vardı. Bazal metabolik tetkiklerinde nonspesifik değişiklikler vardı. Kranial MR görüntülenmesinde T2A ve FLAIR sekanslarında bilateral globus pallidusta hiperintens lezyonları olup klinik ile birlikte tiamin biotin responsif bazal ganglia hastalığı olabileceği düşünülerek yüksek doz tiamin ve biotin başlandı. Tedaviye dramatik yanıt alındı. Hasta hemen tüm fonksiyonlarını geri kazanmakla birlikte hafif ataksisi oluştu. Moleküler analizlerin normal gelmesi ve sonradan kardeşinde ve kuzeninde benzer öykü olduğunun öğrenilmesi üzerine tüm ekzom sekanslama yapıldı, *HIBCH* geninde c.452C>T homozigot mutasyon saptandı. Benzer öyküsü olan kardeş ve kuzende de aynı mutasyon tespit edildi. Daha önce tanımlanmamış ve veri tabanına göre muhtemel patojenik olduğu görülen mutasyon, aynı klinik özelliklere sahip 3 hastada anlamlı kabul edilerek hastalar 3-Hidroksiizobütiril KoA Hidrolaz eksikliği tanısı aldılar. Valinden kısıtlı diyet yanında antioksidan özellikleri nedeniyle koenzim Q10, C vitamini, A ve E vitamini başlandı. Daha önce başlanan biotin ve tiamin tedavilerine devam edildi.

Sonuç olarak ataksi ya da nörolojik regresyon ile başvuran bazal ganglion tutulumu olup kranial MR'da Leigh sendromu benzeri bulguları olan hastalarda valin metabolizması bozuklukları da akla gelmeli, ayırıcı tanıda 3HIBCH de yer almalıdır.



Hipotoni, epilepsi, diyabetes mellitus ve ataksi: NDUFV1 (NADH: ubikinon oksidoredüktaz çekirdek alt birimi V1) mutasyonuna bağlı kompleks I eksikliği

Ayşe Nur Coşkun¹, Canan Üstün¹, Özgen Hür¹, Mutluay Arslan¹, Halil İbrahim Aydın², Bülent Ünay¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Kompleks I eksikliği, çocuklarda en sık görülen mitokondriyal solunum zinciri eksikliğidir. NDUFV1 (NADH: ubikinon oksidoredüktaz çekirdek alt birimi V1), kompleks I'e elektron girişini sağlayan ve nükleer DNA tarafından kodlanan bir alt birimdir. NDUFV1 genindeki mutasyonlar Leigh Sendromu, *Leigh-like* Sendrom, progresif ensefalomiyopati, lökoensefalopati, makrosefali ile birlikte giden lökoensefalopati ve geç infantil mitokondriyal hastalığa yol açmaktadır.

Onbeş yaşındaki kız hasta yürüme bozukluğu nedeniyle kliniğimize getirildi. İlk 11 ay psikomotor gelişimi normalken, enfeksiyonunu takiben ani başlangıçlı ekstremitte güçsüzlüğü gelişen hastaya atipik akut dissemine ensefalomiyelit ön tanısı ile steroid ve intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanmıştı. Sekiz yaşında nöbet geçiren hastada, 13 yaşında diyabetik ketoasidoz ve motor fonksiyonlarda bozulma gelişmişti. Hastanın fizik incelemesinde yaygın spastisite, derin tendon reflelerinde artış, iki taraflı ekstensör plantar yanıt mevcuttu. Bağımsız yürümesi olmayan hastada trunkal ataksi de izlendi.

Hastanın plazma alanin ve laktat, idrar laktik asit ve 3-hidroksibutirik asit düzeyleri yüksek saptandı. Beyin omurilik sıvısında laktat normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) serebral beyaz cevherde kistik lezyonlar izlendi. Beyin MR spektroskopide (MRS), anormal olan beyaz cevher alanlarında laktat yüksekliği saptandı. Klinik bulgular ve beyin MRG bulguları ile kompleks I eksikliği düşünülen hastada, NDUFV1 geni dizi analizinde c.1022 C>T (p.A341V) homozigot mutasyonu saptandı. Almakta olduğu insulin glargin, metformin, koenzim Q10, karnitin ve E vitamini tedavilerine kreatin, biotin ve B vitamini kompleksi eklendi.

Nörolojik bozulmayla birlikte serebral beyaz cevherde kistik lezyonlar, NDUFV1 mutasyonuna bağlı kompleks I eksikliği için ipucu olabilir. Hastalığın klinik, görüntüleme ve prognozu oldukça değişken olup genotip-fenotip korelasyonu ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için yeni çalışmalara gerek vardır.



SS – 12

Hareket Bozukluğu İle Başvuran Dihidropterin Redüktaz Eksikliği Olan 2 Kardeş Olgu Sunumu

Duygu Güner Özcan¹, Serap Bilge¹, Deniz Kör², Faruk İncecik¹, Mihriban Özlem Hergüner¹, Neslihan Mungan²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

Hiperfenilalaninlerin %1-3 arası fenilalanin hidroksilaz(PAH) enzim kofaktörü olan tetrahidrobiopterin(BH4) metabolizma bozukluğuna bağlı olur. Fenilalanin yükselirken, dopamin, noradrenalin ve serotonin azalır. BH4 metabolizma bozukluğu, dihidropterin redüktaz(DHPR) , guanozin trifosfat siklohidrolaz enzim eksikliği, Semiapterin redüktaz eksikliği, 6-piruvoyl-tetrahidrobiopterin sentaz eksikliği (PTPS), pterin-4 α -karbinolamin dehidrataz (PCD) enzim eksikliklerine bağlı ortaya çıkan bir nörotransmitter bozukluğudur. Hareket bozukluğu ön planda olan DHPR enzim eksikliği tanısı alan iki kardeş olgu sunuldu.

Doğum öyküsünde özellik olmayan olgu yenidoğan tarama testinde FKU şüphesiyle bakılan kan fenilalanin değerleri normal saptanmış. 4 aylıkken kasılmaları başlayan olgunun antiepileptiklerle kasılmaları durmamış. Anne baba arasında akrabalık vardı. 4 ölen kardeş öyküsü olan olgunun ablasında atipik hareketleri, distonik kasılmaları nedeniyle L-dopa tedavi başlandığı, tedavi sonrası kasılmalarının geçtiği öğrenildi. Fizik muayenesinde hafif gelişme geriliği dışında özellik saptanmadı. Hiperfenilalanemi şüphesiyle bakılan fenilalanin düzeyi 4,4mg/dl tirozin 65mg/dl saptandı. EEG, serebral MRG normal olarak saptandı. Hastada BH4 metabolizma bozukluğu düşünülerek L-dopa(2mg/kg), folinik asit(10mg/gün) tedavisi başlandı. Ablasından ve olgudan gönderilen QDPR geninde c.449A>G(p.Y150C)(p.Tyr150Cys)(homozigot) saptandı.

Global gelişim geriliği, mikrosefali, istemsiz hareketler, normal/anormal beyin MRG ve hafif fenilalanin yüksekliği olan olgularda nörotransmitter bozukluklarından şüphelenilmelidir. Pterin metabolizma bozuklukları içinde en ağır klinik bulgulara sahip olan DHPR enzim eksikliğidir. DHPR aktivitesinin ölçümü ile tanı kesinleştirilir. Beyin görüntüleme beyaz cevher değişiklikleri, bazal ganglion kalsifikasyonu görülebileceği gibi MRG normal saptanabilir. Tedavide BH4 takviyesi, fenilalanin kısıtlı diyet ve nörotransmitter prekürsörleri ile monoamin oksidaz inhibitörleri kullanmak gerekir. İstemsiz hareketleri olan fenilalanin yüksekliği olan hastalarda fenilalanin yüksekliğinin nedeni PAH proteininin yetersiz üretilmesi değil, PAH'ın kofaktörü olan BH4'ün sentez veya rejenerasyonunda bozukluk olmasıdır.



Distonik Süt Çocuğu: Glutarik Asidüri Tip 1

Asburce OLGAÇ¹, Ayşegül DANIŞ²

¹SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü, Ankara.

²SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Ankara.

Glutarik asidüri tip 1; lizin, hidrosilizin ve triptofan metabolizmasında yer alan glutarilkoenzim-A-dehidrogenaz enzim aktivitesinin eksikliğe bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif geçişli nadir bir metabolik hastalıktır. Genellikle süt çocukluğu döneminde, ateşli bir enfeksiyonla eş zamanlı gelişen akut bilinç bozukluğu ve sonrasında kazanılmış motor becerilerin kaybı, spastik quadripleji, distoni, koreatetoz gibi hareket bozuklukları veya mental gerileme şeklinde kendini gösterir. Nadiren, yavaş ilerleyen motor fonksiyon bozukluğu, izole makrosefali veya travmatik olmayan subdural hematomlar şeklinde de klinik bulgular ile ortaya çıkabilir.

Bu yazıda ilk olarak 6 aylıkken boynunu eğri tutma şikayetiyle hastaneye başvuran kısa süre içerisinde ilerleyen hareket bozukluğu nedeniyle sağ kolunda distonik postür gelişen ve yapılan metabolik incelemeler sonucunda Glutarik Asidüri Tip 1 tanısı konulan, gönderilen genetik tetkiklerinde GCDH geninde homozigot missense mutasyon tespit edilen olgu sunulmuştur.

Tandem-kütle spektrometre ve idrar organik asit tetkiklerinde glutaril karnitin, glutarik ve 3-hidroksi glutarik asit atılımlarında artış, kranial manyetik rezonans görüntülemelerinde belirgin frontotemporal atrofi ve bazal ganglion tutulumu görülen glutarik asidüri tip 1 olguları serebral palsiyarıcı tanısında düşünülmesi gerektiği için vurgulanmak istenmiştir.



SS – 14

Ataksi, dizartri, distoni, vertikal bakış paralizisi: Nieman Pick Tip C hastalığı

Gülen Gül Mert¹, Duygu Güner Özcanyüz¹, Özlem Hergüner¹, Faruk İncecik¹, Şakir Altunbaşak¹, Derya Bulut², Deniz Kor², Neslihan Önenli Mungan²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Nieman Pick Tip C hastalığı (NPC) otozomal resesif geçişli nöroviseral tutulum gösteren lipid depo hastalığıdır. Hastaların %95'inde NPC1 geninde (18q11), %5'inde ise NPC2 geninde (14q24.3) mutasyon gösterilmiştir. Kolesterolün intraselüler transportundaki bozukluk nedeniyle esterifiye olmamış kolesterol ve glikolipidlerin lizozomlarda birikmesi ile karakterizedir. Perinatal dönemden erişkin yaşa kadar değişik dönemlerde farklı klinik bulgular ortaya çıkabilir. Erişkin başlangıç nadir olmakla birlikte bilişsel ve serebellar fonksiyonlarda bozukluk, distoni, vertikal bakış paralizisi, psikiyatrik bozukluklar ve daha az sıklıkta epilepsi görüldüğü bildirilmiştir.

Biri 16 yaşında, diğeri 19 yaşında iki kız kardeş, tamamen sağlıklı iken 3 yıl önce farkedilen konuşma bozukluğu, dengesiz yürüme ve okul başarısında düşme şikayetleriyle çocuk psikiyatri polikliniğine başvurmuş ve dikkat eksikliği tanısıyla takibe alınmıştı. Ancak muayenelerinde dizartrisi, vertikal bakış paralizisi, ataksik yürüyüş ve distonisi farkedilince bölümümüze yönlendirilmişlerdi. Serebellar testleri beceriksizdi. Dalak 2 cm palpable idi, hepatomegali yoktu. Spastik distonik yürüyüşleri olan hastalar destekle merdiven çıkabiliyordu. Son 1 yıldır idrar-gayta inkontinansları mevcuttu. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Serebral Manyetik Rezonans Görüntüleme'de serebellar atrofi mevcuttu. Yapılan genetik incelemede NPC1 geninde p.Tyr628Cys (c.1883A>G) ve p.Gly784Arg (c.2350G>C) heterozigot mutasyon saptandı. Miglustat ve baklofen tedavisi başlandı.

Sonuç olarak; ataksi, distoni, vertikal bakış paralizisi, bilişsel fonksiyonlarda gerileme, atipik psikiyatrik semptomları olan hastalarda NPC hastalığını mutlaka düşünmeliyiz.



Nadir Görülen Çoklu Sistem Tutulumu Gösteren Nörometabolik hastalık: “Siddiçi Sendromu”

Halil Tuna Akar¹, Kismet Çıki¹, Ayça Burcu Kahraman¹, İzzet Erdal¹, Can Koşukcu², Damla Aygün³, Didem Yücel Yılmaz³, Rıza Köksal Özgül³, Göknur Haliloğlu⁴, Dilek Yalınzoğlu⁴, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik ABD, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Çocuk Metabolizma Ünitesi, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

Kalıtsal distoni sendromları klinik ve genetik olarak heterojen hastalık gruplarındandır. Şimdiye kadar farklı distoni formlarıyla ilişkili 200'den fazla gen rapor edilmiştir. Sağlıklı-distoni sendromları kompleks distoni grupları içinde yer alan ve oldukça heterojen bir gruptur. Bu bildiride FITM2 mutasyonunun neden olduğu sağlıklı distoni sendromlarından çok nadir görülen bir hastalık olan “Siddiçi Sendrom”lu bir olgu sunulacaktır.

16 yaşındaki erkek hasta, dengesizlik, cilt kuruluğu ve iki taraflı işitme kaybı ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden 1 yaşında desteksiz yürümeye başladığı, 4 yaşına kadar sağlıklı olduğu, 4 yaşında iken ismine cevap vermediğinin fark edildiği ve 5 yaşında iken sık düşme ataklarının gözlemlendiği öğrenildi. Bunların haricinde 6 yaşında iken cilt kuruluğu ve iktiyozis ile uyumlu döküntüleri olduğu öğrenildi. Bu şikâyetlerle 6 yaşında değerlendirilen hastanın, FM’inde iktiyozis, ataksik yürüyüş, skolyoz, pes kavus deformitesi, sensörinöral işitme kaybı, romberg testi (+), patlayıcı tarzda konuşma tespit edilmiş ve karnitin-açilkarnitin profili ve idrar organik asit analizleri normal bulunmuş. Somatosensori uyarılmış potansiyel tetkikinde iki taraflı lemniskal blok saptanmış. Beyin MRG, EEG ve EMG tetkikleri ile EKG, EKO incelemeleri normal bulunmuş. WISC-R testinde orta düzey zihinsel yetersizlik tespit edilen hastanın kromozom ve FRDA gen analizleri normal bulunmuş. Hastanın 16 yaşında merkezimizde yapılan değerlendirilmesinde, iktiyozis mevcut, desteksiz yürüyemiyor, sık düşmeleri oluyor, koşamıyor zıplayamıyor ve merdiven çıkıp, inemiyordu. Dismetri ve disdiaodokinezi, Romberg (+), geniş tabanlı ve yavaş yürüme paterni saptandı. Renkleri bilen, 3 kelimeli cümle kuran hastanın 10 yıldır işitme kaybı nedeniyle cihaz kullandığı ve özel eğitim aldığı öğrenildi. Anne ve babası akraba olmayan hastanın benzer şikâyetleri olan 7 yaşında bir kız kardeşinin de olduğu öğrenildi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularla tanı konulamayan hastaya tüm ekzom dizi analizi yapıldı. FITM2 geninde novel, homozigot p.Met1? (c.1A>G) (start kodon



kayı) mutasyon saptanan hastada Sanger metodu ile dağılım analizinde mutasyonu teyit edildi. Siddiqi sendromu distoni, sensörinöral işitme kaybı, global gelişme geriliği ve iktiozis ile karakterize olup, 2017 yılında FITM2 gendeki mutasyonların Siddiki sendromuna neden olduğu bildirilmiştir. Literatürde şimdiye kadar toplam 7 vaka bildirilmiştir.



Spinocerebellar Ataksi Tip 23 -Yeni Bir Mutasyon: Olgu Sunumu

Ayça Burcu Kahraman¹, Halil Tuna Akar¹, İzzet Erdal¹, Kismet Çıki¹, Hatice Bektaş¹, Damla Aygün³, Didem Yücel Yılmaz³, Rıza Köksal Özgül³, Göknur Haliloğlu², Dilek Yalınzoğlu², Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Çocuk Metabolizma Ünitesi, Ankara, Türkiye

Spinocerebellar ataksiler, geç başlangıçlı progresif seyir gösteren, klinik olarak heterojen bir gruptur. Şimdiye kadar otozomal resesif formlarının otuza yakın tipi tanımlanmıştır. Fenotip ve genotip olarak oldukça heterojen olan otozomal resesif spinocerebellar ataksiler için halen net bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Birçok nörolojik ve metabolik hastalık serebellar fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkabilir. Yeni nesil dizileme teknikleri ile tanılabilir gelişmeler hız kazanmıştır ve seyrek görülen bu hastalıkların raporlanmasında artış olmuştur. Spinocerebellar ataksi tip 23 (SCAR23), TDP2 genindeki mutasyonun neden olduğu yeni tarif edilen bir hastalık olup şimdiye kadar az sayıda vaka rapor edilmiştir.

Hipoksik doğum öyküsü olan 18 yaşındaki erkek hastanın öyküsünden 4.5 aylıktan jeneralize tonik klonik tarzda nöbetlerinin başlaması üzerine ve antiepileptik tedavini başladığı, 4.5 yaşında antiepileptik tedavisinin kesildiği, hastanın 3 yaşında yürümeye başladığı, konuşmada gecikmesi olan ve cümle kuramayan hastanın otizm ön tanısı ile özel eğitimle desteklendiği, 13 yaşında jeneralize tonik klonik tarzda nöbetleri tekrar başlayan hastaya çoklu kez antiepileptik ilaç değişikliklerinin yapıldığı öğrenildi. Dirençli epilepsisi olması üzerine 17 yaşında hastanemize başvuran hastanın FM'de geniş tabanlı yürüyüş, sol hemiparezi, mikrosefali, disdiadokinezi bulguları olup beyin MRG' sinde sol parietal kortikal displazi, serebellar atrofi ve mikrosefali bulguları tespit edildi. İdrar/ kan kromatografisi, Tandem MS, İdrar organik asit profili, CDG transferrin izoform elektroferez incelemeleri normal saptanan hastanın tüm ekzom dizi analizinde TDP2 geninde c.1001 T>A; p.Leu334Ter homozigot mutasyon tespit edildi. SCAR tip 23 oldukça nadir bir spinocerebellar ataksi formu olup bugüne kadar beş hasta rapor edilmiştir. SCAR tip23 serebellar ataksi, zeka geriliği, dirençli epilepsi, gelişme geriliği, hipersomni, serebellar atrofi bulguları ile karakterizedir. Dirençli epilepsi, zeka geriliği, otizm, mikrosefali, serebellar atrofi bulguları olan hastamızdaki mutasyon daha önce tanımlanmamış novel mutasyon olup, Sanger metodu ile dağılım analizi yapılmış ve insliko analizler ile tanı teyit edilmiştir.



Sekonder distonilere yaklaşım: PKAN (pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon) tanısı ve takibi

Esra Serdaroğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

Sekonder distoniler, hareketle ilişkili merkezlerde oluşan çeşitli lezyonlara bağlı distonilerdir. Beyinde demir birikimiyle seyreden hastalıklar nadir, fakat önemli ve ilerleyici sekonder distoni nedenleridir. Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon (PKAN), globus pallidusta demir birikimi sonucu, genellikle erken çocukluk döneminde yürüme bozukluğu şikayetiyle başlayan bir hastalıktır. PKAN tanılı bir hastanın tanı ve tedavi süreci vesilesiyle uluslararası doğal izlem ve ilaç çalışmaları sunulacaktır.

On dört yaşında erkek hasta, 18 aylıkken yürümeye başlamasından beri olan sık düşme şikayetiyle iki yaşında araştırılmaya başlanmış. O dönem yaşadığı İtalya'da yapılan nörolojik muayenesinde, telaffuzda zorlanma, aşıl kısalığı, canlı refleksler, alt ekstremitelerde distoni ve spastisite saptanmış, kreatin kinaz, elektroensefalografi ve elektromiyografi tetkikleri normalmiş. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral globus palliduslarda T2/FLAIR hiperintensitesi (kaplan gözü görünümü) görülmüş. Genetik incelemede PANK2 geninde homozigot mutasyon (G1561A) gösterilerek, dört yaşında PKAN tanısı konulmuş. Spastisite ve distoniye yönelik çeşitli medikal tedaviler almış. Derin beyin stimülasyonu (DBS) için uygun görülmemiş. Hasta Tokat'ta takibe alınarak medikal tedavisi düzenlendi. Hastalığın progresyonu sonucunda, maksimum motor kapasitesi ekstremitelerin yerçekimine karşı hafif hareketleriydi. Enfeksiyon döneminde bir kez yatış gerektiren status distonikus gelişti, tedavi sonrası bazal muayenesine döndü.

Beyinde demir birikimi ile giden hastalıklardan biri olan PKAN'da, özellikle distoni şeklinde hareket bozukluğu, konuşma ve yutma bozukluğu, ilerleyici bilişsel / psikiyatrik problemler görülür. Fizyoterapi, medikal tedavi, fokal botulinum toksin enjeksiyonları uygulanır. Stres durumlarında status distonikus tablosu sıktır, hızlı ve uygun müdahale edilmelidir. Hastalığın erken dönemlerinde DBS, yaşam kalitesinde kısmi fayda sağlar, fakat ilerlemeyi engelleyemez. Son çalışmalarda koenzim A yolağı üzerinde etki eden ilaçların fare modellerinde tedavi etkinliği gösterilmiştir.



Ataksi ve konjenital laktik asidoz birlikteliği: Yeni bir *GLRX5* gen defekti olgusu

Melis Köse^{1,4}, Aycan Ünalp², Ünsal Yılmaz², Ogün Adebali³, Tahir Atik⁴, Ferda Özkinay⁴

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir

³Sabancı Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji, Genetik ve Biyomühendislik Programı, İstanbul

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

GLRX5, glutaredoxin (GRX) ailesinden thiol redüktaz aktivitesinde bir proteindir. GLRX5 genindeki biallelik varyantlar variant non-ketotik hiperglisinemi (NKH) kliniği ile sonuçlanır. Günümüze kadar sadece 7 olgu tanımlanmıştır.

Anne baba arasında akrabalık olmayan ve nöromotor gelişimi normal tariflenen 3 yaşında kız hasta, son 2 ay içinde başlayan geniş tabanlı-dengesiz yürüme, sık düşme, ellerde stereotipik hareket bozukluğu ile başvurdu. Beyin görüntülemesinde kavtizan lökoensefalopati tablosu tespit edilen hastanın plazma laktat değerleri 40-50 mg/dl olarak saptandı. Plazma ve beyin omurilik sıvısı glisin düzeyleri hafif yüksek olan hastanın izleminde dirençli epilepsi, hızlı nörodejenerasyon ve ağır laktik asidoz (plazma laktat >200 mg/dl) gelişti. LIAS ve BOLA3 gen analizlerinde mutasyon saptanmadı. İlk yapılan tüm eksom sekanslama analizinde (TES) patojenik varyant saptanmayan hasta laktik asidoz tablosu sonrası kaybedildi. 2 yıl sonra TES analizinin yeniden varyant analizi sonrası GLRX5 geninde c.289C>T (p.Arg97*)/ c.347G>A (p.Gly116Asp) bileşik heterozigot varyantları saptandı. Söz konusu varyantlar ACMG'e göre önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmakla birlikte prediksyon skorlama sistemleri patojenik olarak belirtmektedir. Anne ve babada segregasyon analizi sonrasında annede c.289 C>T, babada c.347G>A varyantları heterozigot olarak saptanmıştır. Bilindiği kadarıyla olgumuz laktik asidoz, hareket bozukluğu ve nörodejenerasyon kliniği ile prezente olan ilk GLRX5 gen defekti olgusudur. Laktik asidozun ve nörodejenerasyonun açıklanabilmesi için fibroblastta piruvat dehidrogenaz ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon enzim aktivite çalışması planlandı. Ancak kaybedilen hastanın biyolojik örneklemeleri ölçümler için yeterli olmadı. Laktik asidoz ve GLRX5 geni bağlantısına yönelik BOLA3, LIAS ve PDHA1 genlerine yönelik filogenomik çalışma yapıldı.



GLRX5 gen defektinin varyant NKH tablosuna neden olduğu bilinmektedir. Günümüze kadar çok az sayıda GLRX5 gen defekti olgusu bildirilmiştir ve hastamız; hareket bozukluğu, nörodejenerasyon ve laktik asidoz kliniğinin görüldüğü literatürdeki ilk vakadır.



NUP62 Gen Mutasyonuna Bağlı İnfantil Bilateral Striatal Nekroz

Damla Aygün¹, Dilek Yalınzoğlu⁴, Göknur Haliloğlu⁴, Halil Tuna Akar¹, Kısmet Çıkrı¹, Didem Yücel Yılmaz^{1,2}, Can Koşukcu³, R. Köksal Özgül^{1,2}, Ali Dursun¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatrik Temel Bilimler AD - Metabolizma Bilim Dalı, ²Çocuk Sağlığı Enstitüsü, ³Biyoinformatik Anabilim Dalı, ⁴Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

Bu çalışmada, aralarında akraba evliliği bulunan ve klinik bulguları arasında; ağır global gelişim geriliği, aksiyal hipotoni, strabismus, jeneralize distoni, bulber tutulum ve otistik bulgular olan iki hasta kardeşle hastalıktan sorumlu gen mutasyonunun saptanması amacıyla tüm ekzom dizi analizi (WES) gerçekleştirilmiştir. Kranial MR görüntüsünde kaudat nükleus ve putamende hiperintens değişiklikler gözlenen hastaların laboratuvar bulgularında karnitin/açilkarnitin profili, idrar organik asit analizi, EEG bulguları ve kas biyopsisi normal olarak değerlendirilen hastada nörometabolik hastalık düşünülmüştür.

Çalışma kapsamında probanda ait DNA örneğinden tüm ekzom dizi analizi yapılmış ve analiz sonucunda saptanan varyantlar otozomal resesif kalıtım modeline göre filtrelenmiştir. Hasta bireyde saptanan varyantların filtrelenmesinde uluslararası veritabanlarında görülme sıklığı (MAF), literatürde tanımlanmış olan kalıtsal hastalıklar ile bağlantısının varlığı ve protein düzeyinde patojenik etkisi temel kriterlerler olarak kullanılmıştır. Ekzom analiz sonuçları hastanın klinik ve biyokimyasal bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde NUP62 geninde homozigot olarak bulunan c.1172A>C; p.Gln391Pro nükleotid değişikliği hastalıktan sorumlu patojenik varyasyon olarak değerlendirilmiştir. NUP62 (nükleoporin 62) gen mutasyonları literatürde otozomal resesif “infantil striatonginigril dejenerasyon (MIM: 271930)” hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. NUP62 geninden kodlanan p62 proteini, makromoleküllerin nükleositoloplazmik transportuna aracılık eden nükleer kılıfa gömülü nükleer por kompleksinin önemli bir üyesidir. Bu protein aynı zamanda sentrozom segregasyonunu düzenleyerek mitotik hücre döngüsü devamlılığında, sentriol oluşumunda ve iğ iplikciklerinin oryantasyonunda rol oynamaktadır. p62 ile ilişkili mutasyonların hücre tipine özgü role sahip olduğu ve insanlarda bazal ganglia dejenerasyonunda önemli rolü olduğu öne sürülmüştür. İnfantil bilateral striatal nekroz, beyinde kaudat çekirdeği, putamen ve bazen de globus pallidusun simetrik dejenerasyonu ile tanımlanan nörolojik bir hastalıktır. Benzer klinik bulgular ile değerlendirilen hasta iki kardeş için tüm ekzom analizi sonucunda NUP62 geninde bildirilen c.1172A>C;



p.Gln391Pro mutasyonu daha önce infantil bilateral striatal nekrozlu İsrail’li vakalardan sonra Türk hastalarda bildirilen ilk mutasyon olma özelliğindedir.

*Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TSA-2017-11707).



Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Antioksidan Yanıt ve Otofaji İlişkisi

Neşe Vardar Acar¹, Ali Dursun¹, İncilay Lay², R. Köksal Özgül¹

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi & Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı, Sıhhiye, Ankara¹

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara¹

Hücrel redoks homeostazının ana düzenleyicisi olan Nrf2 (nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2), antioksidan savunmasında yer alan proteinlerin ekspresyonunun indüklenmesinde kilit rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Redoks regülasyonunun yanı sıra; protein homeostazı, ubikuitin sistemi, otofaji, DNA onarımı, karbonhidrat ve lipit metabolizması, NADPH üretimi ve mitokondriyal fonksiyon dahil, çok sayıda hücrel süreçte yer alan 250'den fazla genin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Nrf2'nin hücre içerisindeki regülasyonu kanonik ve nonkanonik yol ile gerçekleşmektedir. Çok domainli ve çok fonksiyonlu bir protein olan p62/SQSTM1, Nrf2 regülasyonunun nonkanonik mekanizmalarındandır; otofaji yolağı ve Nrf2 aktivasyonu ile hücreleri stresten korur. Yüksek oksidatif stres seviyelerinin varlığı ise, sekonder mitokondriyal disfonksiyona ve hücrel bileşenlerdeki oksidatif hasara neden olarak hücre ölüm yollarının aktivasyonuna neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, kalıtsal metabolik hastalıklarda (KMH'larda) oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Yapılan çalışmada KMH'lar ile Nrf2/Keap1/p62 yolağı aracılığıyla oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji ilişkisi, toplam 6 sağlıklı birey ve 45 hastada (metilmalonik asidemi (MMA)-8, propiyonik asidemi (PA)-6, izovalerik asidemi (İVA)-7, mitokondriyal hastalıklar(MİT)-13, mukopolisakkaridoz IV (MPS IV)-11) incelenmiştir. TAS (Total Antioksidan Seviye)/TOS (Total Oksidan Seviye) analizleri; hücre içi ATP, ROS ve mitokondri membran potansiyelinin (MMP) ölçümü ve hücre görüntülemesi; gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ve Western Blot analizleri olmak üzere periferik kan kullanılarak 6 farklı deney planının oluşturulmasıyla KMH'lar ile oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji ilişkisi araştırılmıştır.

TAS/TOS analizleri sonucunda sağlıklı gruba kıyasla KMH grupları arasında farklılık saptanmıştır. Hücre içi ATP ve ROS ölçüm analizleri sağlıklı grup ile KMH'lar arasında farklılık olduğunu göstermekle birlikte, MMP ölçüm analizi sonuçları arasında da farklılık olduğu saptanmıştır. Hücre görüntüleme deneyleri, KMH gruplarında yer alan her bir hasta bireyin



ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Oksidatif stres, antioksidan enzimler ve otofaji ilişkili genlerin (Nrf2, Keap1, p62, HMOX1, NQO1, SOD1, mTOR, Beclin-1 ve LC3B) ve proteinlerin (Keap1, p62, Beclin-1 ve LC3B) analizleri, otofaji ve stres yollarında sağlıklı grup ile KMH grupları arasında önemli farklılıklar bulunduğunu göstermektedir.

MMA ve İVA gruplarında yapılan hücre ve ekspresyon analizleri oksidatif stres yönünde artış olduğunu göstermektedir. PA, kısmi olarak MPS IV ve MİT gruplarında ise kararlı ROS seviyesinden daha düşük değerler hücre ve ekspresyon analizleriyle gösterilmiştir. Nrf2/Keap1 yolağının aktivasyonu/inhibisyonu, hücrelerin artan ya da azalan stres cevabı ilişkilidir. Hücre içi ATP düzeyleri, stres durumuna uyumlu artış ve azalışlar göstermektedir. KMH gruplarında MMP seviyelerinde anlamlı olduğu düşünülen artış ve azalışlarla karşılaşılması sebebiyle, şiddetli mitokondriyal disfonksiyonun izlenmediği sonucuna varılmıştır. Otofaji yolağının, tüm KMH gruplarında anlamlı olarak yüksekliği gösterilmekle birlikte, MİT ve MPS gruplarındaki p62 artışı bozulan otofajik yolağın varlığını düşündürmektedir. İlaveten mTOR geni ekspresyon seviyelerinde saptanamayan anlamlı yükseklik veya düşüklük, otofaji yolağının mTOR bağımsız yolak ile aktivasyonunu düşündürmektedir. Bu çalışmada gerçekleştirdiğimiz mRNA ve protein ekspresyon analizleri, otofaji ve oksidatif stres ilişkili genlerin transkripsiyonel ve translasyonel düzenlenmesi ile mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri arasında değişiklik görülebileceğini doğrular niteliktedir. Elde edilen veriler, KMH'ların Nrf2/Keap1/p62 yolağı aracılığıyla hücrel stres ve otofaji yolağı ile ilişkili olduğunu, hücrel seviyede mitokondriyal disfonksiyonun önemli ölçüde gerçekleşmediğini göstermektedir.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.(Proje No: THD-2019-17639)



Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu: İki olgu sunumu

Ceren Günbey¹, Miraç Yıldırım², Dilek Yalınzoğlu¹

¹Pediyatrik Nöroloji Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

²Pediyatrik Nöroloji Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Uyku sırasında tekrarlayıcı, stereotipik ve ritmik motor hareketler, uyku ile ilişkili ritmik hareket bozuklukları başlığı altında incelenir. Tipik olarak çocukluk çağında ve erkek cinsiyette sık görülür. En sık vücut sallama, vücut yuvarlama, baş vurma, baş yuvarlama ve bacak vurma şeklinde olur.

Olgu 1- Dört yaşında erkek hasta, son bir yıldır, gündüz ve gece uykusunda tekrarlayan, burun kanamasına da yol açan baş vurma hareketi nedeni ile hastanemize başvurdu. Fizik ve nörolojik muayenesi normaldi. Rutin elektroensefalografisi (EEG) ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri yaşı için normal sınırlardaydı. Video-EEG çekiminde, gecede 3-4 kez tekrarlayan ve 5-10 dakika süren baş vurma atakları kaydedildi, bu ataklar için klonazepam başlandı. Tedavinin ilk üç ayında fayda gördü, izleminde ataklar aynı şiddette devam etti.

Olgu 2- Altı yaşında erkek hasta, ateşli viral üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında uykudan uyanma, boş bakma atakları olması nedeni ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde neonatal nöbet öyküsü vardı, antiepileptik ilaçları 13 aylıkken kesilmişti. Fizik muayenesi ve nörolojik muayenesi normaldi. Daha önce baş ağrısına yönelik yapılan rutin EEG'sinde sol parietal keskin tranziyentler, MRG'sinde sol temporoparietal kortikal sekel lezyon saptanan hastanın video-EEG çekiminde gece uykusunda tekrarlayan ritmik sallanma atakları yakalandı. Yaralanma öyküsü olmadığı için ilaç başlanmadı.

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu, çocukluk çağının selim seyirli uyku bozukluklarından biridir; ancak ailenin hayat kalitesini olumsuz etkiler; yaralanma ile sonuçlanabilir. Bu ritmik hareketler, ekstrapramidal sistemin etkilenmesine bağlı hareket bozukluklarından farklı bir patofizyoloji ile ortaya çıkar ve sadece uykuda görülür. Ayırıcı tanıda hareket bozuklukları ve noktural epileptik nöbetler akılda tutulmalıdır.



Nöronal Seroid Lipofuksinozis Olgusunda Enzim Tedavisi

Ömür Babayiğit¹, Pınar yavuz Taze¹, Vildan Göknur Haliloğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD

Nöronal seroid lipofuksinozis (NCL) heterogen nörodejeneratif lizozomal depo hastalığıdır. NCL Tip 2, en sık görülen formu, tripetidil tripeptidaz 1 enzim aktivitesinde düşüklük ile sonuçlanır.

Olgumuza 2,5 yaşında ateşin eşlik etmediği dişlerde kitleme, tüm vücutta kasılma şeklinde nöbet nedeniyle antiepileptik tedavi başlanmış, ilerleyen dönemde dil gelişiminde duraklama, yürürken dengesizlik farkedilmiş. Öz ve soygeçmişinde aynı köyden anne ve babadan zamanında sorunsuz doğan hastanın motor gelişimi 2,5 yaşına kadar normal iken dil gelişiminde cümle kurmasının akranlarına göre geç olduğu farkedilmiş. Nöbetler sonrasında dengesiz, geniş tabanlı yürüme ve sık düşmeleri başlamış. Hastanın yapılan göz muayenesinde optik disklerin bilateral soluk ve foveanın atrofik olduğu görülmüş. Kranial manyetik rezonans görüntüleme’de serebral ve serebellar atrofi saptanmış. Yapılan tüm ekzom analizinde TPPI geninde frameshift mutasyon saptanarak NCL2 tanısı konmuş. NCL tanısı ile izlenen hastaya Eylül 2019’da Omayo intraventricüler(İV) rezervuar takılması sonrası intraventricüler cerliponase alfa tedavisi on beş günde bir olacak şekilde verilmeye başlandı. Hasta şu ana kadar sekiz doz enzim tedavi almış olup takibinde ilaç ilişkili yan etki görülmemiştir.

NCL çocukları ve genç erişkinleri etkileyen; progresif demans, epilepsi, retinopati, motor bozukluklar ve erken ölümle karakterize heterogen nörodegeneratif lizozomal depo hastalığıdır. NCL Tip 2, en sık görülen formudur; TPP1/CLN2 genindeki mutasyonlar lizozomal ekzopeptidaz tripetidil tripeptidaz 1 (TPP1) enzim aktivitesinde düşüklük ile sonuçlanır. 2-4 yaş arasında yeni başlayan nöbetler ve/veya ataksi tipik olarak erken dil gelişim geriliği ile gelen çocuklarda kazanılmış gelişimsel basamakların kaybı ile birlikte progresyon hızlıdır. Tüm NCL grubunda faydası kanıtlanmış tek tedavi Cerliponase alfa tedavisidir.



Glutarik Asidüri Tip 1: Erken bebeklik dönemi distoni nedeni

Seher Sarı¹, Ömür Babayigit¹, Ceren Günbey¹, Kader Karlı Oğuz², Meral Topçu¹, Banu Anlar¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Çocukluk çağında nöbet ile karışan hareket bozukluklarına yol açan metabolik hastalıklar bilinmektedir. Glutarik asidüri tip 1 erken bebeklik döneminde glutaril CoA eksikliği ile giden bir organik asidemidir. Enzim eksikliği sonucunda lizin, hidroksilizin ve triptofanın katabolizmasında sorun olması sonucu bu aminoasitler ve ara metabolitlerinin dokularda özellikle beyinde hareket alanından sorumlu basal ganglionlarda birikimi sonucu hastalar enfeksiyonun tetiklediği akut metabolik kriz ile karakterize ensefalopati, nöbet, hipotoni, distoni, kore vb. hareket bozukluğu ile başvurabilirler. Geç başlangıçlı grupta ise polinöropati, inkontinans, baş ağrısı, erken başlangıçlı demans ya da tremor gibi nonspesifik nörolojik bulgular ile gelebilirler.

Klinik, elektroensefalografisi (EEG), radyolojik ve laboratuvar bulguları değerlendirilen hasta Glutarik asidüri tip 1 tanısı almıştır. GCDH genine yönelik genetik çalışma devam etmektedir. Antenatal ultrasonlarında baş çevresinde büyüklük öyküsü olan 2. Derece kuzen anne-babadan doğan, baş kontrolü tam olmayan 4 aylık kız hasta ateşli enfeksiyon sonrasında başlayan uykuya meyil, fokal-klonik nöbet ve tüm vücutta distonik kasılma ile başvurdu. Fizik muayenesinde makrosefali, hipotonik ve obje, ışık takibi kısıtlı olarak saptandı. Hastanın yapılan EEG'sinde düşük amplitüdü yavaş zemin ritmi, beyin magnetik rezonans görüntülemesinde bilateral frontotemporal hacim kaybı operkülizasyonun gelişmemesine bağlı bilateral silviyan sulkuslarda genişleme, bazal ganglionlarda simetrik diffüzyon kısıtlaması ve sağ subdural koleksiyon, idrar organik asitlerinde glutarik asid atılımında artış ve tandemde serbest karnitinde düşüklük saptandı. Lizin ve triptofandan kısıtlı diet, karnitin, riboflavin ve antiepileptik tedavisi düzenlendi, distonilerine yönelik başlanan klonezapam ile semptomlarında gerileme görüldü.

Erken çocukluk döneminde gelişim basamaklarında gerilik, makrosefali, epilepsi ve distoni ile gelen hastalarda ayırıcı tanın iyi yapılması tedavi edilebilir metabolik hastalıklara bağlı sekellerin önüne geçebilmektedir.



CLP1 Gen Mutasyonunun Neden Olduğu Nadir Bir Pontoserebellar Hipoplazi Tip 10 Vakası

İzzet Erdal¹, Ayça Burcu Kahraman¹, Kısmet Çıki¹, Halil Tuna Akar¹, Can Koşukcu³, Damla Aygün², Didem Yücel Yılmaz², Rıza Köksal Özgül², Gökür Haliloğlu⁴, Dilek Yalınzoğlu⁴, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Metabolizma Ünitesi, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik ABD, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD, Ankara, Türkiye

Pontoserebellar hipoplazi tip 10 (PCH10) (OMIM# 615803), ağız psikomotor gelişim geriliği, ilerleyici mikrosefali, ilerleyici spastisite, nöbet, hafif serebellum, pons, korpus kallozum ve kortikal atrofi ile gecikmiş miyelinizasyonla karakterize, nadir görülen genetik bir pontoserebellar hipoplazisi alt tipidir.1 Hastalarda dismorfik yüz görünümüleri (kaş çizgisinde yükseklik, belirgin gözler, uzun palpebral fissür ve kirpikler, geniş burun kökü, ala nasi hipoplazisi) ve aksonal sensörimotor nöropati bulguları da olabilmektedir.2 Bu bildiri de CLP1 mutasyonunun neden olduğu bir PCH10 olgusu sunulacaktır.

4 aylıkken üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile aile hekimine başvurusunda başını tutamadığı fark edilen hastanın, obje takibi olmadığı, sese dönmediği, agulamasının olmadığı saptanmış. İdrar ve kan aminoasitleri (İKAA), kan karnitin/açilkarnitin profili, idrar organik asit profili, kanda bakılan çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), pristanik asit ve fitanik asit düzeyleri ile transferrin elektroforezi incelemeleri normal bulunmuş. Beş aylıkken yapılan EEG incelemesinde epileptik aktivite saptanmamış ve beyin MRG incelemesi normal bulunmuş. 9 aylıkken irkilme benzeri titreme hareketleri fark edilen hastanın irkilmeleri özellikle uykudan uyanınca ve yüksek ses ile tetikleniyormuş. 13 aylıkken polikliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde mikrosefali, başını tutamadığı, oturamadığı, ışık ve obje takibinin olmadığı, sese dönmediği, aksiyel hipotonisitesinin ve alt ekstremitelerde spastisitesinin olduğu görüldü. 15 aylıkken tüm vücutta kasılma ve gözleri bir noktaya dikme şeklinde, yaklaşık 5 dakika süren nöbeti olması üzerine levetirasetam başlanan hastanın 23 aylıkken yapılan görsel uyandırılmış potansiyel (VEP) testinde iki taraflı uzamış VEP latansları saptandı, beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyel (BAEP) testinde ise cevap elde edilemedi. Yutma testinde yutma disfonksiyonu saptanan hastanın klinik değerlendirmeler ve tetkik sonuçları ile mevcut klinik tablonun açıklanamaması üzerine yapılan tüm ekzom dizi analizinde CLP1 geninde homozigot (c.419G>A, Arg140His) mutasyonu tespit edildi.



CLP1 genin kodladığı multifonksiyonel kinaz proteini tRNA, mRNA, and siRNA olgunlaşmasında rol alan “tRNA splicing endonuclease complex” ve “pre-mRNA cleavage complex II” in yapısında yer alır.³ CLP1 genindeki mutasyonlar pontoserebellar hipoplazi tip 10’ neden olduğu 2014 yılında yayımlanmıştır. Literatürde şimdiye kadar çok az sayıda PCH10 vakası tanımlanmıştır. Hipotoni ve spastisite bu hastalığın belirgin özelliklerinden olmasına karşın bu bulguların hastalığa spesifik olmaması nedeniyle PCH10 tanısının konulması zordur. Bu nedenle hipotoni ve spastisite gibi spesifik olmayan bulgular ile başvuran ve tanı konulamayan hastalarda tüm ekzom dizi analizi tanısal açıdan oldukça faydalıdır.



Hareket Bozukluğu ile Seyreden Metabolik Hastalıklarda Tedavinin Yararı: Vaka Sunumu

Berrak Bilginer Gürbüz

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), amino asitlerin, karbonhidratların ve yağ asitlerinin metabolizmasında yer alan enzim defektlerinden veya mitokondriyal/lizozomal fonksiyon bozukluklarından köken alır. Klinikte gelişimde duraklama/gerilemeye ek olarak, hipotoni, piramidal bulgular, nöbetler ve hareket bozuklukları sıklıkla görülür. Tedavi edilebilir KMH'nin erken tanısı hastalıkların progresyonunu ve geri dönüşsüz olabilen merkezi sinir sistemi hasarını önleyebilir, hatta bazı vakalarda nörolojik disfonksiyonu iyileştirebilir. Burada polikliniğimize başvurudan sekiz ay öncesine kadar gelişim basamakları yaşitlarıyla uyumlu olan, nöbet sonrasında yürümesi dengesizleşen, konuşması bozulan ve klinik olarak homosistinüri tanısı olarak diyet-betain-hidroksikobalamin-folik asit-ridoksin tedavileri ile dramatik iyileşme gösteren bir hastadan bahsedilecektir.

Yedi yaş dört aylık kız hasta, nöbet geçirme sonrasında bağımsız yürüyememe ve konuşmanın bozulması şikayeti ile yönlendirildi. Hastanın fizik incelemesinde açık ten, mavi göz, malar kızarıklık, kalbinde sistolik üfürüm olup, nörolojik muayenesinde ağız kenarında myoklonik atımlar ve distoni mevcuttu. Destekle ataksik yürüyebilen olgunun kranial MRG'sinde bilateral periventriküler bölgeleri ve subkortikal beyaz cevher alanları T2 ve FLAIR incelemelerde hiperintens izlenmiş olup, diffüzyon MRG'si normaldi. Etiyolojiye yönelik istenen tetkiklerinde amonyak 89 µg/dl (27-90), homosistein 118 mmol/l (5-15), metionin 4 umol/l (7-47), tandem MS ve idrar organik asit analizi normaldi. Metilkobalamin ya da metilentetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliğine bağlı homosistinüri olabileceği düşünülerek genetik analiz istendi. Diyet, betain, hidroksikobalamin, folinik asit ve pridoksin tedavileri ile altı ay içerisinde myoklonik atımlarında, distonsisinde ve ataksik yürüyüşünde düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak, hareket bozuklukları ile seyreden metabolik hastalıkların tanısının konulması ve tedavi edilebilir olanların erken dönemde tedavilerinin başlanması, hastalığın seyri ve progresyonuna olumlu yönde katkı sağlayacaktır.



Extrapiramidal Fırtına

Habibe Koç Uçar¹, Berrak Bilginer Gürbüz², İlknur Tolunay³

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Bölümü

Ekstrapiramidal sistem, hareketlerimizin kontrolünde sorumlu olan sistemlerin beklide en karmaşık olanıdır. Subkortikal bölgede ve beyin sapında yerleşmiş bazal ganglia ile pedinküler nükleusların kendi aralarında ve kortikal motor alanlar ile oluşturdukları sinir ağlarından oluşur. Bu sistem içinde dopamin en önemli nörotransmitterlerden birisidir. Eksikliği hipokinetik hareketlere neden olurken, artışı hiperkinezi ile sonuçlanır. Ekstrapiramidal hareketlerin (distoni, korea, atetoid, ballismus) fırtınası değişen sebepler ile ortaya çıkabilir. Özellikle distonik fırtına hayatı tehdit eden hareket bozuklukları acillerindedir. Saat, gün ve haftalar içerisinde ekstrapiramidal hareketler ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanıda otoimmün, nörometabolik, enfeksiyöz, toksin-ilaçlar ve nörotransmitter defektleri sayılabilir.

Biz burada akraba olan aileden doğan öncesinde tamamen sağlıklı, üst solunum yolu enfeksiyon sonrası görmede azalma ve ekstrapiramidal fırtına ile başvuran, tedavide pulse steroid-oral steroid, ıvıg, diazepam, haloperidol, triheksifenidil, baklofen, pimozide, gabapentin, karbamazepin, kloralhidrat, asetazolamid, levodopa, midazolam infüzyonu ve plazmaferez uygulanan, hatta nerede ise pallidotomiye gidecek olan 18 aylık bir olguyu ayırıcı tanılarını tedavi protokolleri ve prognoz açısından tartışıyoruz. Hayatı tehdit edebilecek bu hareket bozukluğu acili konusunda ayırıcı tanılar eşliğinde farkındalık oluşturmayı amaçlıyoruz.