



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi
(CMAK)



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi Çocukluk Çağında Her Yönüyle Mitokondriyal Hastalıklar Sempozyumu

Sözel Sunum Kitapçığı

15-16 Ekim 2021, Çevrimiçi



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

15 Ekim 2021, Cuma		
09.30-09.45	Açılış Töreni ve Konuşması	Prof.Dr. Ayşegül Tokatlı
09.45-11.15	Panel 1: Giriş	Prof. Dr. Ali Dursun
09.45-10.15	Mitokondri Biyolojisi	Prof.Dr. R. Köksal Özgül
10.15-10.45	Mitokondri İle İlişkili Yolaklar	Dr. Neşe Vardar Acar
10.45-11.15	Mitokondriyal Hastalıklar: Nedenler ve Semptomatoloji	Prof. Dr. İknur Erol
11.15-11.30	Kahve Arası	
11.30-15.00	Panel 2: Mitokondriyal Hastalıklarda Sistemik Tutulum	Prof.Dr. Ayşegül Tokatlı
11.30-12.00	MNGIE ve GIS Tutulumu	Doç.Dr. Özlem Ünal
12.00-12.30	Mitokondriyal Hastalıklarda Kalp Tutulumu	Prof.Dr. Tevfik Karagöz
12.30-13.30	Öğle yemeği	
13.30-14.00	Mitokondriyal Hastalıklarda Böbrek Tutulumu	Prof.Dr. Fatih Özalın
14.00-14.30	Mitokondriyal Endokrinopatiler	Prof.Dr. Ayla Güven
14.30-15.00	Mitokondriyal Hepatopatiler	Prof. Dr. Nur Arslan
15.00-15.45	Vaka Sunumları	Prof. Dr. Göknur Haliloğlu
15.45-16.00	Kahve Arası	
16.00-17.30	Panel 3: Mitokondriyal Translasyon Bozuklukları	Prof. Dr. Leyla Tümer
16.00-16.30	Mitokondriyal tRNA Mutasyon Bozuklukları	Prof.Dr. Fatih Ezgü
16.30-17.00	Mitokondriyal Ribozomal Protein Bozuklukları	Prof.Dr. Mustafa Kılıç
17.00-17.30	Aminoasit-tRNA Sentetaz Bozuklukları	Prof.Dr. Ali Dursun
17.30	Düşünceler ve Kapanış	Prof. Dr. Ali Dursun

16 Ekim 2021, Cumartesi		
10.00-12.00	Panel 4: Mitokondriyal Hastalıklarda Nörolojik Tutulum	Prof.Dr. Meral Topçu
10.00-10.30	Mitokondriyal Ensefalopatiler	Prof. Dr. Dilek Yalınizoğlu
10.30-11.00	Nadir Nöromusküler Hastalıkların Patogenezinde Mitokondri Hasarı	Doç. Dr. Burcu Balcı Hayta
11.00-12.00	Mitokondriyal Hastalıklarda Nörogörüntüleme: Zorluklar ve Olası Çözümler	Prof. Dr. Göknur Haliloğlu/Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz
12.00-13.00	Öğle Yemeği	
13.00-14.30	Panel 5: Mitokondriyal Hastalıklarda Tanısal Yaklaşım	Prof.Dr. R.Köksal Özgül
13.00-13.20	Mitokondriyal Hastalıklarda Biyokimyasal İpuçları	Prof. Dr. İncilay Lay
13.20-13.40	Omik ve Mitokondri	Doç.Dr. Basri Gülbakan
13.40-14.10	Patolojik tanı	Yrd.Doç. Dr. Beril Talim
14.10-14.30	Mitokondride Fonksiyonel Analizler	Prof. Dr. Emirhan Nemutlu
14.30-14.40	Kahve Arası	
14.40-16.20	Panel 6: Mitokondriyal Hastalıklarda Tedavi	Prof. Dr H. İbrahim Aydın
14.40-15.20	Mitokondriyal Hastalıklarda Tedavi	Prof.Dr. Özlem Hergüner
15.20-15.50	Mitokondriyal Hastalıklarda Yeni Tedavi Yaklaşımları	Prof.Dr. Bülent Kara
15.50-16.20	Mitokondriyal Hastalıklarda Genetik Danışma	Prof.Dr. Eda Ütine
16.20-16.30	Kahve Arası	
16.30-17.30	Vaka Sunumları ve Sürpriz Tanılar	Prof.Dr. Göknur Haliloğlu
17.30	Tartışma ve Kapanış	



SS - 01

PNPT1 Eksikliğine Bağlı Bilateral Temporal Kistik Lökoensefalopati

Pelin Teke Kısa¹, Fatma Ceren Sarıoğlu², Serdar Ceylaner³, Nur Arslan⁴, Uluç Yiş⁵

¹S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İzmir

²İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Pediatrik Radyoloji Bölümü

³İntergen Genetik Merkezi, Tıbbi Genetik, Ankara

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Poliribonükleotid nükleotidiltransferaz 1 geninde (PNPT1) mutasyonlar erken başlangıçlı ensefalopatiye neden olduğu bilinmektedir. Patogenezinden nükleer RNA'nın mitokondriye geçişindeki yetersizliğe bağlı solunum zincirinin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Son yapılan çalışmalarda PNPT1 eksikliğine bağlı çift mitokondrial RNA'nın birikimi, anormal tip 1 interferon aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir.

Dört aylık erkek hasta huzursuzluk, sık ağlama, yutma güçlüğü nedeni ile başvurdu. Başını tutamadığı, obje takibi olmadığı ve sese dönmediği öğrenildi. Fizik muayenesinde mikrosefali, aksiyel hipotoni, periferik hipertoni ve artmış derin tendon refleksi mevcuttu. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan gazı ve BOS biyokimyası İdrar-kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem MS normaldi. Laktik asit 5.2 mmol/L (0.50–2); laktat/piruvat: 65.3 (<20); plazma alanin: 990 µmol/L (144-400); BOS alanin: 75µmol/L (13-48); BOS laktik asit 7 mmol/L (1.1–2.8) idi. Kranial MRG'sinde T2 ve FLAIR incelemelerde bilateral temporal bölgede kistik lökoensefalopati, ince korpus kallozum, sentrum semiovale anomalileri izlendi. WES analizinde PNPT1 geninde daha önce tanımlanmamış bir delesyon (c.1576-1578dupGAT (p. D526dup) homozigot olarak tespit edildi. Ekzom analizi sonucunda saptanan aday varyantın doğruluğunu tespit etmek için tüm ailede DNA dizi analizi gerçekleştirildi.

Sonuç olarak hipotoni, motor gerilik gibi nörolojik tutulum ile başvuran, laktik asidemi ve Kranial MR' da kistik lökoensefalopati bulguları olan hastalarda PNPT1 eksikliği akla gelmelidir.



SS – 02

SLC25A19 gen defekti ilişkili mitokondriyal hastalık: Amish toplumu dışında tanımlanan ilk konjenital letal mikrosefali olgusu

Melis Köse¹, Ogün Adebali², Aylin Bircan², Esra Er³, Pelin Teke Kısa³, Carl Fratter⁴

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

²Sabancı Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji, Genetik ve Biyomühendislik Programı, Adebali Lab, İstanbul, Türkiye

³Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Kliniği, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümü, İzmir, Türkiye

⁴Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü, İzmir, Türkiye

⁵Oxford Medical Genetics Laboratories, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Churchill Hospital, Oxford, UK

SLC25A19 genindeki bialelik mutasyonlar, tiamin mitokondriyal taşıyıcısının işlevini bozarak iki farklı klinik fenotipe yol açar. Homozigot c.530G>C varyantı, her zaman Amish letal mikrosefalisi ile ilişkilidir. Bu çalışmada; piruvat dehidrogenaz kompleks (PDHC) eksikliğine benzer bir fenotipte prezente olan yeni bir amish letal mikrosefali olgusunun klinik, biyokimyasal ve moleküler özellikleri paylaşılmıştır.

Anne baba arasında 1.derece kuzen evliliği olan 2 aylık erkek hasta laktik asidoz ve dirençli konvülsiyon nedeniyle bölümümüze kabul edildi. Hastanın yapılan değerlendirmesinde ağır mikrosefalisi ve hipotonisitesinin olduğu görüldü. Biyokimyasal analizlerinde ısrarlı laktat yükseklikleri ve idrar organik asit analizinde masif alfa ketoglutarat atılımı mevcuttu. Beyin MR görüntülemesinde bilateral serebral beyaz cevherde diffüz T2A-FLAIR sinyal artışı, ventriküler sistemde atrofiye sekonder pasif genişleme ve korpus kallozum agenezisi tespit edildi. Hastada mevcut bulgularla ön planda PDHC eksikliği düşünülerek PDHC genlerine yönelik moleküler analiz yapıldı. PDHC eksikliğine neden olan genlerde hastalığa neden olabilecek patojenik varyant saptanmadı. Tüm eksom sekanslama (WES) analizinde SLC25A19 geninde homozigot c.728G>A (p.Arg243Gln) mutasyonu saptandı. Saptanmış olan mutasyon daha önce tanımlanmamış olmakla birlikte prediksiyon programlarında hastalık yapıcı olarak değerlendirildi. Daha önce tanımlanmış tüm amish letal mikrosefalisi olgularının amish topluluğundan olması nedeniyle SLC25A19 protein modellemesi yapıldı. Saptadığımız p.Arg243Gln ve daha önce tanımlanmış olan p.Gly177Ala değişikliklerinin proteinin yüksek düzeyde korunmuş ve hidrofobik bölgesinde olduğu ve proteinin iç yüzünde olduğu; diğer mutasyonların ise daha az korunmuş bölgede olduğu gösterildi.



Çalışmamız, literatürde amish toplumu dışında tanımlanmış ilk konjenital letal mikrosefali olgusunun moleküler ve protein modelleme çalışmaları sonucunda elde edilen verilerini sunması açısından literatürdeki ilk çalışmadır.



SS – 03

Piruvat dehidrogenaz kompleksi E1 α eksikliğinde cinsiyetler arası genotip ve fenotip farklılıkları

Yılmaz Yıldız¹, Mutluay Arslan², Deniz Torun³, Kader Karlı Oğuz⁴

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Piruvat dehidrogenaz kompleksi eksikliği mikrosefali, epilepsi, hipotoni, ataksi ile ortaya çıkabilen, piruvat ve laktat yükseklikleri ile karakterize bir mitokondriyal hastalıktır. En sık nedeni, kompleksin E1 enziminin α alt birimini kodlayan PDHA1 genindeki varyantlardır. Burada, PDHA1 bozukluklarındaki genotip-fenotip ilişkisini vurgulayan bir hasta sunulmuştur.

Anne-babası akraba olan kız bebek 2,5 aylıkken mikrosefali, ardından gelişme geriliği ve elektrografik nöbetler saptanması üzerine izleme alınmış. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) vermiş, pons ve korpus kallozumda hipoplazi, geniş ventriküller ve sol lateral ventrikül içerisinde septum izlenmiş. Hafif hiperalaninemi (756 μ mol/l), beyin omurilik sıvısında laktat yüksekliği (4.77 mmol/l) dışında metabolik anormallik saptanmamış. Kas biyopsisinden özgül bulgu elde edilememiş. Kromozom (46,XX,22ps+), mikrodizin (7q11.21 delesyonu) ve mitokondriyal DNA (m.1438A>G, m.3308T>C) analizlerinde belirlenen varyantlar, klinik bulgularla ilişkilendirilmemiş. Tüm ekzom dizi analizinde PDHA1 geninde heterozigot bulunan NM_000284.4:c.1141_1145dup varyantı, çerçeve kaydırması ve de novo olması nedeniyle patojenik olarak yorumlandı. Serum piruvat (1.1 mg/dl) ve laktat (21 mg/dl) düzeylerinde belirgin yükseklik olmasa da bu varyantın fenotipten sorumlu olduğu düşünülerek hastaya piruvat dehidrogenaz kompleksi eksikliği tanısı ile ketojenik diyet ve tiamin tedavileri başlandı. PDHA1 geninin X kromozomunda bulunması PDHK-E1 α eksikliğinde cinsiyetler arasında genotipik ve fenotipik farklılıklara yol açar. Etkilenmiş kadınlarda insersiyon ve delesyonlar, erkeklerde ise yanlış anlamlı değişiklikler daha sıktır; PDHA1 geninde yanlış anlamlı heterozigot varyantlar kadınlarda asemptomatiktir. Leigh ensefalopatisi, beyin MRG'de kistler ile laktat, piruvat yükseklikleri erkeklerde, sinsi kronik prezentasyonlar ve normale yakın laktat, piruvat düzeyleri kadınlarda daha sıktır.

PDHA1 geninde heterozigot null varyantlara bağlı piruvat dehidrogenaz kompleksi eksikliği, kız hastalarda belirgin metabolik anormallikler olmasa da akılda bulundurulmalıdır.



SS – 04

Nöropsikiyatrik Bulgular ile Başvuran MPAN: İki Kardeş Olgu Sunumu

Seren Aydın¹, Gökçen Öz Tunçer¹, Özlem Yayıcı Köken², Büşranur Çavdarlı³, Ayşe Aksoy¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Samsun

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Mitokondriyal membran proteini ile ilişkili nörodejenerasyon (MPAN), C19orf12 genindeki mutasyonun neden olduğu, bazal ganglionların etkilenimi ile birlikte çeşitli nörolojik ve psikiyatrik belirtilerle karakterize kalıtsal bir bozukluktur. MPAN tipik olarak çocuklukta veya ergenlikte ilerleyici distoni-parkinsonizm, optik atrofi, aksonal motor nöronopati ve globus pallidus ve substantia nigra'da demir birikimi ile kendini gösterir.

Akraba evliliği olan sağlıklı ebeveynlerden doğan on yaş ve sekiz buçuk yaşında olan iki erkek kardeş nöropsikiyatrik bulgular, yürüme bozukluğu ve görme problemleri nedeni ile başvurdu. Pes cavus, alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde artış, optik atrofi, nöropsikiyatrik bulgular saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral substantia nigra, red nukleus ve putamende, dentat nukleusta demir birikimine bağlı sinyal değişikliği mevcuttu. Yeni nesil dizilemede C19orf12 geninde homozigot mutasyon saptanan iki kardeş MPAN tanısı konularak takibe alındı.

Erken çocukluk döneminde psikiyatrik semptomların progresyonu, eşlik eden nörolojik problemleri olan ve MRG'de bazal ganglionlarda demir birikimi saptanan hastalarda erken başlangıçlı MPAN açısından değerlendirilmesini öneriyoruz.



Metabolik İnme ile Seyreden NAXE Gen Mutasyonu

İsmail Solmaz^{1,2}, Dilek Yalnızoğlu², Şafak Parlak³, Kader Karlı Oğuz³, Can Koşukcu⁴, Rıza Köksal Özgül⁵, Ali Dursun⁶

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Ankara.

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara.

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

⁴Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik Ana Bilim Dalı, Ankara.

⁵Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Metabolizma Bilim Dalı, Ankara.

⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

Mitokondrial hastalıklar (MH) doğuştan klinik bulgular verebileceği gibi yaşamın farklı evrelerinde enfeksiyonların tetiklediği akut stres ile de başlayabilir. MH, mitokondri DNA'sından veya çekirdek DNA'sından kaynaklı mutasyonlara bağlı gelişebilir.

30 aylık erkek hasta, 3 ay önce ateşli enfeksiyonu takiben başlayan, giderek artan denge, konuşma ve uyku bozukluğu yakınmaları ile başvurdu. Ebeveynleri akraba olan, motor gelişimi normal, dil alanında hafif geriliği olan hastanın fizik muayenesinde el ve ayaklarının sırt kısmında pellagra benzeri cilt bulguları saptandı. Nörolojik muayenesinde; nistagmus, orolingual diskinezi, tutubasyon, trunkal ataksi, ellerde statik tremor saptandı, destekle oturabiliyordu. Ayırıcı tanıda santral sinir sisteminin postenfeksiyöz otoimmün mekanizmalı hastalıkları ve nörometabolik hastalıklar düşünüldü. Steroid ve intravenöz immünoglobulin tedavisi verildi. Takibinde ensefalopatisi gelişen, hipotonisi, ekstrapiramidal bulguları belirginleşen hastanın klinik tablosuna nöbetler ve solunum yetmezliği eklendi. Solunum destek tedavisi, nöbetlere ve hareket bozukluğuna yönelik tedavi ile izlenen hasta, pnömoni ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Ön tanılara yönelik laboratuvar tetkiklerinde BOS laktat düzeyi yüksek bulundu. Manyetik rezonans görüntüleme başlangıçta bazal ganglionlarda T2 hiperintensitesi saptandı. İzlemede metabolik infarktla uyumlu görünüm izlendi. WES analizinde otozomal resesif kalıtılan NAD(P)HX Epimeraz (NAXE) geninde yeni bir mutasyon tanımlandı. Aynı mutasyon benzer bulguları olan kız kardeşinde de tanımlandı; anne-babanın heterozigot olduğu gösterildi.

Tartışma: Klinikte farklı nörolojik bulgularla ilerleyici seyir gösteren ve deri bulguları olan hastalarda ayırıcı tanıda MH ve NAXE gen mutasyonu düşünülmelidir. Kötü prognozu olan bu hastalığın metabolik infarkta neden olduğu ilk defa bildirilmiştir.



MT-ATP6 ilişkili Leigh Sendromu: 8 yeni hastanın moleküler, klinik ve biyokimyasal özellikleri

Melis Köse¹, Ilka Wittig², Esra Er³, Selcan Zeybek⁴, Pınar Gençpınar⁵, Nihal Olgaç Dündar⁵

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

²Goethe Üniversitesi, Kardiyovasküler Fizyoloji Enstitüsü, Fonksiyonel Proteomik Laboratuvarı, Frankfurt, Almanya

³Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü, İzmir, Türkiye

⁴İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

MT-ATP6 gen defekti ilişkili kompleks V (CV) eksikliği tanımlanmış ilk mitokondriyal hastalıklardan birisidir. MT-ATP6'daki mutasyonlar, maternal kalıtmımlı leigh sendromu (MILS), nöropati-ataksi-retinitis pigmentosa (NARP), charcot-marie-tooth (CMT) ve spinoserebellar ataksi (SCA) kliniğine yol açmaktadır. Bu çalışmamızda >%90 heteroplazmi oranı ile MT-ATP6'da m.8993T>G mutasyonu saptanan hastalarımızın klinik, biyokimyasal verileri ve iki hastamızın kompleksomik çalışması sonuçları paylaşılmıştır.

Sekiz hastamızın ortalama semptom başlangıç yaşı $8,1 \pm 6.26$ ay, tanı yaşı 4.2 ± 3.29 yaş, izlem süresi $26 \pm 19,3$ ay, yaşam süresi $6,1 \pm 5,9$ yıl olarak belirlendi. En sık başlangıç semptomu hipotonisite (8/8) ve konvülsiyon (7/8) olarak belirlendi. Beyin görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde; bilateral simetrik bazal ganglion tutulumu (8/8), yaygın simetrik beyaz cevher tutulumu (5/8), beyin sapı tutulumu (5/8), serebellum tutulumu (4/8) hastada gözlemlendi. Hastalarımızın tamamında periferik kanda bakılan mtDNA m.8993T>G heteroplazmi oranı %90'ın üzerinde idi, 4 hastamızda kas dokusunda yapılan konfirmasyonda %100 homoplazmi gözlemlendi. Maternal mtDNA m.8993T>G analizinde heteroplazmi oranı en yüksek %50 olarak saptandı. Dört hastada kas dokusunda, 4 hastada fibroblast düzeyinde BN-PAGE yöntemi ile kompleks V eksikliği gösterildi. İki hastada kompleksomik analizi ile CV subunitlerinin aktüel durumu incelendi. ATP5A1, ATP5B, ATP5C1, ATP5D, ATP5E, MT-ATP6 subunitlerindeki yetersizliğe ek olarak kompleks I subunitlerinde de eksiklik gözlemlendi.

Erken infantil dönemde başlayan tekrarlayan laktik asidoz, hipotonisite, apne ile başvuran; özellikle uygun aile ağacı olan hastalarda MT-ATP6 ilişkili leigh sendromu akla gelmelidir. MT-ATP6 ilişkili mitokondriyal hastalığın moleküler ve biyokimyasal özellikleri iyi tanımlanmış olmakla birlikte kompleksomik analizlerinin de dahil olduğu yeni omik çalışmalarla MT-ATP6



patojenik mutasyonlarının ETZ üzerindeki etkilerinin bilinmeyen yönlerinin de aydınlatılacağı tahmine dilmektedir.



Serebral palsi ve gelişme geriliği: NDUF2 mutasyonuna bağlı kompleks I eksikliği

Ayşe Nur Coşkun¹, Canan Üstün¹, Mutluay Arslan¹, Muazzez Asburçe Bike Olgaç Kılıçkaya², Deniz Torun³, Bülent Ünay¹

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

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, Ankara

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Kompleks I eksikliği en sık görülen mitokondriyal solunum zinciri eksikliğidir. Kompleks I' in yapısal alt birimlerini kodlayan nükleer genlerdeki mutasyonlar Kompleks I eksikliğine bağlı hastalıklara neden olmaktadır. Bu yazıda NDUF2 geninde mutasyona bağlı Kompleks I eksikliği olan bir olgu anlatıldı.

Yedi yaşında erkek hasta konuşamama nedeniyle kliniğimize getirildi. Otuz haftalık doğan ve 36 gün küvözde izlenen hastanın, 18 aylıkken desteksiz oturduğu, 2,5 yaşında yürüdüğü ve hiç kelimesinin olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik incelemesinde uzun ince sendromik yüz görünümü, fotofobi, halluks valgus, pes planus ve ciltte yaygın kuruluk mevcuttu. Nörolojik muayenesinde iki taraflı alt ve üst ekstremitelerde derin tendon refleksi canlıydı. Patolojik refleks yoktu ve hasta desteksiz makaslayarak yürüyordu. Prematürite ve serebral palsi ile takip edilen hastanın bir yaşındaki beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) iki taraflı kaudat ve lentiform çekirdeklerde ileri derecede atrofi, beyaz cevher kalınlığında azalma, serebral genel hacim kaybı tespit edildi. Beyin MRG bulguları kliniğini tam olarak açıklamayan, anne ve babası kuzen olan, benzer şekilde prematüre doğum sonrası ölen erkek kardeşi olan hastanın metabolik tetkikleri normaldi. Hastanın kas biyopsisi non-spesifik değişiklikler gösterdi. Mikrodizin analizinde mevcut kliniği açıklayacak anlamlı bulgusu olmayan ve diğer genetik analizleri normal olan hastanın tüm ekzom dizi analizinde NDUF2 geninde c.491delG (p.G164Afs*25) homozigot mutasyon saptandı. Bu mutasyon çerçeve kaymasına ve proteinde uzamaya neden olmaktadır. Bu varyant literatürde daha önceden bildirilmiş ve önemi belirsiz olarak rapor edilmiştir. Fakat In sliko analiz programları ve Varsome gibi veri tabanlarında yapılan değerlendirmeler, olguda tespit edilen varyantı muhtemel patojenik olarak sınıfladı. Sanger sekans analizi ile doğrulaması yapılan bu mutasyon açısından hem annede hem de babada heterozigottu. Hastanın kliniği ve bu mutasyon ile hastaya “Mitokondriyal kompleks 1 eksikliği, nükleer tip 10” tanısı konuldu.



Serebral palsi tanısı ile takipli, beyin MRG'de beyaz cevher tutulumu olan hastalarda Leigh ve benzeri hastalıklar akılda tutulmalı, bu hastalarda tüm ekzom dizi analizinin tanıdaki önemi unutulmamalıdır.



SS – 08

Molibden Kofaktör Eksikliği: Olgu Sunumu

Gülbahar Kurt Bayır¹, Seren Aydın¹, Gökçen Öz Tunçer¹, Aslıhan Sanrı², Şahin Takcı³, Ayşe Aksoy¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Samsun

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Bölümü, Samsun

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Bilim Dalı, Samsun

Molibden kofaktör eksikliği (MoCD), yenidoğan döneminde inatçı nöbetler, beslenme güçlüğü ve mikrosefali ile karakterize nadir görülen otozomal resesif geçişli metabolik hastalıktır. Nörodejenerasyon ilerleyici ve kalıcıdır.

Yenidoğan döneminde dirençli nöbetler, hipotonisitesi ve dismorfik yüz görünümü olan, serum ürik asit düzeyinde düşüklük saptanan, akrabalık ve benzer öykü ile vefat eden kardeş öyküsü olan, molibden kofaktör eksikliği tanısını üçüncü ayında alan olgu sunuldu.

Hastamızda olduğu gibi daha önce tanıli kardeş öyküsü olmasına rağmen koruyucu hekimlik adına tekrarlayan olguların önlenmesi için etkili genetik danışmanlık verilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.



SS – 09

ATP sentetaz eksikliği (Kompleks V) tanısı alan olgu sunumu

Kısmet Çıkkı¹, Can Koşukçu², Didem Yücel Yılmaz³, Rıza Köksal Özgül³, Ali Dursun¹

¹Hacettepe İhsan Doğramacı ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik Anabilim Dalı

³Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mitokondriyal elektron transfer zinciri beş kompleks protein, koenzim Q ve sitokrom c'den oluşur. Kompleks V ATP sentezini sağlar. 17 alt ünite ve bu üniteler arası düzeni sağlayan zincir birleştirme faktörlerinden oluşmaktadır. 2 ünite mitokondriyal DNA, diğerleri nükleer DNA tarafından kodlanmaktadır. Hastalarda dismorfik bulgular, büyüme geriliği, mikrosefali, gelişme geriliği, ensefalopati, nöbet, organomegali, kardiyomyopati görülebilir. Laboratuvarında laktik asidoz, krebs döngüsü ara metabolitleri, özellikle 3 metilglutakonik atılımı vardır.

İki yaşında global gelişme geriliği ve nöbet nedeniyle değerlendirildi. Öyküsünde tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle hastane yatışları vardı. Nazogastrik sonda ile besleniyordu. Zor doğum, erken doğum hikayesi yoktu. 2950 gram doğmuştu. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık yoktu. Kız kardeşinin de benzer şikayetler ile takip edildiği, 14 aylıkken kaybedildiği öğrenildi. Vücut ağırlığı:7,87 kg (-4.78SD); boyu:77.8 cm (-2.21 SD); baş çevresi 40 cm (-5.07 SD))di. Fizik muayenesinde iki taraflı temporal darlık, mikrosefali, yüksek damak vardı. Çevreye ilgisi ve obje takibi yoktu. Baş kontrolü yoktu. Aksiyel hipotonisitesi, ekstremitelerde hipertonisite vardı. Derin tendon refleksleri artmış, babinski ve klonus pozitif. İdrar organik asit analizinde ciddi derecede fumarik asit ve 3-metilglutakonik atılımı vardı. Diğer laboratuvar bulguları normaldi. EEG'de multifokal epileptik aktivite mevcuttu. Kraniyal MRG'de yaygın serebral atrofi vardı. Ekokardiyografisi normaldi. WES analizinde Kompleks V'den sorumlu genlerden biri olan ATPAF2 geninde (ATP synthase F1 complex assembly factor-2) homozigot (c.785T>C ;(p.L262P)) mutasyon saptandı.

Gelişim geriliği, nöbet olan hastalarda mitokondriyal hastalıklar her zaman ayırıcı tanıda yer almaktadır. Dismorfik bulgular olabileceği akılda tutulmalıdır. Laktik asidoz her zaman görülmeyebilir. İdrar organik asit analizinde mitokondri iç zarının fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olan 3 metilglutakonik atılımına dikkat edilmelidir.



Organik Asidemiyi Taklit Eden Mitokondriyal DNA Deplesyon Sendromu

Berrak Bilginer Gürbüz¹, Habibe Koç Uçar², Özlem Anlaş³

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma

²Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji

³Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

Mitokondriyal DNA deplesyon sendromu tip 13, doğumda/infantil dönemde görülebilen laktik asidoz, büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, hipotoni ve gelişimsel gecikme ile karakterize, multisistemik bir hastalıktır. Nöbetler, hareket bozuklukları, ataksi, otonomik disfonksiyon ve stroke benzeri ataklar, hipertrofik kardiyomiyopati, konjenital kalp malformasyonları, hafif transaminaz yüksekliği, katarakt, şaşılık, nistagmus, optik atrofi, sensörinöral işitme kaybı ve kemik iliği tutulumu da görülebilmektedir. Ortalama yaşam süreleri 2 yaştır (2 gün – 75 ay).

Burada bilinci kapalı olarak acile getirilen, derin metabolik asidozu ve hiperamonemisi saptanarak ön planda organik asidemi düşünülerek tedavileri başlanan, ancak mitokondriyal DNA deplesyon sendromu tip13 tanısı alan bir hastadan bahsedilecektir. Üç yaş-dört aylık erkek hasta, acil servise solunum sıkıntısı, ishal ve bilincinin kapalı olması nedeniyle getirildi. Hastanın genel durumu kötü, bilinci konfü, hipotonik, sol alt ekstremitesinde derin tendon refleksleri artmıştı. Kan gazında derin metabolik asidozu ve hiperamonemisi (971 µg/dl (27-90)) mevcuttu. İdrarda ketonürisi de olan hastaya ilk planda organik asidemi düşünülerek biotin-karnitin-hidroksikobalamin ve hiperamonemiye yönelik tedavi başlandı. Laktik asidozu derinleşen hastanın tedavisine diklororasetik asit eklendi. Metabolik tetkiklerinde idrar ve kan aminoasitleri, homosistein düzeyi, tandem MS ve idrar organik asit incelemeleri normaldi. Kranial MRG'si bilateral serebral hemisfer myelinizasyonunun yaşa göre belirgin derecede geri olduğu (hipomyelinizasyon?) saptandı. Diffüzyon MRG'si ve MR spektroskopisi normaldi. Mitokondriyal hastalık şüphesi ile riboflavin-coenzyme Q10-tiamin tedavileri eklendi. Genetik incelemelerinde FBXL4 geninde c.1555C>T homozigot mutasyonu saptanarak mitokondriyal DNA deplesyon sendromu Tip 13 tanısı konuldu.

Sonuç olarak, gelişme geriliği, metabolik laktik asidoz ve hiperamonemi saptanan olgularda mitokondriyal DNA deplesyon sendromlarının da ayırıcı tanıda düşünülmesi ve aileye genetik danışmanlık verilmesi önem arz etmektedir.



Olgu Sunumu: Hiperamonyemi ve Hipoglisemi ile Seyreden Yeni Bir Mitokondriyal Hastalık Fenotipi: Novel UQCRC1 Gen Mutasyonu

Halil Tuna Akar¹, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Çocuk Metabolizma BD.

Anne-baba arasında akrabalık olan 18 aylık erkek çocuk ve etiyolojisi bilinmeyen 2 vefat eden kardeş öyküsü olan hasta kusma, karın ağrısı, uyuşukluk ve uykuya eğilim şikâyetleri ile dış merkeze götürülmüş. Beyin MRG-MR spektroskopisi ve temel metabolik taramaları normal olarak saptanan hastanın 3 ay sonra aynı şikâyetlerle tekrar başvurduğunda kan glukozu 45mg/dL bulunmuş. Hastanın 21 aylıkken merkezimizdeki ilk fizik muayenesinde nörolojik muayene ve gelişimi normal olarak saptanmış. Vefat eden kız kardeşlerden birinin daha önce primer laktik asidoz nedeniyle hastanemizde takip edildiği, dikarboksilik asidüri ve laktik asidüri bulunmasına rağmen spesifik bir tanıya ulaşılamadığı ve bir ketoasidoz atağında kaybedildiği öğrenilmiş. Hastanın merkezimizdeki idrar organik asit, kantitatif serum amino asit analizi ve açilkarnitin profili normal bulunmuş. Aralıklı hiperamonemi ve hipoglisemi atakları nedeniyle yatışlarının olduğu, büyüme ve gelişiminin normal bir şekilde ilerlediği öğrenilen hasta 6 yaşında iken 1 hafta süren karın ağrısı, kusma, uyku hali şikâyetleri ile merkezimize sevk edilen hastanın laboratuvar incelemesinde hastanın metabolik asidozu ve hiperamonemisi (451 mcg/dL) fark edilmiş. Hiperamonemiye bağlı ensefalopati düşünülerek sodyum benzoat başlanmıştır. Koagülopatisi nedeniyle K vitamini ve taze donmuş plazma verilip plazmaferez ve hemodiyaliz uygulanmıştır. İntravenöz hidrasyon ile genel durumu düzelen hastaya mitokondriyal kokteyl tedavisi başlanmıştır. Rabdomiyoliz ve hiperamonemisi gerileyen hastanın genetik analizinde, UQCRC1 geninde homozigot p.Leu120Pro (c.359T>C) yeni bir novel missens varyantı saptandı. Segregasyon analizi pozitif bulundu.

Mitokondriyal kompleks III eksikliğinin klinik spektrumu etkilenen bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Nörolojik özellikler arasında distoni, atetoid hareketler, ataksi, hafif hipotoni ve desteksiz yürüyememe sayılabilir. Ağır etkilenen bireylerde karaciğer yetmezliği, tübülöpati, kronik karaciğer hastalığı gibi multisistemik klinik problemler görülebilir.



SS – 12

m.3243A>G Değişikliğine Bağlı MELAS'ta Altı Yıllık L-Arjinin Tedavisi Deneyimi

Yılmaz Yıldız¹, Ekim Gümeler², Berrak Bilginer Gürbüz³, H. Serap Sivri¹, Göknur Haliloğlu⁵, Turgay Coşkun⁶

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

³Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

⁵Düzen Laboratuvarlar Grubu, Ankara

“Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri ataklar” (MELAS), mitokondriyal kalıtmımlı bir çoklu sistem hastalığıdır. MELAS'ta L-arjinin, nitrik oksit ve siklik GMP düşüklükleri ile karakterize endotel işlev bozukluğu, inme benzeri ataklar ile ilişkilendirilmiş ve sistemik L-arjinin tedavisinin yararı gösterilmiştir. Burada bir hastanın altı yıllık L-arjinin tedavisi izlemi sunulmuştur.

Sekiz yaşında herpes labialis geçirdikten üç gün sonra kusma, bilinç bulanıklığı, nöbet geçirme yakınmaları olan erkek hastada, beyin MRG'de sağ temporal ağırlıklı olmak üzere, oksipital ve posterior parietal loblarda ve parietal apekte T1A hipointens, T2A ve FLAIR'de hiperintens ödem görülmesi üzerine, herpes ensefalitine yönelik başlanmış, beş gün sonra baş ağrısı, kusma, görme kaybı yakınları ile yeniden başvurması üzerine hastanemizde yönlendirilen hastada klinik ve radyolojik bulgular (bazı MRG lezyonlarının sekelsiz iyileşmesi, iskemi bulguları olması, interval süreçte bazal ganglion lezyonu gelişmesi) eşliğinde, kan laktat düzeylerinin hafif yüksek olması nedeniyle üç aylık izlem sürecinde MELAS tanısı, periferik kanda m.3243A>G homoplazmik değişikliği gösterilerek doğrulandı. Mitokondriyal kokteylin (L-karnitin, tiamin, riboflavin, koenzim Q10) yanı sıra oral L-arjinin başlandı. Tanı aldığı dönemden itibaren, son altı yılda toplam sekiz kez yeni gelişen akut klinik veya radyolojik bulgular varlığında intravenöz L-arjinin yükleme tedavisi uygulandı. Bazı ataklar sırasında kısmen yarar görmüş olmakla birlikte, bilişsel ve motor alanlarda başlangıçta normal iken 14 yaşında kooperasyonu kısıtlı, çevreye ilgisiz olan hastada işitme kaybı, spastik diplejik bir postür ile yardımla adım atabilme ve ilerleyici gidiş dikkat çekicidir.

MELAS'ta L-arjinin tedavisine yanıtı etkileyen kişisel faktörler bilinmemektedir. Plazma L-arjinin düzeylerinin korunmasının, acil tedaviye hızlı başlanması prognozu etkileyebileceği bildirilmiştir. Ülkemizde intravenöz L-arjinin preparatlarına ulaşım güçlüğü, yönetim sürecini çok güçleştirmiştir.



Klinik olarak silik seyirli bir etilmalonik ensefalopati olgusu

Ayça Burcu Kahraman¹, Seda Güneş², Bahtiyar Sahinoglu³, Yılmaz Yıldız¹, Serap Sivri¹, Ali Dursun¹, Ayşegül Tokatlı¹

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

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Polikliniği, Şanlıurfa

³Dr.Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi, Gaziantep

Etilmalonik ensefalopati, gelişme geriliği ile karakterize otozomal resesif, erken başlangıçlı, ilerleyici bir hastalıktır. Aksiyel hipotoni, spastisite, distoni, nöbetler, mikrovasküler hasar, spontan peteşiyal purpura, kronik hemorajik diyare ile seyrederek konuşma gecikme, yutma güçlüğü, enfeksiyonlar sonrasında nörolojik kayıp olur.

Anne-babası arasında akrabalık olan üç yaşında kız hasta yürümede bozulma yakınmasıyla Harran Üniversitesi Çocuk Metabolizma bölümünde değerlendirilerek tarafımıza yönlendirildi. Hastanın baş tutması üç aylıkken, desteksiz oturması bir yaş, yürümesi 19 aylıkken gerçekleşmiş. İki yaşında yürümesinin bozulduğu farkedilmiş. Fizik muayenede boy kısalığı (86,6 cm;-2,54 SDS), malnutrisyonu (vücut ağırlığı:9,4 kg, boya göre -2,95 SDS), mikrosefalisi (46cm,-2SDS) vardı. Derin tendon refleksleri hiperaktif, klonus ve ataksi mevcuttu. Kranial MRG'de iki taraflı nukleus caudatus ve putamende sinyal artışı gözlenmiş. Biotin-Tiamin duyarlı bazal ganglion hastalığı açısından bakılan SLC19A3 geninde mutasyon saptanmamış. Mitokondriyal genom analizinde kliniğini açıklayabilecek değişiklik tespit edilememişti. Ataksi gen panelinde ETHE1 geninde muhtemel patojenik homozigot missense mutasyon (c.367G>A) saptanmış. Segregasyon analizi yapılamamış. Öykü derinleştirildiğinde kronik ishal ve ağladığında akrosiyanozu olduğu öğrenildi. Tekrar edilen idrar organik asit profilinde iç standardın 7,8 katı etilmalonik, 1,9 kat metilsüksinik asit atılımı, kan gazında hafif metabolik asidozu (pH: 7,31, HCO₃:18 mmol/l), laktat yüksekliği (6,1 mmol/l) olması nedeniyle etilmalonik ensefalopati tanısı teyit edildi. Metronidazol, N-asetilsistein, karnitin, koenzim Q, riboflavin ve sodyum bikarbonat tedavileri başlandı. Hastamızın bebeklik döneminden itibaren aralıklı hospitalizasyon gerektiren ishal bulgusu mevcuttu ancak muayenede peteşiyal bulguları yoktu. Metabolik asidozun eşlik ettiği ensefalopati atağı öyküsü olmayıp sinsi, daha silik nörolojik bulgular ile başvurmuştu.

Yeni nesil DNA dizi analizi sonuçlarının ayrıntılı öykü ve laboratuvar tetkikleri ile desteklenmesi, metabolik hastalıkların tanısına ulaşmada yararlı olabilir.



SS – 14

Ailede Değişken Fenotipli Maternal Kalıtmı Geri Dönüşümlü Erken Bebeklik Dönemi Solunum Zinciri Yetmezliği

Yılmaz Yıldız¹, Hakan Tekgüç², Kısmet Çıkmış¹, Sevim Onguner³, Haluk Topaloğlu⁴

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Lefkoşa, KKTC

³Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Pediatri Servisi, Lefkoşa, KKTC

⁴Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mitokondriyal miyopatiler geniş bir spektrumlu bir hastalık grubudur. Genellikle simetrik proksimal kas tutulumu ile seyrederek, diğer miyopatilerden klinik olarak ayırt edilemeyebilir. Yaygın heterojenite olduğu için aynı varyantları barındıran, hatta aynı aileden olan bireylerde bile prognozu öngörmek güçtür. Burada sunulacak olguda, geri dönüşümlü erken bebeklik dönemi solunum zinciri yetmezliği ile ilişkilendirilmiş mtDNA varyantının üç nesildeki klinik değişkenliği örnek verilmiştir.

Makat geliş nedeniyle sezaryen ile 3300 gram ağırlığında doğan bebek 21 günlükken yetersiz kilo alımı nedeniyle başvurduğunda periferik hipotoni fark edilerek yatırıldı. Kreatin kinaz yüksekliği ve laktik asidoz saptandı. Sodyum bikarbonat tedavisi ve glukoz kısıtlaması ile asidozu haftalar içerisinde kontrol altına alındı, izleminde gastrostomi ve trakeostomi açılarak mekanik ventilatörde izlendi. Hastanın; altı aylıkken motor geriliği saptanıp izleminde bulguları hafifleyen, beş yaşında yürümeye başlayan, 34 yaşında, ancak kısa boylu, düşük ağırlıklı ve kas güçsüzlüğü (4/5) olan annesinin ve asemptomatik olan anneannesinin periferik kanlarında MT-TE geninde geri dönüşümlü erken bebeklik dönemi solunum zinciri yetmezliği ile ilişkilendirilmiş m.14674T>C değişikliğinin homoplazmik olduğu soygeçmişinden öğrenildi. Tiamin, riboflavin, biotin, koenzim Q10, L-karnitin, kreatin başlanan hasta 10 aylıkken değerlendirildiğinde aksiyel ve periferik hipotonisitesinin devam ettiği, kas gücünün (2/5) artmakta olduğu, ventilatörden ayrılabilmeye başladığı, motor engelinin elverdiği ölçüde kişisel-sosyal gelişiminin normal olduğu, ailesel mtDNA varyantını homoplazmik barındırdığı görüldü.

Kas dokusundan heteroplazmi değerlendirmesi yapılmamış olup nesiller arasındaki farklılıklarının nedeni belirlenememiştir. Geri dönüşümlü erken bebeklik dönemi solunum zinciri yetmezliğinde bulguların kendiliğinden düzeldiği sıklıkla bildirilmiştir. Bulguların



zamanla kendiliğinden düzeldiği başka mitokondriyal hastalıklar da bildirilmiştir. Genotipin ortaya konmuş olması prognozu belirlemede belirgin yarar sağlamıştır. Beslenme, solunum desteği, fizik tedavi gibi tedaviler büyük özenle sürdürülmelidir.



Nadir Bir Olgu; PDSS2 Gen Mutasyonu İlişkili Primer Koenzim Q10 Eksikliği

Duygu Aykol Elitez¹, Döndü Ülker Üstebay¹, Tayfun Çinleti², Özlem Özsoy¹, Özge Kamer Karalar Pekuz³, Zümrüt Arslan Gülten³, Tufan Çankaya⁴, Semra Hız Kurul¹, Uluç Yiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Primer koenzim Q10 (ubikinon) eksikliği, ubikinon sentezinde rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı oluşan, otozomal çekinik kalıtılan, nadir bir hastalıktır. KoenzimQ10 sentez yolağında rol alan genler (PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ6, ADCK3, ADCK4, COQ9) ile ilişkili olarak etkilenen vakalarda steroide dirençli nefrotik sendrom, ensefalomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, laktik asidoz ve serebellar ataksi kliniği görülebilmektedir. Bu yazıda primer koenzimQ10 eksikliği ile seyreden, genetik analizindePDSS2 gen mutasyonu saptanan bir olgu sunulmaktadır.

13 yaş kız olgumuzda nefrotik sendrom, hipertrofik kardiyomiyopati, işitme kaybı, total optik disk atrofi, ensefalomiyopati, ataksi, nöbet ve global gelişme geriliği bulguları mevcuttu. Hastada mevcut klinik bulgular ile koenzim Q10 eksikliği düşünülerek yüksek doz oral ubikinon replasmanı başlandı ve kısmi fayda görüldüğü gözlemlendi. Hastanın beyin nörogörüntülemesinde ‘Korpus kallozum genu ve splenyumda, komşu beyaz cevherde ve dentat nukleusta lezyonlar, serebellar atrofik değişiklikler’ mevcuttu. Metabolik tetkiklerinde anlamlı patolojik bulguya rastlanmadı. İzleminde tekrarlayan inme benzeri atakları gözlemlendi ve son dönem böbrek yetmezliği gelişti. Yaygın tonik klonik nöbetleri olan olgunun EEG’sinde zemin ritmi düzensizliği ve jeneralize epileptiform anormallik mevcuttu. Mendelian hastalıklarla ilişkili 579 gen içeren “Kalıtılabilir Sendromlar Paneli” ile hasta tetkik edildiğinde PDSS2 geninin 8.ekzonunda muhtemel patojenik, homozigot c.1145C>T (p.S382L) değişimi saptandı. Bu varyant Sanger dizileme ile doğrulandı. Aile içi dağılım analizinde ebeveynlerin bu değişim için taşıyıcı oldukları belirlendi. PDSS2 geni, koenzim Q10 biyosentez yolağındaki ilk enzim olan dekaprenil difosfat sentazın bir subünitini kodlamaktadır. Olgumuzun kliniği literatür ile uyumlu seyir göstermiştir.

Sonuç olarak, bu mutasyon infantil başlangıçlı çoklu sistem tutulumu gösteren bir hastalık tablosuna yol açmaktadır. Yüksek doz oral koenzim Q10 tedavisi hastalığın klinik semptomları üzerine fayda sağlaması nedeniyle erken tanı hayati önem taşımaktadır. İnfantil başlangıçlı



ensefalopati ve nefrotik sendromla seyreden vakalar mutlaka koenzimQ10 eksikliği yönünden tetkik edilmelidir.



Dört Vakayla Biotin-Tiamin Yanıtlı Bazal Ganglion Hastalığı

İzzet Erdal¹, Ali Dursun¹

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

Tiamin-Biotine cevap veren bazal ganglion hastalığı (OMIM# 607483), genellikle ateşli bir hastalığın tetiklediği nöbet, ataksi, distoni, bilinç değişikliği, disfaji, eksternal oftalmopleji gibi bulgularla ortaya çıkan epizodik ensefalopati ile karakterizedir. Klinik bulgulara ek olarak kraniyal görüntüleme tanıda yardımcıdır. Tanı, hastalıktan sorumlu olan THTR2 (tiamin taşıyıcısı 2) proteini kodlayan SLC19A3 geninin analizi ile doğrulanır. Tiamin-Biotine cevap veren bazal ganglion hastalığı tanısı alan dört vaka sunulacaktır.

Hastalarımız 3 ay ile 17 ay arasında ateşli bir enfeksiyonu takiben kazanılan gelişim basamaklarının kaybı ve nöbet şikayeti ile başvurular. Hastalarımızın ikisinin kraniyal MR görüntülemesinde tiamin-biotine cevap veren bazal ganglion hastalığını düşündürecek bulgular vardı ve uygun tedaviye yanıt alınması üzerine tanıyı doğrulamak amacıyla genetik inceleme planlandı. Kardeş olan diğer iki vakada ise büyük kardeşte mitokondriyal hastalık lehine patoloji ve kraniyal MR görüntüleme bulgularının olması nedeniyle mitokondriyal hastalık ön tanısıyla mitokondriyal kokteyl başlanmıştır. Sonradan doğan ve benzer şikayetleri olan kardeşine de mitokondriyal kokteyl başlanmıştır. Ancak kardeşlerin bulgularının sadece mitokondriyal hastalık ile açıklanamayacağını düşünülmesi üzerine yapılan WES analizinde SLC19A3 geninde mutasyon saptanarak tanı konuldu ve tedaviye başlandı.

Sonuç olarak biotin-tiamin yanıtlı bazal ganglion hastalığı farklı yaşlarda farklı klinik bulgularla seyredabilmektedir. Hastalar kliniğe bebeklik/erken çocukluk döneminde genellikle ateşli bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkan nöbet ve kazanılmış gelişim basamaklarının kaybı ile başvurumaktadırlar. Klinik şüphe ve kendine özgü kraniyal görüntüleme özellikleri ile düşünüldüğünde hızlıca tedavi başlanarak klinik bulguların kontrolü sağlanabilmektedir. Ancak tedavi altında dahi hastanın bulgularının tamamen gerilemesi her zaman mümkün olamamaktadır. Özellikle erken başlangıçlı hastalarda tedaviden görece daha az fayda görmektedirler.



Tekrarlayan Ensefalopati Tablosu ile Tanı Alan Erişkin Etil Malonat Ensefalopatili Kardeşler

Esra Er¹, Melis Köse², Feray Güleç Uyaroğlu³, Ayça Aykut⁴

¹İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma

³İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik

Etilmalonik ensefalopati (EE), esas olarak çocukları etkileyen, çok nadir görülen otozomal resesif geçişli bir metabolik bozukluktur. Klinik belirtiler arasında kronik diyare, peteşi, ortostatik akrosiyanozis, psikomotor gecikme ve gerileme, nöbetler ve hipotoni yer almaktadır. EE tanısı klinik bulgular ve artmış kan laktat düzeyleri, C4- ve C5-asilkarnitin esterleri, plazma tiyosülfat ve idrar etilmalonik asit laboratuvar bulguları ile önerilmektedir. Tanı, moleküler genetik testlerde ETHE1'deki bialelik patojenik varyantların tanımlanmasıyla konur.

32 yaşında kadın hasta solunum sıkıntısı, ensefalopati tablosunda acil servise başvuran olgunun etyolojiye yönelik yapılan değerlendirmesinde çekilen beyin MR'da bilateral kaudat nukleus başı, putamende T2 hiperintens, santral nekroz gösteren, periferik difüzyon kısıtlaması gösteren, kanama ve kalsifikasyon içermeyen lezyonlarda mevcuttur şeklinde yorumlanmıştır. Yapılan tetkiklerde ensefalopatik dönemde bakılan laktat yüksekliği nedeniyle tarafımızca değerlendirilen hastanın anne baba akrabalığı, kardeş ölüm öyküleri, gelişim geriliği, davranış sorunları olması nedeniyle yapılan metabolik tetkiklerde idrar organik asit analizinde etil malonik asit atılımında artış saptandı. Gönderilen ETHE1 gen analizinde yeni varyant c.739T>C(p.C247R) homozigot olarak saptandı. Aile öyküsünde 43 yaşında erkek kardeş mental retarde (menenjit sekeli?) olduğu öğrenildi. Kardeşinde de ETHE1 gen analizinde c.739T>C(p.C247R) homozigot olarak saptandı. Öyküsünde ensefalopati atağı tariflenmiyor, spontan peteşi, akrosiyanoz ve hipotoni gibi tipik semptomların tümü yoktu.

Bu çalışma ile tekrarlayan ensefalopati atağı ile gelen erişkin olguların ayırıcı tanısında da EE'nin yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.



Yeni kalıtsal metabolik hastalık grubu: Aminoaçil-TRNA sentetaz defektleri; Tek merkez deneyimi

Kısmet Çıkkı¹, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Çocuk Metabolizma BD.

Aminoaçil-tRNA sentetazlar (aaRSlar) tRNA'nın amionasit ile açılanmasını sağlayarak hem sitoplazma hem mitokondride protein sentezinde görev alan enzimlerdir. Tüm aaRSlar nükleer DNA tarafından kodlanır, mendelyen kalıtım gösterirler. 2 aaRS hem mitokondri hem sitoplazmada görev alırken diğerleri sitoplazma ve mitokondri için ayrı ayrı sentezlenirler. aaRS eksiklikleri ile tanımlanmış hastalıklar nadir ve klinikleri son derece heterojendir. Bu grup hastalıklar çoklu sistem tutulumu gösterebileceği gibi izole tek sistem tutulumu da olabilir. Semptomlar erken infantil dönemden erişkin döneme kadar farklı zamanlarda ortaya çıkabilir.

Merkezimizde 10 farklı aileden aaRS eksikliği tanısı alan 12 vaka takip edilmiştir. 12 hastada 9 farklı aaRS eksikliği vardı. 4 hastada sitoplazmik aaRS eksikliği (FARSB,GARS1,YARS1) varken, 8 hastada mitokondriyal aaRS eksikliği (VARS2, SARS2, EARS2, NARS2, RARS2, AARS2) mevcuttu. Sitoplazmik aaRS eksikliği olan hastaların 3'ü kadın; 1'i erkekti. Mitokondriyal aaRS eksikliği olan hastaların 5'i kadın; 3'ü erkekti.. Sitoplazmik aaRS eksikliği olan hastaların tanı yaşları 4 ay ile 30 yaş arasındayken; mitokondriyal aaRS eksikliği olan hastaların tanı yaşları 2 ay ile 7 yaş arasında değişmekteydi. 2 hasta dışında diğer hastalarda anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Hastaların tamamı WES analizi ile tanı aldı. 5 hasta bu süreçte kaybedildi, 7 hastanın klinik izlemine devam edilmektedir. Kaybedilen hastaların tamamı mitokondriyal aaRS eksikliğiydi. 6 hastada nöbet, 1 hastada laktik asidoz, 2 hastada interstisyel akciğer hastalığı, 1 hastada nöropati, 1 hastada böbrek yetmezliği, 1 hastada hipotoni ön plandaydı.

Klinik olarak son derece heterojen olan bu hastalık grubunda son zamanlarda yeni fenotipler tanımlanmaktadır. Yeni tanımlanan bu hastalık grubu tahmin ettiğimizden daha sık olabilir ayırıcı tanıda muhakkak akılda tutulmalıdır.



Çocuklarda Leber'in Herediter Optik Nöropatisi: Klinik ve genetik özellikler

Gülen Gül Mert¹, Serap Bilge¹, Deniz Kor², Derya Bulut², Faruk İncecik¹, Kemal Yar³, Sevcan Tuğ Bozdoğan⁴, Özlem Hergüner¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON), oksidatif fosforilasyon bozukluğuna bağlı mitokondrial DNA nokta mutasyonları sonucu ortaya çıkan, genellikle bilateral, ağrısız görme kaybına neden olan bir hastalıktır. Çalışmamızda çocukluk çağında nadiren bulgu veren bu hastalığın klinik farklılıklarının ve genetik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi ve Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda 2015-2021 yılları arasında LHON tanısıyla en az 1 yıl izlenen 9 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 8'i erkek, biri kızdı. Hastaların yaş ortalaması $12,2 \pm 5,8$ yıl, şikayetlerin başlama yaşı ortalama $9,2 \pm 6,3$ yıl, izlem süresi ortalama $2,8 \pm 1,5$ yıl idi. Dört hastada anne-baba arasında akrabalık, beş hastada aile öyküsü mevcuttu. Beş hastada mitokondriyal solunum zincirinin kompleks I alt birimlerini etkileyen primer (mtDNA) nokta mutasyonu olan m.11778G>A, diğerlerinde sekonder mutasyon m.3316G>A ve m.6261G>A saptandı. Hastaların %78'inde her iki gözde eş zamanlı görme kaybı gelişirken, diğerlerinde önce tek taraflı görme kaybı geliştikten sonra diğer gözde görme kaybı gelişti. m.11778G>A mutasyonu olan hastaların birinde akut ağrılı görme kaybı ve optik sinirde kontrastlanma artışı mevcuttu. Ek nörolojik bulgu olarak iki hastada myopati, bir hastada tremor mevcuttu.

Çocukluk çağında başlayan LHON'da en sık m.11778G>A primer nokta mutasyonu gözlenirken, en sık klinik bulgu akut başlangıçlı bilateral görme kaybıydı. Farklı klinik bulguların genetik mutasyonlarla ilişkisini ortaya koymak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



Gelişimsel Regresyon Kliniği ile Başvuran Mitokondriyal Kompleks I Eksikliği Olgusu

Selen Özhan¹, Asburçe Olgaç¹, Mustafa Kılıç¹

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

Kompleks I (NADH:ubiquinon oksidoredüktaz) eksikliği, mitokondriyal solunum zinciri bozukluklarından en sık görülenidir. Klinik olarak çok heterojen olup, yenidoğan ölümlerinden geç başlangıçlı nörodejeneratif hastalıklara kadar geniş bir klinik spektrum gösterir. Yürüme güçlüğü ve regresyon kliniği ile başvurup, tüm egzom analizinde kompleks I eksikliği tanısı alan bir vaka sunulmuştur.

3 yaşında, erkek hasta, yeni başlayan yürüme güçlüğü şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde annenin oligohidroamniyoz ile takip edildiği, hastamızın 32 haftalık prematüre doğum öyküsü olduğu, gelişim basamaklarının hafif geriden seyrettiği ancak yürüyebildiği ve cümle kurabildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde hafif kas güçsüzlüğü, dengesiz ve parmak ucunda yürüme olduğu, DTR'lerde artış tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde hafif laktat yüksekliği [35 mg/dl (N: 5-20 mg/dl)], kan aminoasit analizinde hafif alanin yüksekliği mevcuttu. Kranyal MR görüntülemesinde bilateral kaudat nükleus ve putamanlarda T2 sekanslarda hiperintens tutulum ve MR spektroskopide kolin değeri kreatine göre artmış ve NAA normale göre azalmış olarak değerlendirildi. Tüm egzom analizi sonucunda NDUFS7 geninde c.431C>T;p.Pro144Leu homozigot mutasyon tespit edildi. Hastaya mitokondriyal kompleks 1 eksikliği tanısı konularak mevcut tedavisine koenzim Q10, karnitin, biotin ve B vitamini kompleksi eklendi.

Mitokondriyal kompleks 1 eksikliği olgularının klinik bulguları ve prognozu oldukça değişken olması nedeniyle nörolojik bulgularla gelen ve kranyal görüntülemesinde bilateral simetrik bazal ganglia tutulumu olan hastalarda akılda bulundurulmalıdır.