



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Nöroloji BD
Olgu Sunumu

12 Temmuz 2018 Perşembe

Dr. Duygu Köse

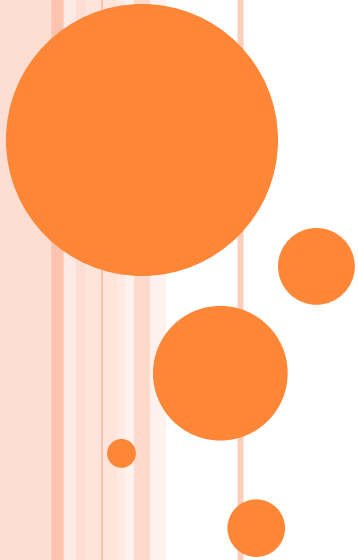


KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİMDALİ
ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİMDALİ
OLGU SUNUMU

ARŞ. GÖR. DR. DUYGU KÖSE

12.07.2018



OLGU

- 11 aylık kız hasta



ŞİKAYET

- Gelişim basamaklarında gerilik



HİKAYE

- 36 GH'da, C/S ile, 2700 gr doğmuş, solunum sıkıntısı nedeniyle 12 gün YDYBÜ yatışı olmuş.
- İlk kez göz kontağı ve nesne takibi olmadığı için 8 aylıkken doktora götürülmüş.
- B12 vitamin eksikliği olabileceği söylenerek tedavi başlanmış.
- Gelişim basamaklarında belirgin ilerleme olmaması üzerine 11 aylıkken polikliniğimize başvurdu.



ÖZGEÇMİŞ-SOYGEÇMİŞ

- **Başını 4 aylıkken tutmuş.**
- **Destekli oturma 7-8 aylık başlamış,**
- **Desteksiz oturma yok.**
- **Göz kontağı zayıf, sese yönelimi var.**

- **Anne:36 yaş, sağ-sağlıklı**
- **Baba: 40 yaş, sağ-sağlıklı**
- **Akrabalık: 1. derece kuzen evliliği var.**
- **1.çocuk: 13 yaş, erkek, sağ-sağlıklı**
- **2. çocuk: 4 yaş, erkek, sağ-sağlıklı**
- **Bir erkek kardeşi benzer yakınmalarla 1,5 yaşındayken kaybedilmiş.**



FİZİK MUAYENE

- Baş çevresi (3-10 P) , boy ve kilo (50-75 P) , vital bulguları stabil.
- **Yaygın hipotonisitesi vardı. Baş kontrolü zayıf, göz takibi ve çevreyle ilişkisi yok.**
- **Dört ekstremitede spastisitesi mevcut.**
- **DTR canlı, distale yayılıyor.**
- Dismorfik bulguları yok.
- Diğer sistem muayeneleri normaldi.



ÖN TANI ???
TANI İÇİN HANGİ
TETKİKLERİ
İSTEYELİM ???



- Santral hipotoni ayırıcı tanısına yönelik;
 - Yapısal beyin anomalileri
 - Kromozom anomalileri ve genetik sendromlar
 - Nöro-metabolik hastalıklar
 - B12 vitamin eksikliği
 - Hipotiroidi



LABORATUVAR-1

- WBC: 7200 /mm³
- LYM: 3100 /mm³
- NEU: 3200 /mm³
- HGB: 12 g/dL
- HCT: % 34
- **MCV: 95 fL**
- PLT: 494.000 /mm³
- Periferik yayma:
megaloblast
görülmedi.

AKŞ: 70 mg/dL
Üre: 11 mg/dL
Kreatinin: 0.24 mg/dL
Na: 137 mEq/L
K: 4.5 mEq/L
Ca: 10.7 mg/dL
Mg: 2.2 mg/dL
P: 4.8 mg/dL
Ürik asit: 2.6 mg/dL
CPK: 160 U/L



LABORATUVAR 2

- Kan gazı
pH: 7.38
CO₂: 40
bikarbonat: 22
laktat: 8.8 mg/dL
- Amonyak: 67 umol/L
- **Homosistein :**
>50,00 umol/l
- Lipid profili
t.kolesterol: 180 mg/dL
trigliserid: 110 mg/dL
LDL: 90 mg/dL
- B12 Vitamin: 292 pg/mL
- Folik Asit: 22 ng/mL
- TSH: 4.2 µIU/ml
- T4: 1.02 ng/dL

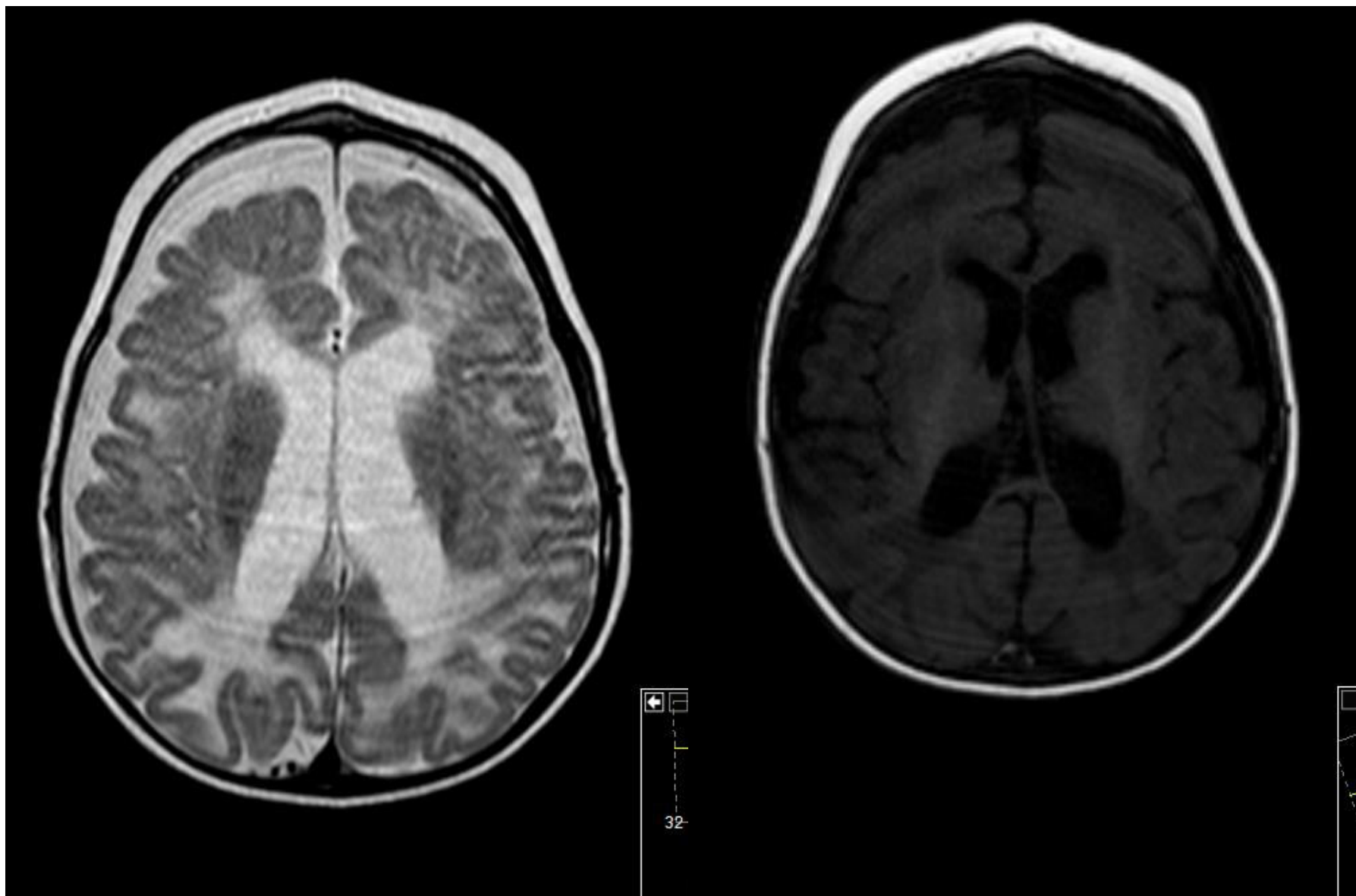


LABORATUVAR 3

- Tandem MS/MS: Normal
- İdrar organik asit incelemesi: Normal
- Plazma aminoasid analizi: Metionin ↓







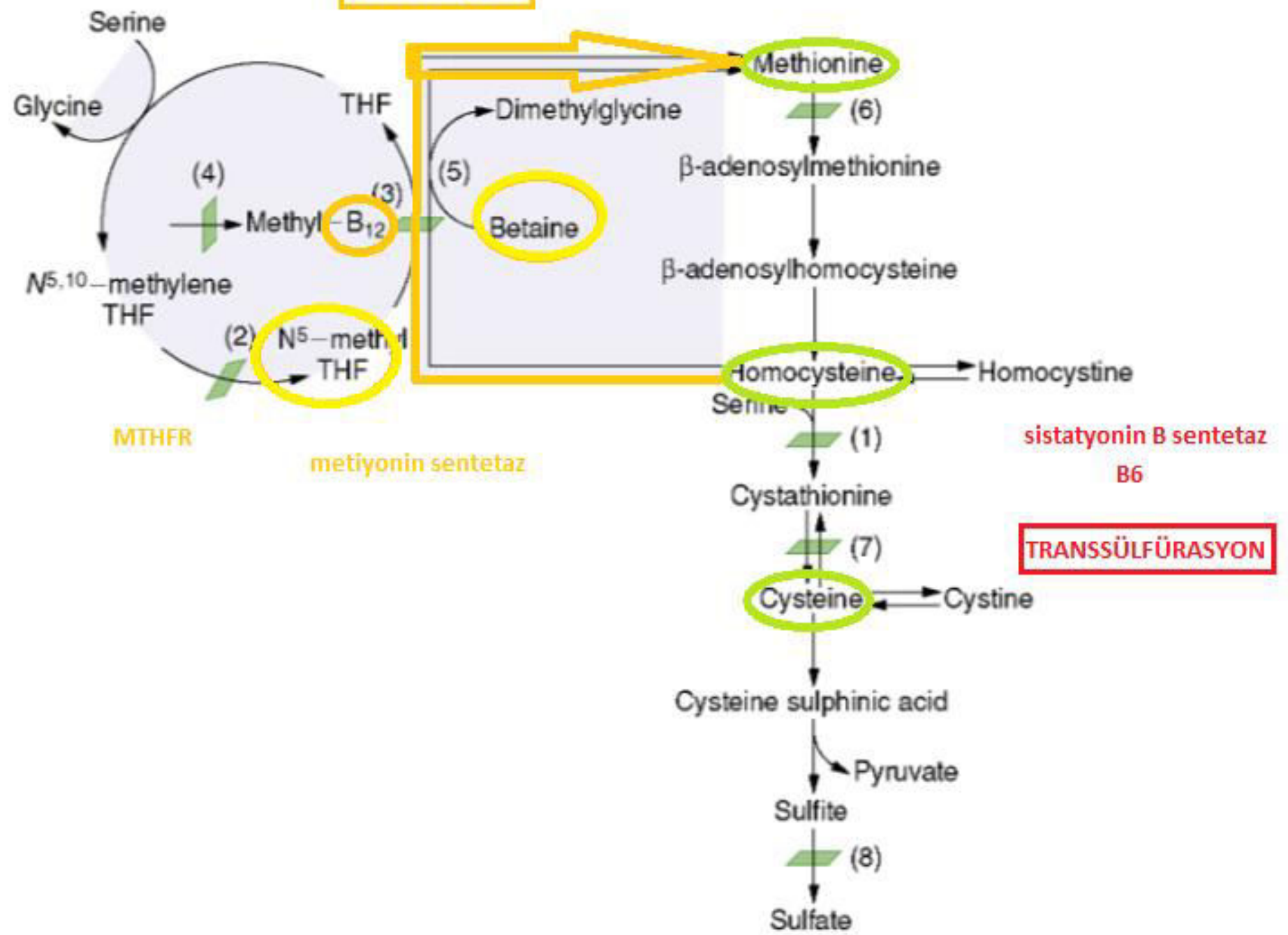
PATOLOJİK BULGULAR

- Psikomotor gerilik, santral hipotoni
- Serum homosistein düzeyinde yükselme
- Plazma metiyonin düşüklüğü
- MR: demiyelizan lökodistrofi

Bu bulgularla ön tanıda neler düşünürsünüz ?



REMÉTİLASYON



HOMOSİSTEİN YÜKSEKLİĞİ

- Sistatyonin beta sentaz eksikliği
- MTHFR eksikliği
- B12, folat, B6 vitamin eksikliği veya bu vitaminlerin metabolizmasındaki sorunlar



HOMOSİSTEİNÜRİ

- Plazma homosistein konsantrasyonu çeşitli etmenler tarafından düzenlenir.
- Homosistein metabolizmasında rol oynayan sistatyonin β sentaz (CBS), MTHFR gibi enzimlerin kalıtsal defektlerinde hiperhomosisteinemi görülebilir.
- Folat, vitamin B12 ve vitamin B6 eksikliklerinin hiperhomosisteinemi etiyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir.



homosisteinemi



Tam kan sayımı, periferik yayma, B12



B12 düşükse



Tedavi ver

B12 normal /
yüksek
megaloblastik
anemi varsa



- Kobalamin metabolizma bozukluğu

B12 normal,
megaloblastik
anemi yoksa



- Sistatyonin b sentaz eksikliği
(METYONİN YÜKSEK)
- MTHRF
(METYONİN DÜŞÜK)



TEDAVİ VE İZLEM

- Klinik, biyokimyasal ve beyin MR bulgularıyla ön planda MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz) enzim eksikliği düşünülerek genetik inceleme istendi.
- MTHFR geninde homozigot mutasyon c.440A>C (p.q147p) saptandı.



TEDAVİ VE İZLEM

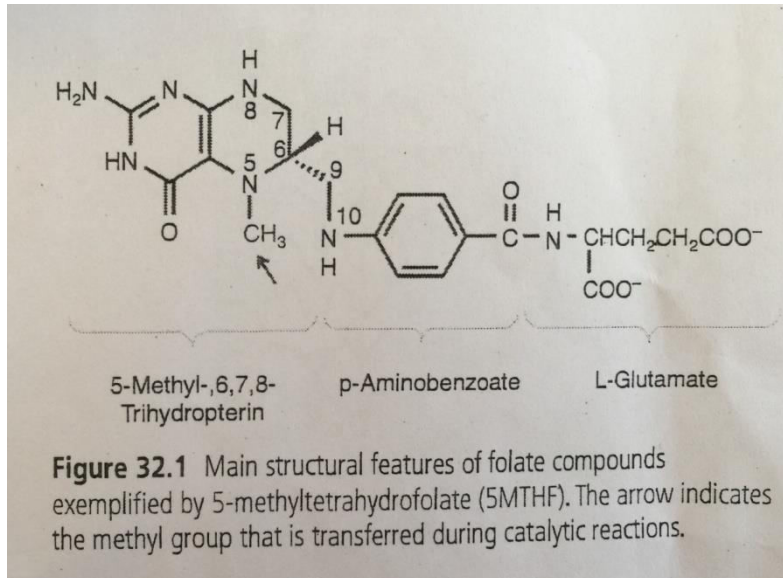
- Betain, metyonin ve kobalamin desteğine başlandı.
- Tedavinin birinci ayında, çevreye ilgisinin arttığı, annesinin sesine sesler çıkararak yanıt verdiği, zaman zaman gülümsediği öğrenildi.



MTHFR
(METİLEN TETRA HİDRO FOLAT
REDÜKTAZ)
EKSİKLİĞİ



FOLAT



Pteridin halkası
p-aminobenzoat
Glutamik asit

Esansiyel bir
vitamindir.

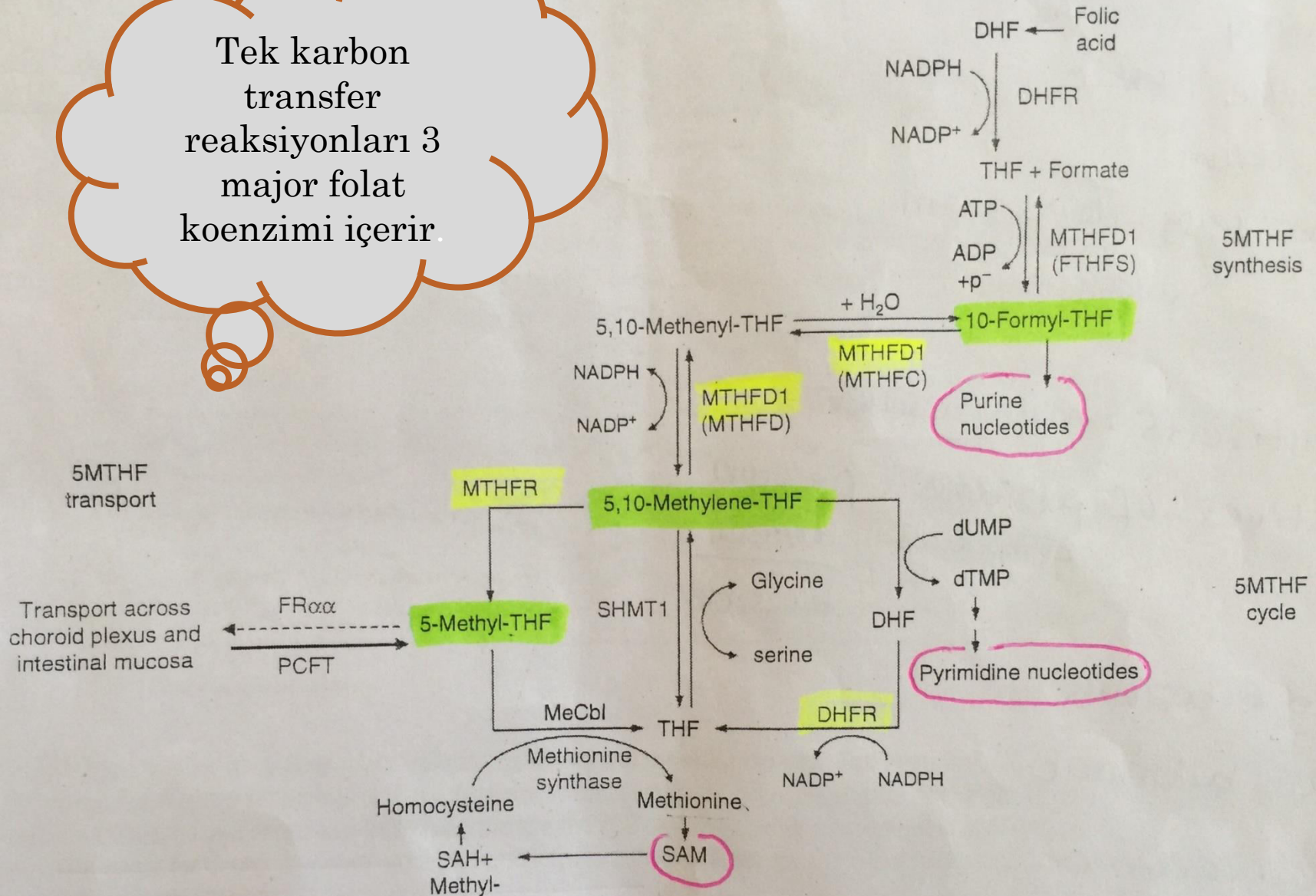
Günlük 0.3 mg folata
ihtiyaç vardır.

B₉
vitamini
(Folik Asit)

- Diyetle alınan folat, jejunumda monoglutamata hidrolize edilir, ardından indirgenip metillenerek 5MTHF'a dönüşür.
- Proton bağlı folat transportır (PCFT), folat monoglutamatın barsak asidi altında absorbe edilmesini sağlar.
- Absorpsiyon sonrası 5MTHF, diğer dokulara ve depolanmak üzere karaciğere taşınır.
 - Beyne taşınması folat reseptör alfa (FR-alfa) ile sağlanmaktadır.



Tek karbon
transfer
reaksiyonları 3
major folat
koenzimi içerir.



SEREBRAL FOLAT EKSİKLİĞİ İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR

- Serebral folat eksikliği (CFD), BOS 5-MTHF düşüklüğü ile karakterize her türlü tıbbi durumdur.
- Sadece santral sinir sistemini etkileyen tipi ve birçok doku, vücut sıvısını etkileyen sistemik tipi vardır.
- Beyin spesifik CFD folat antagonistleri, valproik asit kullanımı gibi medikal sebeplerden veya plazmadaki folat reseptörlerine karşı oluşan otoantikorlardan kaynaklanabilir.



- Serebral folat transport eksikliğinde (CFTD) hastaların bir kısmında FR-alfa reseptörünü kodlayan FOLR1 geninde mutasyon vardır.
- FR-alfa reseptörünün fonksiyon kaybı, koroid pleksus karşısına folat transportunu bozarak çocukluk çağı epileptik ensefalopatiye neden olur.
- FR- alfa bağımlı folat transportunu bozan her türlü mekanizma CFD'e neden olur.
 - Mitokondrial hastalıklar (Kearns-Sayre sendromu, Alpers Sendromu CFD ile ilişkilidir.)

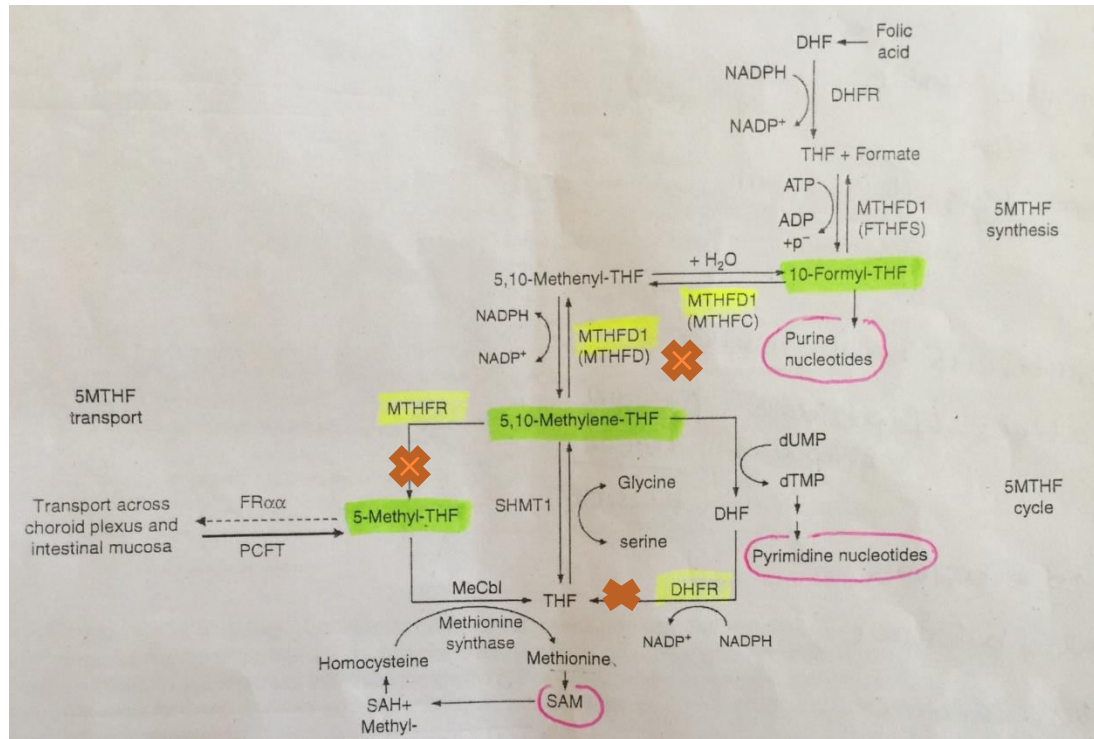


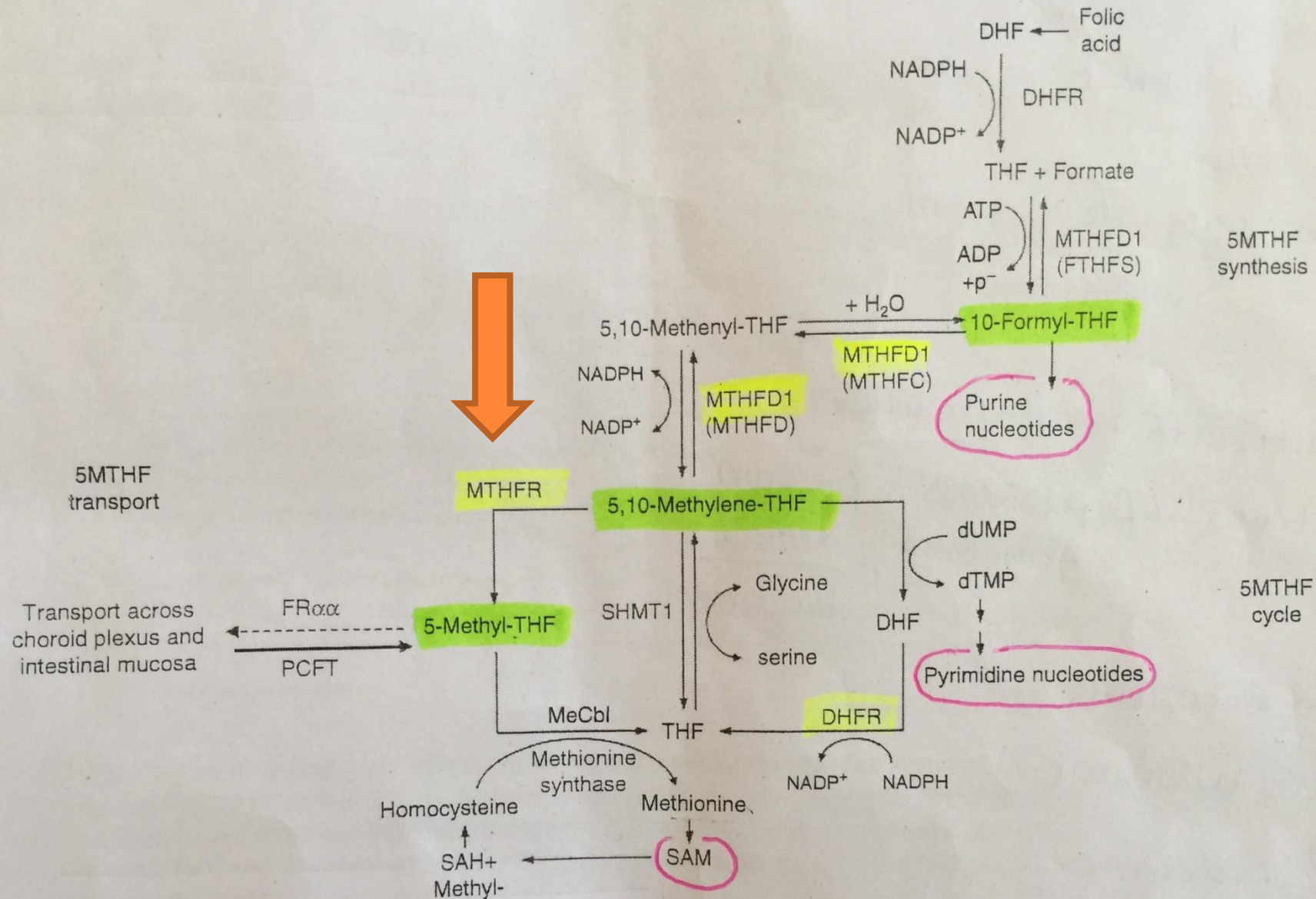
- Doğumsal metabolizma bozuklukları da CFD ile ilişkilidir:
 - Serin biyosentezi
 - Biopterin metabolizması
 - Folat metabolizmasındaki enzim eksikleri



- Folat metabolizma bozuklukları

- DHFR (dihidro folat redüktaz) eksikliği
- MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz) eksikliği
- MTHFD (metilen tetrahidrofolat dehidrogenaz) eksikliği





MTHFR EKSİKLİĞİ (METİLEN TETRAHİDRO FOLAT)

- En sık görülen kalıtsal folat metabolizma bozukluğudur.
- Semptomların başlangıcı ve şiddeti değişkendir; enzim eksikliğinin derecesi ile koreledir.
- Neonatal formu en ciddi fenotipidir, komünike hidrosefali görülür ve tedaviye dirençlidir.
- Erişkin başlangıçlı MTHFRF eksikliğinde;
 - progresif spastik paraparezi ve polinöropati
 - davranış değişiklikleri
 - bilişsel bozukluk
 - psikoz
 - nöbetler
 - 29-50 yaşlar arasında görülen lökoensefalopati



- Süt çocukluğunda MTHFR eksikliğinin en sık görülen klinik bulgusu gelişim geriliğidir. Diğer semptomlar:
 - Motor bozukluklar ve yürüme anomalileri
 - İnkoordinasyon
 - Nöbetler
 - Parestezi
 - İnme
 - Kas güçsüzlüğü
 - Bellek bozukluğu gibi psikiyatrik rahatsızlıklar
- Erken başlangıçlı MTHFR eksikliğinde;
 - infantil spazm
 - gelişim geriliği
 - hidrosefali



- EEG: Çokludiken dalga deşarjlar
- Homosisteinemi, homosistinüri ve plazma metyonin seviyesinin düşük-normal olması karakteristiktir.
- Serum kobalamin seviyesi normaldir.
- Megaloblastik aneminin ve metilmalonik asidürinin olmayışı MTHFR eksikliğini diğer metabolik bozukluklardan ayırır.
- Serum folat seviyeleri değişkendir; hastaların çoğu düşük folat konsantrasyonuna sahiptir.



TANI

- MTHFR enzim aktivitesi karaciğer biyopsisi, lökosit, fibroblast, lenfoblast ile tayin edilebilir.
- Tanı MTHFR enzim aktivitesinin gösterilmesi veya genetik olarak mutasyonun saptanması ile konur.



TEDAVİ-SONUÇ

- Betain takviyesi, ilk tedavi seçeneğidir.
 - doz:100 mg/kg/gün
 - infantlarda 250 mg/kg/gün, çocuklarda 20 g/gün'e kadar çıkılabilir.
- Erken başlangıçlı MTFHR eksikliğinin tedavi cevabı zayıftır. Ancak tedaviye erken başlanması prognozu olumlu etkiler.
- Tedavi edilmeyen veya geciken hastalarda mortalite %30'dur.
- Tedavi başarısı plazma homosistein seviyesindeki azalma ve metyonin seviyesinin normalleşmesi ile sağlanır.



- Betain desteği hedeflenen terapötik etkiye ulaşamamıştır. Alternatif tedavi seçenekleri denenmektedir:
 - folik asit, tercihen folinik asit (5-30 mg/gün p.o)
 - riboflavin (5-10 mg/gün p.o) (MTHR akt. artırmak)
 - metiyonin (40-50 mg/kg/gün max:1.5-3 gr/gün p.o)
 - 5MTHF (15 mg/gün p.o)
 - piridoksin (100-250 mg p.o) (sistatyonin sentazı)
 - kobalamin (0.5- 1 mg/gün) (metyonin sentetaz)



HASTAMIZIN KLİNİK DURUMU

- 2 yaş 5 aylık
- Hasta İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Beslenme ve Metabolizma Bölümü ile birlikte takip edilmektedir.
- Betain, kobalamin, folik asit, aspirin tedavilerine devam etmektedir.
- Başını tutabiliyor, destekli oturabiliyor, göz kontağı zayıf, obje takibi var.



SONUÇ

- Demyelinizan lökodistrofi nedeniyle araştırılan olgularda kobalamin metabolizma bozuklukları ve MTHFR eksikliğinin atlanmaması açısından serum homosistein düzeyinin değerlendirilmesi önemlidir.
- MTHFR eksikliğinde betain, metyonin, kobalamin desteğiyle nörolojik bulgularda anlamlı düzelme sağlanabildiğinden hastalığın erken tanısı önemlidir.





TEŞEKKÜRLER

