

Epileptik ensefalopatiler ve doğuştan metabolizma hastalıkları

Özlem Ünal¹, Göknur Haliloğlu², Turgay Coşkun³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Uzmanı,²Pediatrici Doçenti, ³Pediatrici Profesörü

SUMMARY: Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. (Divisions of Pediatric Metabolism, and Pediatric Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Epileptic encephalopathies and inborn errors of metabolism. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 141-188.

Most of the metabolic disorders can lead to neurologic disease, including neonatal epileptic encephalopathy. Sometimes, neonatal seizures may be the first sign of inborn errors of metabolism, a fact that makes them much more difficult to diagnose. Thus, a high index of suspicion is required. Distinctively, however, epilepsy secondary to inborn errors of metabolism is usually associated with other neurologic symptoms, such as microcephaly, hypotonia, or hypertonia. After exclusion of acquired causes such as structural or infectious causes, inborn errors of metabolism should always be considered in the differential diagnosis. Among the most common metabolic causes are disorders of neurotransmitter metabolism, disorders of energy production, and synthetic or catabolic disorders associated with brain malformation, dysfunction and degeneration. In most cases, epilepsy secondary to inherited metabolic disorders is characterized by polymorphic clinical and electroencephalographic features, such that they are difficult to classify into precise epileptic syndromes. However, specific types of seizures, such as myoclonic seizures, or distinctive electroencephalographic patterns, such as suppression burst patterns, epileptic syndrome or early myoclonic encephalopathy, may suggest a specific metabolic disease. Timely diagnosis and early treatment may improve the prognosis of these disorders. An early diagnosis of inborn errors of metabolism is crucial from the point of view of a favorable long-term outcome, because some of them can be treated effectively with dietary restriction or supplementation. In addition, all are inherited disorders that may recur in future pregnancies, and therefore their diagnosis allows for appropriate genetic counseling. The treatment of epileptic encephalopathies due to inborn errors of metabolism generally relies on the use of one or more anticonvulsant medications along with evaluation and management of any underlying etiology. Certain rare vitamin-responsive inborn errors of metabolism, for example, may present as neonatal encephalopathy with anticonvulsant-resistant seizures. Therefore, the clinicians caring for newborns with epileptic encephalopathy should consider these particular disorders early in the hospital course. In this review, the importance of considering inborn errors of metabolism in the differential diagnosis of epileptic encephalopathies is emphasized, and an overview of the diagnoses and treatments of inborn errors of metabolism most commonly associated with neonatal epileptic encephalopathy is given.

Key words: *epileptic encephalopathy, inborn errors of metabolism, burst suppression pattern, pyridoxine, pyridoxal phosphate, folinic acid, neurotransmitters, newborn, infant.*

ÖZET: Kalıtsal metabolizma hastalıklarının birçoğu aralarında neonatal epileptik ensefalopatilerin de yer aldığı değişik nörolojik tablolara yol açabilir. Yenidoğan konvülsiyonları kalıtsal metabolik hastalıkların ilk belirtisi olduğunda tanı konulması güç olabilir ve bu hastalıklardan şüphe edilmesini gerektirir. Konvülsiyonlara mikrosefali, hipotoni veya hipertoni gibi semptom ve bulguların eşlik ediyor olması ayırt ettirici olabilir. Yapısal anomali ve enfeksiyonlar gibi akkiz nedenlerin dışlanması sonrası ayırıcı tanıda kalıtsal metabolizma hastalıkları dikkate alınmalıdır. Epileptik ensefalopatiye neden olabilen ve sık görülen kalıtsal metabolizma hastalıkları ana grupları arasında nörotransmitter metabolizması bozuklukları, enerji üretimindeki

bozukluklar ve beyinde yapısal, işlevsel değişiklikler ve dejenerasyona yol açan sentez ve katabolizma bozukluklarını sayabiliriz. Kalıtsal metabolizma hastalıklarına ikincil epileptik ensefalopatilerde klinik ve elektrofizyolojik değişiklikler oldukça değişken olduğundan bilinen epileptik sendromlar altında gruplandırılmaları güçtür. Miyoklonik nöbetler, bürst süpresyon gibi farklı bir elektroensefalografik bulguların olması veya erken miyoklonik epilepsi tablosunun olması özgül metabolik hastalıkları akla getirebilir. Zamanında ve doğru tanı bu hastalıklarda prognozu olumlu etkiler. Kalıtsal metabolizma hastalıklarının bazılarında diyetle kısıtlama ve eklemeler ile etkin bir tedavi olası olduğundan kalıtsal metabolizma hastalıklarında erken tanı esastır. Ayrıca bu hastalıklar genetik geçişli olduğundan, doğru tanı konulması ailelere uygun genetik danışma verilmesine de olanak verir. Kalıtsal metabolizma hastalıklarına ikincil epileptik ensefalopatilerin tedavi planı altta yatan metabolik hastalığın tanı ve tedavisi yürütülürken bir veya daha çok antikonvülzan ilacın kullanılmasından oluşur. Örneğin, vitaminlere yanıt veren bazı metabolik hastalıklar antikonvülzanlara dirençli neonatal epileptik ensefalopatilere neden olabilir. Epileptik ensefalopati bir yenidoğanın bakımını üstlenen hekimler bu tür bozuklukları daima hatırd tutmalıdır. Bu derlemede epileptik ensefalopatilerin ayırıcı tanısında kalıtsal metabolik hastalıklara yer verilmesinin önemi vurgulandı ve yenidoğan ve erken süt çocukluğu dönemlerinde sıklıkla epileptik ensefalopatiye neden olabilen bozuklukların erken tanı ve tedavisi konusunda kısa bilgiler verildi.

Anahtar kelimeler: epileptik ensefalopati, kalıtsal metabolizma hastalıkları, bürst süpresyon patterni, pridoksin, piridoksal fosfat, folinik asit, nörotransmitterler, yenidoğan, süt çocuğu.

Nörometabolik hastalıkların bir kısmında nöbetler klinik tablonun önemli bir bileşenini oluşturur (Tablo I). Bu hastalık grubunda genellikle hipotoni ve/veya bilinç bozuklukları, oküler bozukluklar, hareket bozuklukları, ataksi, ilerleyici spastik paraparezi, antiepileptik ilaçlara dirençli nöbetler, dismorfik bulgular, multisistem tutulum, santral sinir sistemi kortikal gelişim bozuklukları gibi nörolojik semptomlar klinik fenotipin tanımlanması uygun biyokimyasal laboratuvar incelemeler ve kesin moleküler tanı için yol gösterici olur. Vakaların çoğunda kalıtsal metabolizma hastalıklarına ikincil epilepsiler klinik ve elektrografik olarak polimorfik ve hastalıklara özgül olmadığından, bilinen epileptik sendromlar içerisinde sınıflandırılması güçtür. Rutin kullanılan antiepileptik ilaçlara direnç, aile öyküsü, miyoklonik tipte nöbetler gibi özel tip nöbetler, “bürst süpresyon” paterni gibi özel elektroensefalografik bulgular, epileptik sendrom, erken miyoklonik ensefalopati (EME) varlığı nörometabolik hastalığa işaret edebilir.¹

Nöbetler, amino asit metabolizması bozukluklarında sık karşılaşılan belirtilerdendir (Tablo I).

Bunların bazılarında nöbetler sık görülürken, bazılarında daha seyrek. ‘Maple syrup

urine’ hastalığında (MSUD) nöbetler genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkar. İntermittan ve orta dereceli vakalarda ise nöbetler daha geç ortaya çıkar, ya da hiç görülmez. Non-ketotik hiperglisinemi (NKH) hayatın ilk haftalarında EME görülür.² Atipik varyantlarında nöbetler seyrek. Sülfat oksidaz eksikliği, serin eksikliği veya γ -aminobütirik asit (GABA) ilişkili bozukluklarda farklı tipte nöbetler görülür. Monoamin biyosentez bozukluklarında nöbetler seyrek, paroksizmal distoni yanı sıra nöbet olarak yorumlanabilir. Değişik tipte nöbetlerin eşlik ettiği amino asit metabolizması bozukluklarında zamanında tanı ve erken tedavi ile prognoz iyidir.

Neonatal epilepsiler arasında kuvvetle metabolik hastalık düşündürecek bir elektroklinik (klinik ve EEG bulguları ile birlikte) sendrom vardır. Erken miyoklonik ensefalopati (EME) adı verilen bu sendromda miyoklonik atımlar ekstremiteleri ve yüzü içine alır ve EEG’de yaygın “bürst süpresyon” paterni görülür.³ Şekil 1’de EEG’de tipik bürst süpresyon paterni bulunan ve nonketotik hiperglisinemi tanısı alan bir hastanın EEG bulguları sunulmuştur.

Yenidoğanın epileptik nöbetleri beyin matürasyonu ile ilgilidir; genellikle kısmi motor, lateralize olabilen otonomik disfonksiyon veya

jeneralize tonik şekildedir. Bazen nöbetlerin yenidoğanın spontan fizyolojik motor aktivitesinden ayırt edilmesi güçtür. Bebeğin hareketlerinde azalma, tonik göz deviasyonu, soluklukla birlikte letarji, siyanoz, taşikardi veya basit çığneme hareketleri eşlik edebilir. Başlangıçta karakteristik, stereotipik hareketler ile birlikte yenidoğanın davranışlarında değişiklik olması ve olayın ani olarak sonlanması epileptik olduğu lehinedir.⁴

Metabolik hastalıklara eşlik eden nöbetler, başlangıç yaşı ve nöbetin tipi açılarından değişkenlik gösterir. Klinik değişkenlik üzerinde etkili olan faktörler; enzim eksikliğinin derecesi, metabolik bloğun yeri, kritik bir substratın eksikliği veya ara metabolitlerin nörotoksitesitesidir. Belirtiler intrauterin, doğumda ve daha sonra ilk bir yaş içinde ortaya çıkabilir. İntrauterin nöbetler anne tarafından bebeğin anormal abartılı hareketleri olarak yorumlanabilir. Doğumdan sonra

bebeklerde bilinç değişiklikleri, kas tonusu değişiklikleri, düzensiz solunum, hıçkırık, apne, otonom bozukluklar, çoklu nöbet tipleri ile karakterize epileptik ensefalopati tablosu vardır. Üre döngüsü bozuklukları ve MSUD gibi toksik ensefalopatilerde sistemik belirtiler de bulunduğundan, bu bebeklerin çoğu yenidoğan ünitelerinde hipoksik-iskemik ensefalopati veya sepsis tanısı alır.

Santral sinir sistemi matürasyonu nöbet semiyolojisi üzerine doğrudan etkilidir. Bu nedenle kalıtsal metabolizma hastalıkları ile birlikte olan nöbetlerin yaşa bağlı ortaya çıkış şekilleri, yaşa bağlı epileptik ensefalopatiler ve epileptik sendromlar içerisinde tanımlanmıştır. Başlangıç yaşına göre metabolik epileptik ensefalopatiler Tablo II'de özetlenmiştir.

Örneğin glisin ensefalopatisi EME olarak ortaya çıkar, erken infantil epileptik ensefalopati (EIEE) ise adenilosüksinaz eksikliğinde tanımlanmıştır.

Tablo I. Metabolik kökenli nöbetlerin edinsel ve kalıtsal nedenleri.

Edinsel		
Hipoglisemi Hipokalsemi Hipomagnezemi Hiponatremi		
Toksik bileşikler İlaçlar, uçucu bileşikler Kurşun		
Kalıtsal	Tedavi edilebilir	Bugün için tedavisi olmayanlar
	Hipoglisemi Piridoksin bağımlı Folinik asit bağımlı	Nonketotik hiperglisinemi Sülfit oksidaz eksikliği Bazı pürin ve pirimidin metabolizması bozuklukları
	PNPO eksikliği	Mitokondriyal hastalıklar (Solunum zinciri defektleri, Alper's Hastalığı) PDH eksikliği
	Biyotinidaz eksikliği Kreatin eksikliği Serin eksikliği Nörotransmitter bozuklukları Glukoz transporter 1 eksikliği Üre döngüsü bozuklukları Yağ asidi oksidasyon bozuklukları Diğer organik asidemiler Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği MTHFR eksikliği Homosistinüri Molibden kofaktör eksikliği Primer hipomagnezemi	Trikarboksilik asit bozuklukları Peroksizomal bozukluklar Lizozomal enzim eksiklikleri Nöronal seroid lipofuksinozis Konjenital glikozilasyon bozuklukları Menkes hastalığı*

PNPO: pridoks(am)in-5'-fosfat oksidaz, PDH: piruvat dehidrogenaz, MTHFR: metilen tetrahidrofolat redüktaz.

*Erken tedavi nöbetleri azaltabilir.

Neonatal dönemde şiddetli konvülsiyon ile ortaya çıkanlar, daha sonra form değiştirerek infantil spazma doğru değişim gösterir. Hasta süt çocukluğu ötesine yaşarsa nöbetler miks nöbetlere (klonik, tonik, tonik- klonik, atonik ve miyoklonik nöbetler) dönüşebilir.⁵

Belirli metabolik hastalıklarda özgül tedavi yaklaşımları olduğundan, yenidoğan döneminde rutin kullanılan antiepileptik ilaçlara dirençli nöbetlerde metabolik hastalıklar düşünülmeli, özellikle erken tedavinin prognoza etkisi göz önüne alınarak vitamin bağımlı metabolik ensefalopatiler akılda tutulmalıdır.

Yenidoğan döneminde vitamin bağımlı metabolik ensefalopatilerin prototipi piridoksin bağımlılığıdır (PDE: pyridoxine dependent epilepsy OMIM: #266100). Piridoksal fosfat bağımlılığı da son zamanlarda tanımlanmış, tedavi edilebilir neonatal epilepsi nedenlerinden birisidir (Tablo I). Hekimler bu hastalıklar ve nöbetsiz dönemlerin olduğu atipik vakalar konusunda uyanık bulunmalıdır. Serin bağımlı nöbetler, glukoz transporter 1 (GLUT 1) eksikliği yenidoğan döneminde nöbetler ile bulgu verebilir ve özgül tedavileri bulunduğundan ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Neonatal konvülsiyonlar kalıtsal metabolizma hastalıklarının bazen ilk belirtisi olabilir ve bu durumda tanı konulması zor olabilir.

Tanı çoğu kez gözden kaçır ya da yanlış tanı konur. Yenidoğan döneminde görülen nöbetlerin büyük bir kısmı semptomatik, ancak %2'si idiyopatiktir. Bu nedenle, yenidoğan bir bebekte nöbet tanısı kesinleştiğinde etiyolojik olarak hipoksik-iskemik ensefalopati, elektrolit bozuklukları, intrakranial kanama, doğum travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve malformasyonları yanı sıra, kalıtsal metabolizma hastalıkları mutlaka akılda tutulmalıdır.

Kalıtsal metabolizma hastalıklarında nöbetler konvansiyonel yöntemlerle tedavilere dirençlidir, kompleks nörolojik veya multisistem hastalığın bir parçasıdır. Doğru tanı kısa sürede konulmalıdır. Bazıları erken dönemde yaklaşımlara iyi yanıt verir, tedavi verilemez ya da geç kalınırsa sonuçlar iyi değildir. Tanı konulması ayrıca genetik geçişli bu hastalıklar için ailelere izleyen gebeliklerdeki riskler konusunda bilgiler verilmesi için de önemlidir. Kalıtsal metabolizma hastalıklarının bazılarında semptomatik tedavi dışında özgül tedavi yoktur ve prognoz kötüdür.

Nöbetleri olan bir hastada ne zaman metabolik hastalık düşünülmeli?

Kalıtsal metabolizma hastalıkları, yenidoğanlarda genellikle intoksikasyon belirtileri verir; emmeme, letarji, solunum güçlüğü ve nöbetler semptomsuz bir dönemi izleyerek ortaya çıkar.

Tablo II. Başlangıç yaşına göre metabolik epileptik ensefalopatiler.

Yenidoğan nöbetleri	Aminoasit metabolizma bozuklukları, organik asidüriler, üre döngü bozuklukları, nonketotik hiperglisinemi, GLUT-1 eksikliği, molibdenum kofaktör eksikliği, izole sülfat oksidaz eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, biyotinidaz eksikliği, piridoksin bağımlı, piridoksal fosfat bağımlı, folinik asit yanıtı nöbetler, peroksizomal hastalıklar, aromatik L-aminoasit dekarboksilaz eksikliği
Erken bebeklik döneminde başlayan nöbetler	Lizozomal depo hastalıkları (gangliyozidozlar, nöronal seroid lipofusinozis), mitokondriyal hastalıklar, biyotinidaz eksikliği, GLUT-1 eksikliği, serebral kreatin eksikliği sendromları
Geç bebeklik döneminde başlayan nöbetler	Lizozomal depo hastalıkları (gangliyozidozlar, nöronal seroid lipofusinozis, Gaucher tip 2 ve 3, Niemann-Pick A ve C), mitokondriyal hastalıklar, konjenital glikozilasyon bozuklukları
Çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan nöbetler	Lizozomal depo hastalıkları (nöronal seroid lipofusinozis, Gaucher tip 2 ve 3, Niemann-Pick A ve C), Lafora hastalığı, sialidozis, mitokondriyal hastalıklar (MERRF) konjenital glikozilasyon bozuklukları

Bu şekilde başvurular MSUD, metilmalonik asidemi (MMA), izovalerik asidemi (IVA) ve üre döngüsü bozukluklarını akla getirir. Artmış anyonik gap, asidoz, ketonüri ve hiperamonemi gibi tanıya yardımcı biyokimyasal testler vardır.⁶ Birçok gelişmiş ülkede bu hastalıklar için rutin yenidoğan taramaları yapılmaktadır. Piruvat metabolizması bozuklukları, mitokondriyal hastalıklarda nöbet, emmeme, laktik asidoz ve diğer bazı sistemik belirtiler karaciğer hastalığı, kardiyomiyopati, katarakt, işitme kaybı ve renal tübüler bozukluklar görülebilir. Peroksizomal biyogenez bozuklukları nöbet, hipotoni, dismorfik bulgular, kolestaz, renal kistler, oküler anormallikler ve işitme kaybı ile bulgu verebilir.

Buna karşın bazı kalıtsal metabolizma hastalıkları “izole” nöbetler ile kendisini gösterebilir. Piridoksin bağımlı nöbetler, folinik asite yanıtı nöbetler, NKH, sülfat oksidaz eksikliği, molibden kofaktör eksikliği, GLUT 1 eksikliği, 4-aminobütirat amino-transferaz eksikliği, konjenital nöronal seroid lipofuksinozis (NCL), dihidropirimidin dehidrogenaz eksikliği, kreatin eksikliği ve serin biyogenez bozukluklarında konvülsiyon ana ya da tek semptomdur. Ketoasidoz, hiperamonemi gibi bir biyokimyasal anormallik bulunmayan bu gibi hastalıklar yenidoğan taramaları ile de ortaya çıkarılamaz. Bu hastalıklara tanı koyma yolu ayırıcı tanıda bu hastalıkları hatırd tutmak ve hedefe yönelik özgül testler yapmaktır.⁷

İzole konvülsiyona neden olan kalıtsal metabolizma hastalığı belirti ve bulguları

Yenidoğan döneminde konvülsiyona neden olan metabolik hastalıklar genellikle antiepileptik ilaçlara iyi yanıt vermez. Konvülsiyon çoğu kez tek semptom olmakla beraber, bazı hastalarda mikrosefali, hipotoni ve hipertoni

eşlik edebilir. Rutin biyokimyasal incelemeler, metabolik panel, idrar analizi ve amonyak düzeyi ölçümü klinisyeni bir metabolik hastalığa yönlendirici olmaz. EEG bulguları hastalıklara özgül değildir, çoğunda yaygın zemin ritmi düzensizliği, multifokal dikenler ve “börst süpresyon” paterni vardır. Kalıtsal metabolik hastalıklarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları bazı hastalıklarda hastalığa-özgül paternin tanınması ile tanıya yardımcı olabilir. Örneğin, molibden kofaktör eksikliğinde MRG’de hipoksik-iskemik ensefalopatiyi anımsatır değişikliklerin olması metabolik hastalık tanısının konulmasını zorlaştırır.⁸ Benzer şekilde santral sinir sistemi gelişimsel bozukluklarının MRG’de tanımlanması, kalıtsal metabolik hastalıkların varlığını dışlamaz.⁹ Genetik ve çevresel faktörler yanı sıra kalıtsal metabolik hastalıkların intrauterin ortamı modifiye ederek beyin disgenезisine neden olabileceği bilinmektedir. Peroksizomal bozukluklar, yağ asidi oksidasyon defektleri migrasyon anomalilerine, piruvat dehidrogenaz eksikliği, NKH, maternal fenilketonüri korpus kallozum disgenезisine, folik asit metabolizması bozuklukları nöral tüp defektlerine, kolesterol metabolizması bozuklukları holoprozensefaliye neden olabilir. Santral sinir sistemi kortikal gelişim bozuklukları varlığında aile öyküsü, klinik bulgular ve laboratuvar incelemeler eşliğinde kalıtsal metabolik hastalıkların tanınması, özellikle nöbetlerin klinik olarak baskın olduğu hastalarda ayrı bir önem taşır.

Nöbetlerin bir kalıtsal metabolizma hastalığına ikincil olabileceğini düşündüren ipuçları Tablo III’te özetlenmiştir.

Nöbete neden olan metabolik hastalıklar özgül

Tablo III. İzole konvülsiyon nedeni olarak kalıtsal metabolizma hastalığı olasılığına işaret eden belirti ve bulgular.

- Prepartum başlayan konvülsiyonlar
- Yenidoğan, süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkan nöbetler
- Gelişimin değişik alanlarında nörolojik ve fonksiyonel bozukluklarla birlikte klinik veya subklinik nöbetler
- Kullanılmakta olan antiepileptik ajanlara dirençli nöbetler
- İlerleyici klinik ve elektroensefalografik kötüleşme görülmesi
- EEG’de hipsaritmi veya “börst süpresyon” paterni olması
- Nörogörüntüleme (MRG, MRS) kalıtsal metabolik hastalık düşündürecek patern
- Doğumda belirgin anoksi olmamasına rağmen MRG’de ağır hipoksik-iskemik ensefalopati bulgularının varlığı
- Bilişsel ve uzun süreli gelişim üzerinde olumsuz etkilerinin görülmesi

EEG: elektroensefalografi; MRG: manyetik rezonans görüntüleme, MRS: manyetik rezonans spektroskopi.

tedavisi olanlar ve yenidoğan döneminde tanısı kolayca konulabilen ancak tedavisi olmayanlar şeklinde iki ana grupta incelenebileceği gibi, metabolik hastalık ana grupları altında da (amino asit metabolizması bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar, lizozomal hastalıklar gibi) toplanıp gözden geçirilebilir. Bu yazıda doğuştan metabolizma hastalıkları ile ilişkili epileptik ensefalopatiler, ilgili ana başlıkları altında ele alınacaktır.

Patogenezi

Metabolik kökenli yenidoğan epilepsilerinde patogenetik mekanizmalar metabolik hastalığa yol açan enzim bloğuna göre değişir (Tablo IV). Şematik olarak beş alt grup saptanmıştır:¹⁰

- Nörotransmitter metabolizmasına ilişkin olarak nöronal uyarıların deşarj ve inhibisyonu arasındaki dengenin bozulması,
- Serin gibi bir esansiyel amino asitin sentezlenememesi,
- Enerji, özellikle beyin için temel yakıt olan glukozun sağlanamaması,
- Hiperamonemilerde olduğu gibi endojen intoksikasyon,
- Metabolik bozukluğun antenatal dönemde ortaya çıkarak santral sinir sistemi

malformasyonlarına yol açması.

Tanısal akış şeması¹¹

Genetik-metabolik epileptik ensefalopati tanısının en çok düşünülmesi gereken durumlar şunlardır:

- Epilepsinin ilaca dirençli olması ve klinik seyrinin giderek kötüleşmesi.
- Nöbetlerin septik tablo benzeri bulgular ile birliktelik göstermesi (beslenme güçlüğü, tekrarlayan kusmalar, solunum sıkıntısı ya da apne, metabolik asidoz ve koma) veya diyet değişiklikleri ile ortaya çıkması.
- Nöbetlerin gelişimsel gecikme ile ilişkili olması, ya da daha önce kazanılmış olan gelişim basamaklarının kaybı.
- Epilepsinin başka şekilde açıklanamayan status epileptikus ile başlaması.
- EEG kayıtlarının tipik ya da özgül bir özellik göstermesi.
- Öyküde anne-baba akrabalığı olması ve/veya ailede açıklanamayan yenidoğan döneminde epilepsi ya da ani bebek ölümüne ait aile öyküsünün olması.

Erken başlangıçlı epileptik ensefalopatilerde EEG anormallikleri, fokal ve multifokal tipten, zemin aktivitesi organizasyonunun bozulması

Tablo IV. Örnekleri ile neonatal konvülsiyonların patogenetik mekanizmalarına göre sınıflandırılması.

Mekanizma	Doğuştan metabolizma hastalığı
Enerji eksikliği	Hipoglisemi GLUT 1 eksikliği Mitokondriyal solunum zincir bozuklukları
Endojen intoksikasyon	Aminoasidopatiler Organik asidüriler Üre döngüsü bozuklukları
Nörotransmitter metabolizması bozuklukları	Nonketotik hiperglisinemi SSADH eksikliği GABA transaminaz eksikliği
Santral sinir sistemi malformasyonlarının eşlik etmesi	Peroksizomal hastalıklar (Zellweger sendromu) O-glikozilasyon bozuklukları
Vitamin veya bir kofaktöre bağımlı olma	Biyotinidaz eksikliği Pridoksin/piridoksal fosfat bağımlı epilepsiler Folinik aside yanıtı konvülsiyonlar

GLUT 1: glukoz transporter 1, SSADH: süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği, GABA: γ-amino bütirik asit.

veya yavaşlaması, jeneralize anomaliler ve b6rst-s6presyon ve hipsiartitmi gibi periyodik EEG ritimlerine kadar değişebilir ve sıklıkla bir tipten başka bir tipe geçiş g6sterebilir.

Manyetik rezonans g6r6nt6leme (MRG), epileptojenik kortikal malformasyonlarda, 6zg6l ya da neredeyse 6zg6l 6zellikler g6steren sendromları saptamada 6nemlidir. Korpus kallozum disgenезisi, beyin dokusu atrofisi, serebellum ve bazal gangliyonlarda simetrik tutulum ve beyaz cevher anormallikleri doğuştan metabolik hastalıkları d6ř6nd6r6r; bununla birlikte serebral ve serebellar disgenезiler, n6ronal migrasyon bozuklukları ve hipoksik iskemik ensefalopati, bazen metabolik bir bozukluğu da maskeleyebilir. Dif6zyon ağırlıklı g6r6nt6leme (DWI: diffusion weighted imaging), beyaz cevher anormalliklerinin tanımlanmasında 6zellikle faydalıdır. Proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS), 6l6lebilen 6zg6l metabolitlerin değişiklikleri ile giden n6rometabolik hastalıklarda tercih edilebilir. İleri n6ro g6r6nt6leme y6ntemleri (SPECT: tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi -single photon emission computed tomography-, PET: pozitron emisyon tomografisi, ya da fonksiyonel MRG) konvansiyonel g6r6nt6leme y6ntemleri ile saptanamayan silik kortikal metabolik defektleri açığa çıkartabilir.

N6betlerin 6n planda olduğu epileptik ensefalopatiler

N6betler en belirgin klinik bulgu olsa bile, multisistemik tutulumu işaret eden çok değişik kanıtlar olabilir. Multisistemik kanıtlar arasında, anormal fetal hareketler ve ağlama, huzursuzluk, abartılı irkilme “startle” yanıtları, distonik hareketler, bazen mikrosefali/makrosefali, solunum sıkıntısı, karın şişliği, safralı kusma, hepatomegali, hipotermi, çok ve asidoz sayılabilir.

Sendromik fenotip

Hafif fasiyal dismorfizm, metabolik epileptik ensefalopatilerde sıklıkla g6zlenirse de, y6z bulguları ile tanı koymak, fenilketon6ri, ‘aristal-less-related’homeobox erken bebeklik ağı epileptik ensefalopatisi tip 1 (ARX-EIEE 1), s6lfit oksidaz ya da molibden kofakt6r eksiklikleri ve Menkes hastalığı dışında seyrek olarak m6mk6nd6r. Klasik fenilketon6ri hastalarında, soluk cilt pigmentasyonu, mavi

g6zler, sarı sa ve mikrosefali g6r6l6r. ARX-EIEE 1 hastaları belirgin alın, mikrognati, az gelişmiş burun kanatları ve geniş burun k6k6 ile birlikte anormal genitaliya ile kendini g6sterirler. S6lfit oksidaz ve molibden kofakt6r eksikliklerindeki tipik y6z bulguları, dolgun yanaklar ve k66k burun ile uzun filtrumdur. Menkes hastalığında kısa boy, b6y6me geriliği, vormian kemikler, mikro ya da brakisefali, eklem ya da cilt laksitesisi, hipopigmentasyon ve sert veya karışık cansız salar sıktır.

Yapısal beyin anormallikleri, fetal gelişim sırasında metabolik mikroçevre değişiklikleri ile de saptanabilir. Bu nedenle, pir6vat dehidrogenaz eksikliği, nonketotik hiperglisinemi, glutarik asid6ri tip I, Smith-Lemli Opitz sendromu, konjenital glikozilasyon defektleri, mitokondriyopatiler ve peroksizom biyogenez bozuklukları ayırıcı tanıda d6ř6n6lmelidir. Bu bozukluklar prenatal d6nemden itibaren ultrasonografi ya da fetal MRG ile araştırılabilir.

Genel bir kural olarak, edinsel mikrosefaliler genellikle metabolik fonksiyon bozukluklara bağlı iken, konjenital olanlar genetik hastalıklar ile ilişkilidir. Dikkat edilmesi gereken istisnalar ise fetal beyinin toksik fenilalanin d6zeylerine maruz kaldığı maternal fenilketon6ri ve yine mikrosefalinin konjenital olduğu fosfogliserat dehidrogenaz eksikliğidir.

Hareket bozuklukları epileptik ensefalopatinin doğrudan kendisinin bir parçası olarak değerlendirilebilir, ancak bazı genetik ve metabolik hastalıklarda, epileptik deşarjların bir sonucu olmaksızın epilepsiye eşilik eden bir bulgudur. GLUT-1 eksikliği sendromunda, intermittan ataksi ve diskinezi gibi hareket bozuklukları, epileptik fenomenden çok daha 6nde gelen belirgin bulgu olabilir. Bazı hareket bozuklukları sıklıkla hastalığın geç d6nemlerinde kendini g6sterir, ancak ince ve kaba-motor gelişim basamaklarında gecikme, koordinasyon bozukluğu, distonik duruş, rijidite ya da spastisite, di- ya da kuadrupleji gibi bazı erken bulgular yaşamın ilk yılında dahi iyi değerlendirilmelidir.

Karaciğer, b6brek, kalp, iskelet sistemi ya da g6z gibi santral sinir sistemi dışındaki organlarda kronik işlev bozuklukları/malformasyonlar, depo hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar ve değişik tip konjenital glikozilasyon defektleri y6n6nden klinik ř6pheyi artırmalıdır. Kronik

Tablo V. Elektroensefalografik özelliklere göre genetik ve metabolik epileptik ensefalopatilerin sınıflandırılması.

Tipik EEG	Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) ya da lösinosis, propiyonik asidemi Glisin ensefalopatisi, holokarboksilaz sentetaz eksikliği Üre döngü bozuklukları İnfanıl nöronal seroid lipofusinozis tip I Tay-Sachs hastalığı Alpers hastalığı Angelman sendromu	Fırça benzeri ritim Börsüstüpresyon paterni Düşük amplitüdüdlü yavaşlama Kaybolan elektroensefalogram Hızlı santral dikenler Frontal bölgelerde saniyede 1-3 Hz frekanslı sürekli diken-dalga aktivitesi Yüksek amplitüdüdlü ritmik 2-3 Hz aktivitesi (en çok frontalde) ile üst üste gelen interiktal diken ve keskin dalga deşarjları, yüksek amplitüdüdlü ritmik 4-6 Hz aktivitesi (en çok oksipitalde), özellikle posterior bölgelerde göz kapama ile artan 3-4 Hz bileşeni olan yüksek amplitüdüdlü dalgalar ile birlikte diken ve keskin dalgalar	
Baskın karakteri olan ancak çok sayıda değişik özellikler gösteren EEG	Genel Börsüstüpresyon paterni ya da multifokal deşarjlar	Bozukluklar <i>Vitamin ya da enzimatik kofaktör bağımlılığı:</i> Piridoksin bağımlı nöbetler Piridoksal 5'fosfat bağımlı epilepsi Biyotin metabolizma bozuklukları Hiperprolinemi tip II Sülfid oksidaz ve molibden kofaktör bağımlılığı <i>Peroksizomal hastalıklar:</i> Neonatal adrenolökodistrofi Zellweger sendromu spektrumu <i>Pürin ve pirimidin metabolizması bozuklukları</i> <i>Nörotransmitter bozuklukları</i> GABA transaminaz eksikliği <i>Yapısal gen mutasyonları ile ilişkili formlar:</i> ARX, CDKL5, STXBP1, SLC25A22 Hipsaritmi ve multifokal ya da izole fokal deşarjlar	Özgöl Börsüstüpresyon paterninden hipsaritmiye kadar, ancak aynı zamanda multifokal ya da fokal anormallikler, sürekli ya da aralıklı yüksek düşük delta dalgaları ile birlikte ya da birlikte olmaksızın 1-3 Hz dikenler Börsüstüpresyon paternine ilerleyen fokal ya da multifokal anormallikler Diken ve yavaş dalga paroksizimleri, börsüstüpresyon paterni Yavaş delta dalga aktivitesi, börsüstüpresyon paterni Zemin aktivitesinde yavaşlama, multifokal deşarjlar, börsüstüpresyon paterni Epilepsia parsialis kontinua ve posterior yavaşlama, börsüstüpresyon paterni Multifokal dikenler, bilateral yavaş diken ve dalgalar, börsüstüpresyon paterni, hipsaritmi Yavaş zemin ritmi ile multifokal asenkron, diken ve keskin dalgalar, börsüstüpresyon paterni Hipsaritmiye ilerleyen börsüstüpresyon paterni Yavaş diken ve dalgalar, börsüstüpresyon paterni Multifokal deşarjlar, diken ve keskin dalga paroksizimleri Jeneralize ya da fokal paroksizimler, hipsaritmi

Serin biyosentez bozuklukları	Zemin aktivitesinde yavaşlama, diken-dalga ya da yavaş ve keskin dalgalar, hipsaritmi
Organik asidüriler	Zemin aktivitesi anormallikleri, fokal ya da multifokal yavaş dikenler ve keskin dalgalar, hipsaritmi
Konjenital glikozilasyon bozuklukları	Multifokal deşarjlar, hipsaritmi
Üre döngü bozuklukları	Jeneralize teta-dalga paroksizmleri, hipsaritmi
<i>Lizozomal hastalıklar</i>	
Krabbe hastalığı	Hipsaritmi, zemin aktivitesinde yavaşlama ve ilerleyici zemin aktivitesi dezorganizasyonu
Vitamin ya da enzimatik kofaktör bağımlılığı	
Menkes hastalığı	Multifokal yüksek amplitüdlü aktivite ile birlikte düzensiz yavaş dalgalar, hipsaritmi
Yapısal gen mutasyonları ile ilişkili formlar:	Hipsaritmiye ilerleyen bört-süpresyon paterni
SPTAN1, PLCβ1, MAGI2	Multifokal deşarjlar
Özgül olmayan GLUT1 eksikliği sendromu	Değişken iktal özellikler ile 2,5'tan 4 Hz'e kadar diken-dalga deşarjları ile birliktelik gösteren normal interiktal aktivite
Mitokondriyal hastalıklar	Zemin aktivitesinde yavaşlama, bört-süpresyon paternine ilerleyen multifokal dikenler ile değişken özellikler
Kreatin metabolizması bozuklukları	Multifokal dikenler, hipersenkronizasyon, yavaş 3 Hz dalgalar, zemin aktivitesinde yavaşlama
Dravet sendromu	Başlangıçta normal, zemin aktivitesinde yavaşlama, multifokal deşarjlar, fotosensitivite

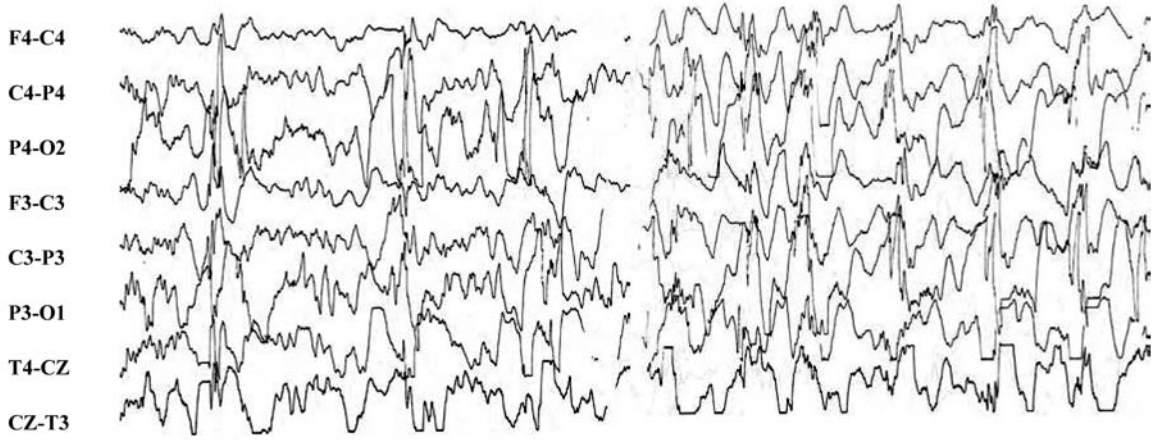
ARX: Aristaless-related homeobox; CDKL5: cyclin-dependent kinase-like 5; STXBP1: syntaxin binding protein 1; SLC25A22: solute carrier family 25 member 22; HHH: Hiperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia; SPTAN1: spectrin, alpha, non-erythrocytic 1; PLCβ1: Phospholipase C-β1; MAGI2: membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 2.

semptomların, akut metabolik bir dengesizliği takip ederek ortaya çıkabileceği de dikkate alınmalıdır.

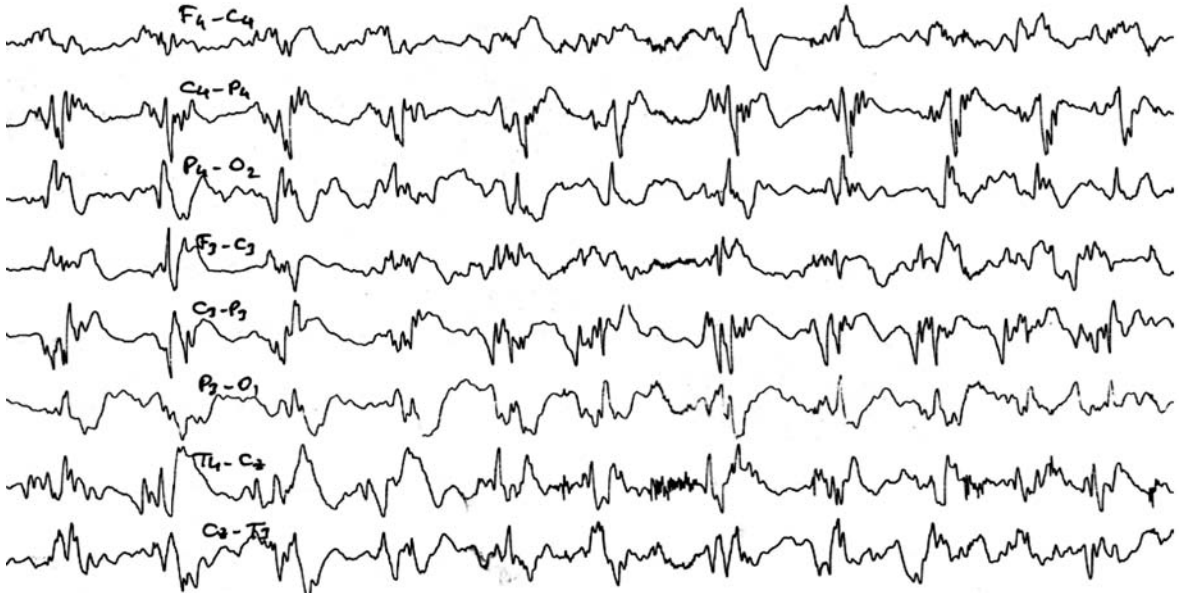
Elektroensefalografinin rolü

Metabolik epileptik ensefalopatilerde özgül EEG bulguları olmamakla birlikte paternin tanımlanması yardımcı olabilir. Bört-süpresyon paterni ile karakterize hipsaritmi paterni glisin ensefalopatisi için tanımlanmakla beraber, fenilketonüri ve Menkes hastalığında da oldukça tipiktir. Akçağa şurubu idrar hastalığında ("Maple syrup urine disease"- MSUD ya da lösinosis) ve propiyonik asidemide fırça benzeri

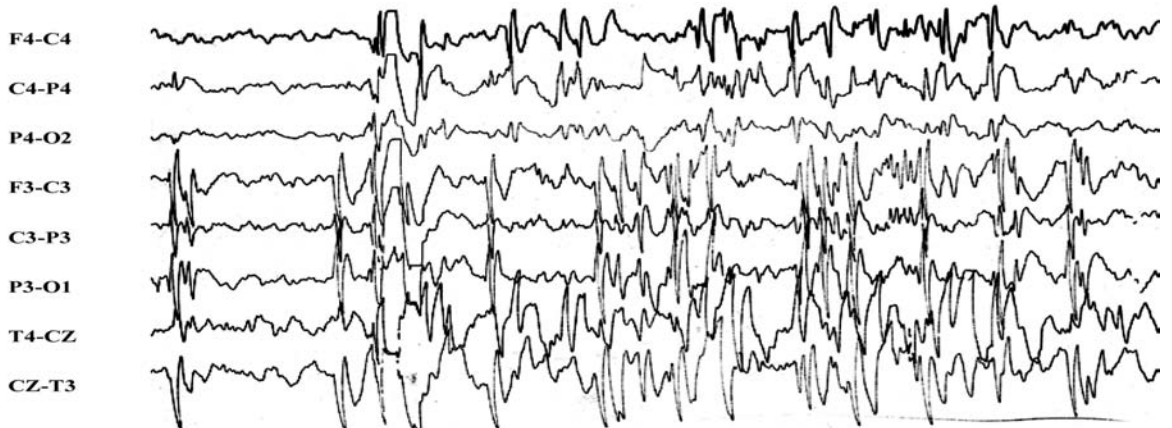
"comb-like" ritim sıklıkla gözlenir. Üre döngü bozuklukları, muhtemelen toksik bileşiklere bağlı düşük amplitüdlü yavaşlama gösterirken, X'e bağlı kreatin transporter eksikliği, yaygın multifokal tutulum ve hipersenkronizasyon gösterir. Diğer metabolik hastalıklarda EEG bulguları nöbetlerin tipine göre değişiklik gösterir: bört-süpresyon ve multifokal dikenler peroksizomal ve mitokondriyal hastalıklarda görülürken, multifokal ya da izole fokal deşarjlar, amino asit metabolizma bozukluklarında, bazı organik asidürilerde ve konjenital glikozilasyon bozukluklarında tanımlanır. Biyotinidaz eksikliğinde, zemin aktivitesinde yavaşlama



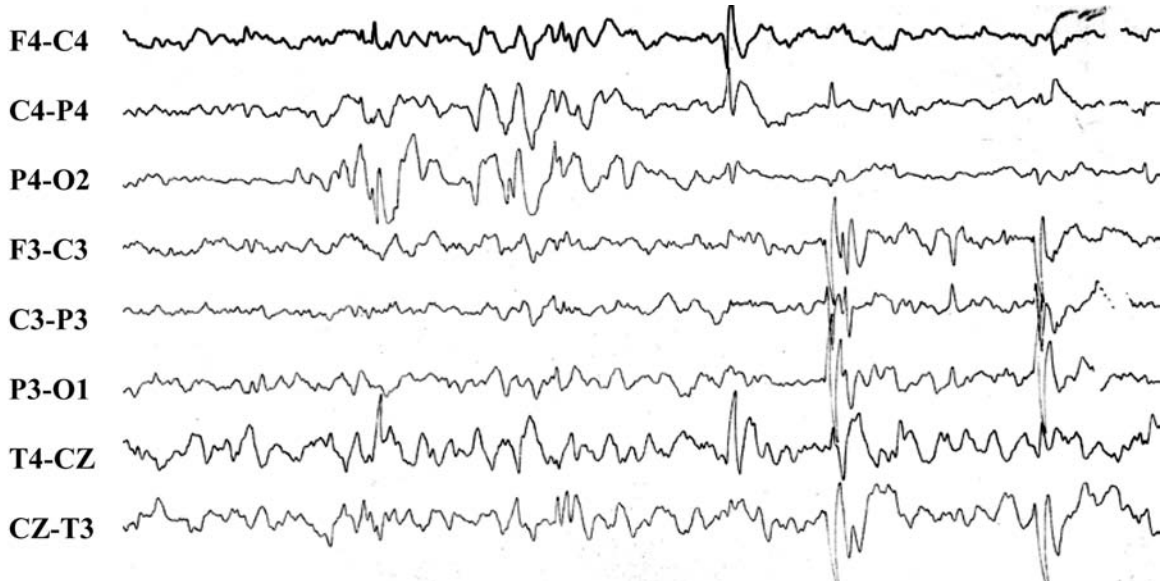
Şekil 1. A ve B. Modifiye hipsaritmi paterni.



Şekil 2. Multifokal diken, çoklu diken aktiviteleri.



Şekil 3. Senkronizasyon gösteren yüksek amplitüdlü keskin yavaş, diken yavaş dalga aktivitesi.



Şekil 4. Fenilketonürlü bir hastada EEG bulguları: Sol hemisferde belirgin olmakla beraber her iki hemisfer frontosantoro-parietal kesimlerde diken aktivitesi.

ile birlikte hızlı santral dikenler, b6rst-s6presyon paterni ya da multifokal epileptiform aktivite tanımlanmıştır. Alpers hastalığında frontal s6rekli y6ksek voltajlı diken-dalgalar bildirilmiştir. T6m depo hastalıklarında ve GLUT-1 eksikliği sendromunda ilerleyici zemin aktivitesinde yavaşlama tipiktir, n6ronal seroid lipofusinoziste kaybolan EEG bulgusu ortaya 6ıkar. Elektroensefalografik 6zelliklere g6re genetik ve metabolik epileptik ensefalopatilerin sınıflandırılması Tablo V'te 6zetlenmiştir.¹¹ Şekil 1-5'te değişik metabolik hastalıklarda g6r6len EEG 6zellikleri verilmiştir.

N6rogy6r6nt6lemenin rol6

Sendromik bir fenotip ile kendini g6steren erken bebeklik 6ağı epileptik ensefalopatileri, sıklıkla, Tablo VI'da belirtilmiş olan 6zg6l ve 6zg6l olmayan n6roradyolojik bulgular ile karakterizedir.

N6betlerin akut başladığı durumlarda, simetrik serebral tutulum ve 6zellikle bazal ganglionları ilgilendiren, kortikal ve subkortikal beyin dokularının etkilenmesi, metabolik bozuklukları (6rneğin, mitokondriyopatiler ya da bazı organik asid6riler) d6ř6nd6r6r.

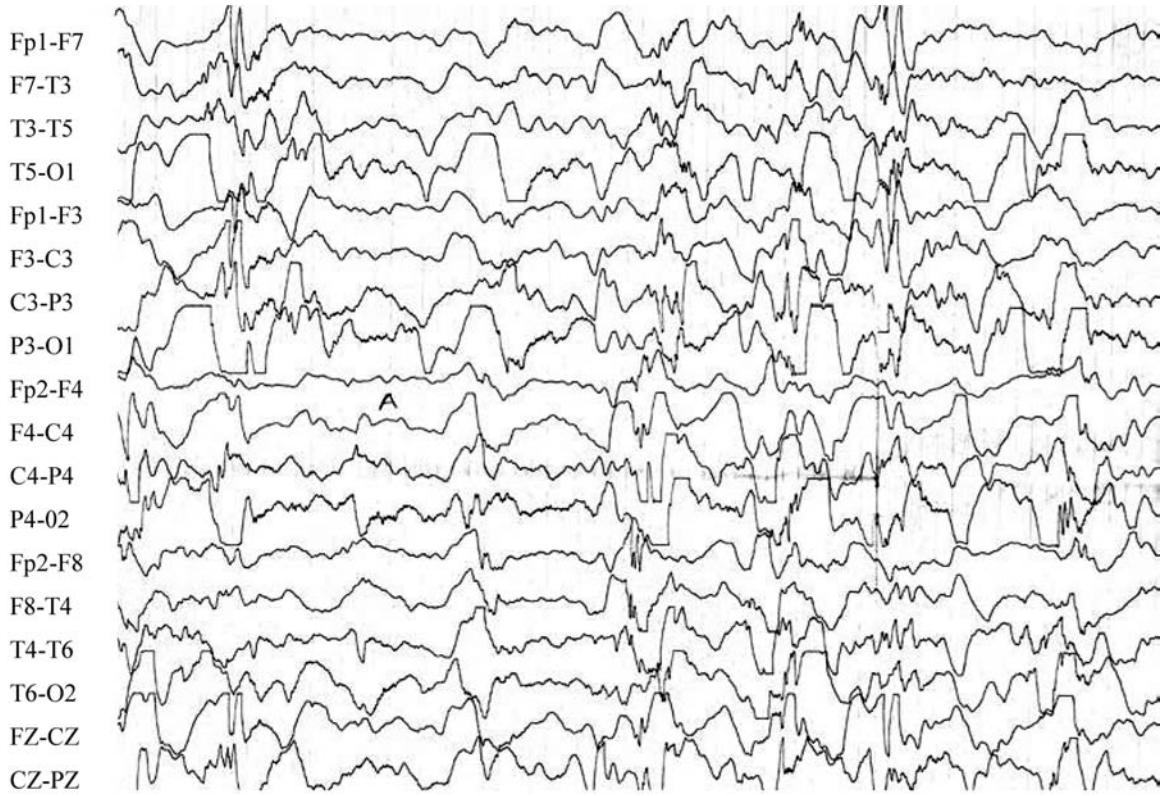
Kronik 6oklu organ hastalığı ve kendine 6zg6l dismorfizmleri olan, ya da mikro veya makrosefalinin eşlik ettiği hastalarda, n6rogy6r6nt6leme y6ntemleri kullanılarak beyin malformasyonları, posterior fossa anomalileri,

kortikal atrofi, kallozal disjenezi/agenesi ve beyaz cevher lezyonları değerlendirilmelidir. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), Menkes hastalığında g6zlendiği gibi vask6ler distorsiyonların tanımlanmasında yararlı olabilir.

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS), kreatin pikinde azalma ya da yokluk (kreatin metabolizma bozuklukları), laktat ya da glisin y6ksekliği (mitokondriyopatiler ve glisin ensefalopatisi), N-asetilaspartat piki (Canavan hastalığı) g6zlendiğinde temel tanısal yaklaşım aracı olabilir. H-MRS 6alışmaları, ayrıca 3-fosfoglisarat dehidrogenaz eksikliği ve serebral kreatin eksikliğinde, ketojenik diyet ve kreatin yerine koyma tedavisinin etkinliğini monit6rize etmede de yararlıdır. PET ile fonksiyonel n6rogy6r6nt6leme, 6zellikle GLUT1 eksikliği sendromunda, ve başka bir 6ok idiyopatik epileptik ensefalopatide, yaygın kortikal alanlar ve belli kortikal b6lgelerde, belirgin ya da silik metabolik disfonksiyonu aydınlatmada giderek daha 6ok kullanılmaktadır.

Vitamin bağımlı epilepsiler

Vitamine bağımlı metabolik hastalığı olan bazı bebekler, neonatal ensefalopati ile hastanelerin acil polikliniklerine getirilir ve n6betler rutin olarak kullanılan antiepileptik ajanlara diren 6lidir. Bu nedenle konv6lsiyon ve ensefalopatili yenidoğanı izleyen hekimler erken d6nemde vitamine yanıt veren metabolik hastalıkları g6z 6n6nde bulundurmalmıdır.



Şekil 5. Nonketotik hiperglisinemili bir hastada EEG bulguları: Multifokal diken dalga aktiviteleri, sol hemisferde belirgin börs paterni ve sağ hemisferde belirgin süpresyon paterni.

Piridoksin ve piridoksal fosfat (PLP) bağımlı konvülsiyonlar epileptik ensefalopatilerin ciddi, erken ve antenatal başlangıçlı olanlarıdır.

Piridoksin ve piridoksal fosfat bağımlılığı ve yanıt veren nöbetler birbirinden ayrılmalıdır. Literatürde sunulan bazı vakalar, piridoksin ve/veya PLP'ye yanıt veren bazı epileptik sendromlar olabileceğine işaret etmektedir. Japonya ve Tayvan'da piridoksin veya PLP West sendromu ve diğer bazı epileptik sendromların tedavisinde kullanılmıştır. West sendromunda ACTH ve piridoksin birlikte verildiğinde sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür. Wang ve arkadaşları¹² 8-15 yaş aralığında dirençli epilepsileri olan 94 çocukta piridoksin ve PLP'nin etkinliğini araştırmıştır. Doksan dört hastanın 11'inde PLP ile tam bir nöbet kontrolü sağlanmıştır. On bir hastanın altısında PLP yerine piridoksin verilmeye başlandığında nöbetler tekrarlamış, PLP yeniden başlandığında nöbetlerin kontrolü sağlanmıştır. PLP'ye yanıt veren hastaların bazıları tanı almamış piridoks(am)in 5'-fosfat oksidaz eksikliği, piridoksine yanıt verenler ise piridoksin bağımlı nöbetleri olan vakaları temsil edebilir veya piridoksin ve PLP herhangi

bir metabolik etkide bulunmadan doğrudan antikonvülzan etki yapıyor olabilir.¹²

Piridoksine bağımlı nöbetler (PDE)

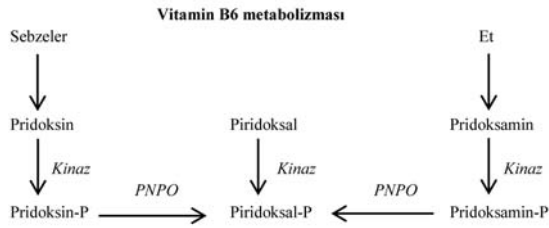
Vitamin B₆ bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerde yeterli miktarlarda bulunmaktadır. Klinik piridoksin eksikliği oldukça seyrektir. Piridoksin fosfat ve piridoksal fosfata (PLP) aktif kofaktör olan piridoksal fosfata (PLP) piridoks(am)in 5'-fosfat oksidazla dönüştürülür (Şekil 6). PLP 140'dan fazla biyokimyasal reaksiyonda rol oynar, bu vücuttaki enzimatik reaksiyonların %4'ü anlamına gelir, aralarında amino asit transaminasyonu, dekarboksilasyon reaksiyonu, steroid hormon aktivitesinin düzenlenmesi, gen ekspresyonunun regülasyonu da vardır. Nörolojik açıdan piridoksin homeostazındaki anormallikler dopaminerjik, serotonerjik, glutaminerjik ve GABAerjik nörotransmisyonunda değişikliklere neden olur.¹³

Piridoksin bağımlı epilepsi (PDE: pyridoxine dependent epilepsy), piridoksine yanıt veren fakat konvansiyonel antiepileptik ajanlara dirençli nöbetler ile karakterize otozomal resesif

Tablo VI. Genetik-metabolik erken başlangıçlı epileptik ensefalopatilerin MRG özellikleri.

Önde gelen bulgu olarak korpus kallosum tutulumu	EIEE1 (ARX-ilişkili), organik asidopatiler, pürin ve pirimidin metabolizması bozuklukları
Kortikal gelişim bozuklukları ve malformasyonlar	<i>Yapısal gen mutasyonlarına bağlı kortikal malformasyonlar:</i> Lizensefali, pakigiri/polimikrogiri, subkortikal bant heterotopi, periventriküler nodüler heterotopi, fokal kortikal displazi, şizensefali <i>Kortikal malformasyonlar ile giden metabolik hastalıklar:</i> Konjenital glutamin eksikliği, D-2-hidroksiglutarik asidemi, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Zellweger sendromu
Kortikal atrofi	Piridoksin bağımlı epilepsi, Piridoksal 5-fosfat bağımlı epilepsi, Folinik asite yanıt veren epilepsi, Biyotin metabolizması bozuklukları, Dravet ve Dravet-benzeri sendromlar, CPS1, NAGS, OTC, ASL, Klasik sitrülünemi, Arginaz eksikliği, HHH sendromu, EIEE2 (CDKL5 ilişkili), EIEE3 (SLC25A22 ilişkili), EIEE4 (STXBP1 ilişkili), EIEE5 (SPTAN1 ilişkili), Fumarik asidüri, 2-metil-3-hidroksibütiril-CoA dehidrogenaz eksikliği, Glutasyon sentetaz eksikliği, Adenilosüksinat liyaz eksikliği, Dihidropirimidinaz eksikliği, Dihidropirimidin dehidrogenaz eksikliği, Tay Sachs/Sandhoff hastalığı (GM2 gangliosidozis tip I ve II), Niemann Pick tip A, İnfanıl nöronal seroid lipofusinozis, Kreatin transporter eksikliği, Menkes hastalığı
Serebellar tutulum	Niemann-Pick tip C, Glutasyon sentetaz eksikliği, Adenilosüksinat liyaz eksikliği, Konjenital glikozilasyon bozuklukları
Bazal ganglion tutulumu	SSADH eksikliği, Metilmalonik asidemi, Propiyonik asidemi, GAMT eksikliği, AGAT eksikliği
Beyaz cevher anormallikleri	Sülfat oksidaz ve Molibden kofaktör eksikliği, Mitokondriyal hastalıklar, GABA transaminaz eksikliği, Glisin ensefalopatisi, Serin biyosentez bozuklukları, Organik asidemiler, Fenilketonüri, Pürin ve pirimidin metabolizması bozuklukları, Tay-Sachs hastalığı, Krabbe hastalığı, Niemann Pick tip C, Peroksizomal hastalıklar, Biyotin metabolizması bozuklukları, D-2-hidroksiglutarik asidemi, Fumarik asidüri, Adenilosüksinat liyaz eksikliği, EIEE (CDKL5 ilişkili), Kreatin transporter eksikliği
Fonksiyonel MRG değişiklikleri	GLUT1 eksikliği sendromu
Metabolit değişiklikleri	Kreatin metabolizması bozuklukları, Pirüvat dehidrogenaz eksikliği
Özgül karakteristik değişikliği olmayan, anormallik görülmeyen	Hiperprolinemi tip II, Perinatal hipofosfatazya, Nesidiyoblastozis, HI/HA sendromu, DEND sendromu, Rett Sendromu (MeCP2 ilişkili), Angelman sendromu, PCDH19 ilişkili epileptik ensefalopati, Konjenital glikozilasyon bozuklukları, Dravet sendromu

EIEE 1: Early infantile epileptic encephalopathy type 1; ARX: Aristaless-related homeobox; CPS1: Carbamyl phosphate synthase I; NAGS: N-acetyl glutamate synthetase; OTC: Ornithine transcarbamylase; ASL: Argininosuccinic acid lyase; HHH: Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia; EIEE 2: Early infantile epileptic encephalopathy type 2; CDKL5: cyclin-dependent kinase-like 5; EIEE 3: Early infantile epileptic encephalopathy type 3; SLC25A22: solute carrier family 25 member 22; EIEE 4: Early infantile epileptic encephalopathy type 4; STXBP1: syntaxin binding protein 1; EIEE 5: Early infantile epileptic encephalopathy type 5; SPTAN1: Non-erythrocytic alpha-spectrin-1; SSADH: Succinic semialdehyde dehydrogenase; GAMT: Guanidinoacetate N-methyltransferase; AGAT: Arginine-glycine amidinotransferase; GABA: gamma-aminobutyric acid; GLUT1: Glucose transporter 1; HI/HA: Hyperinsulinisme-hyperammonaemia; DEND: developmental delay, epilepsy and diabetes; MeCP2: methyl CpG binding protein 2; PCDH19: protocadherin 19

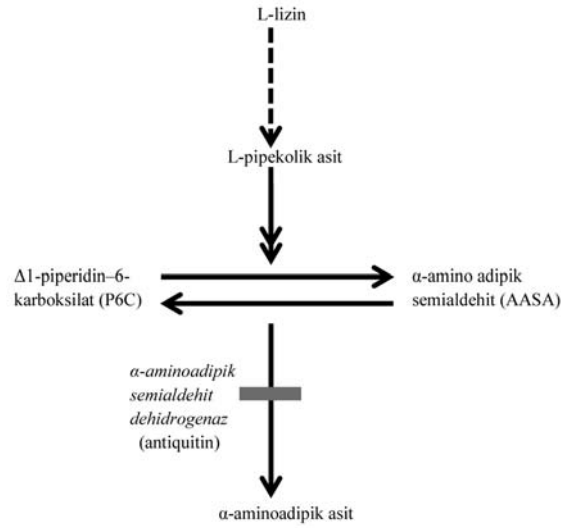


Şekil 6. Vitamin B6 metabolizması: B6'nın biyolojik olarak aktif şekli piridoksal 5'fosfattır.

geçişli bir hastalıktır. İlk kez 1954 yılında ilaçlara dirençli nöbetleri olan ve içerisinde B₆ bulunan bir vitamin karışımı ile konvülsiyonları duran bir hastada tanımlanmıştır. Antiepileptiklere yanıt vermeyen hastaya vitamin karışımı verildiğinde konvülsiyonlar kontrol altına alınmış, daha sonra karışımdan vitaminler teker teker çıkarıldığında yanıtın vitamin B₆'ya bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Annenin bir çocuğu da konvülsiyonlar ile kaybedildiğinden hastalığın genetik geçişli olabileceği vurgulanmıştır. O zamandan bu güne 200'den fazla vaka tanımlanmış olmasına karşın altta yatan bozukluk son yıllara kadar bilinmemekteydi. Piridoksine yanıt olması, piridoksin kesildikten sonra nöbetlerin tekrarlaması ile klinik olarak tanı konulmakta, tanısal bir belirteç olmaması nedeni ile de hastaların çoğu tanı alamıyordu. Uzun süre hastalığın glutamik asit dekarboksilaz eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmüş, ancak moleküler olarak bu düşünce doğrulanmamıştır. PDE'de pipekolik asidin ilk tanı koydurucu belirteç olarak bulunmasından sonra hastalığın lizin katabolizmasında rol oynayan bir enzim olan α -aminoadipik semialdehit dehidrogenaz enzim (antiquitin) eksikliğinden kaynaklandığı, *ALDH7A1* (antiquitin) geninde mutasyonlar olduğu ortaya konulmuştur.¹⁴ Folinik asite cevap veren nöbetlerin (FARS: folinic acid responsive seizures) de genetik olarak antiquitin eksikliğine benzer olduğu gösterilmiştir.¹⁵

Lizin yıkım yolunda rolü olan alfa-aminoadipik semialdehit dehidrogenaz enzimi α -aminoadipik semialdehiti (AASA) L-2-aminoadipik aside çevirir (Şekil 7). Enzimin eksikliğinde AASA ve pipekolik asit vücut sıvılarında birikir ve ikincil olarak piridoksal fosfat eksikliğine yol açar. Piridoksal fosfat santral sinir sisteminde çeşitli enzimlerin kofaktörüdür, eksikliğinde nörotransmitter yapımındaki bozukluğa sekonder olarak konvülsiyonlar görülür.

ALDH7A1 geni serebral lizin katabolizmasında



Şekil 7. Serebral lizin metabolik yolağı. Piridoksin bağımlı nöbeti olan hastalardaki alfa aminoadipik semialdehit dehidrogenaz (antiquitin) enzim bloğunun yeri işaretlenmiştir.

rolü olan ve bir aldehid dehidrogenaz olan antiquitin proteinini kodlar. Neonatal başlangıçlı ve az sayıda geç başlangıçlı PDE vakalarında homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlar gösterilmiştir. Hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS), serum ve idrarlarında AASA artmıştır. Tedaviden yıllar sonra bile bu değerler yüksek kalır, bir indirekt belirteç olan pipekolik asittir (plazma ve BOS'da) bazı hastalarda tedaviden sonra normal düzeylere inebilir. AASA; $\Delta 1$ -piperidin-6-karboksilat (P6C) ile denge halindedir; antiquitin aktivitesi azaldığından pipekolik asit ve AASA düzeyleri artmaktadır. PLP; $\Delta 1$ -piperidin-6-karboksilat ile sekestre edilmektedir. Eksitator nörotransmitter glutamik asit ile inhibitör nörotransmitter GABA arasında bir dengesizlik oluşur, ensefalopati ve dirençli epileptik nöbetler gelişir.

Epidemiyolojik çalışma sayısı kısıtlı olsa da PDE'nin oldukça seyrek (1:300.000-1:600.000) görüldüğünü söyleyebiliriz. İngiltere ve İrlanda Cumhuriyeti'nde yapılan çalışmalarda sıklığının 1:687.000 olduğu sonucuna varılmıştır. Hollanda'daki sıklığı 1:396.000'dir. Almanya'daki gözlemler sıklığının 1:20.000 olabileceğine işaret etmektedir. Son zamanlardaki gelişmelere rağmen halen birçok vaka tanı alamamaktadır.

Aşağıdaki durumlarda yenidoğanda dirençli nöbetlerin nedeni olarak piridoksin bağımlılığı

düşünülmelidir:

- Herhangi bir gebelik sorunu veya prenatal öykü yokken sağlıklı bir süt çocuğunda nedeni bilinmeyen nöbetler,
- Uzun süreli fokal ve tek taraflı nöbetler,
- Gerçek nöbetler ortaya çıkmadan önce ensefalopati semptom ve bulguları olması (huzursuzluk, ağlama ve kusma),
- Status epileptikus sırasında ölüme kadar götüren ciddi epilepsili kardeş öyküsü,
- Anne-baba arasında akrabalık olması.

Daha hafif ve atipik prezentasyonlu vakalarda tanıyı atlamamak için aşağıda belirtilen özellikleri taşıyan hastalar da piridoksin bağımlılığı açısından incelenmelidir:

- Farmakolojik antiepileptik ajanlara (fenobarbital gibi) yanıtı kısmi olan ve nöbetlerine gelişme geriliği, kognitif disfonksiyonun da eşlik ettiği vakalar,
- Konvülsiyonları kontrol altına alınamayan hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü olan bebekler,
- Piridoksine yanıtı belirsiz veya geçici olan vakalar,
- Folinik aside yanıt veren ve BOS'daki monoamin incelemesi sırasında "peak X"saptanan vakalar,
- Herhangi bir malformasyon ilişkili nöbeti olmayan bir yaş altı çocuklar.

Neonatal vitamine bağımlı epileptik ensefalopatiler içerisinde en iyi anlaşılmış olanıdır, son zamanlarda biyokimyasal ve moleküler temelleri aydınlatılmıştır. Klasik olarak PDE'li hastalar antiepileptiklere yanıt vermeyen konvülsiyonlar ile başvururlar, farmakolojik dozda piridoksin verildiğinde ve bu tedavi sürdürüldüğünde konvülsiyonlar kontrol altına alınabilir.

Genellikle ortaya çıkış şekli neonatal ensefalopatidir, huzursuzluk, hipereksitabilite, otonom bozukluklar, respiratuvar distres, abdominal distansiyon ve kusma eşlik eder. Vakaların üçte birinde hipoksik-iskemik ensefalopati düşündürilecek fetal etkilenme vardır. İlk belirtilerin ortaya çıkış zamanı yaşamın ilk 30 dakikası ile üç günü arasında değişir. Bazılarında daha geç, ilk birkaç haftada konvülsiyonlar ortaya çıkar. Daha seyrek

olarak da iki aydan sonra semptom veren geç başlangıçlı olarak yorumlanabilecek vakalara rastlanabilir. Epileptik ensefalopati bilinen antiepileptik ajanlara yanıt vermez, yüksek dozlarda piridoksine yanıt vardır. 50-100 mg dozunda intravenöz olarak verilen piridoksinle nöbetler dakikalar içerisinde durur.

Nöbetler ve eşlik eden klinik bulgular PDE'li hastalarda değişkendir. Jeneralize ve parsiyel olmak üzere hemen her nöbet türü tanımlanmıştır. Nöbetler spesifik olmamakla birlikte erken başlamaları, sık tekrarlamaları ve yenidoğan bebeğin durumu tanıya yönlendirir. Yenidoğanlarda ensefalopati ile bulgu verir, tekrarlayan parsiyel motor, jeneralize tonik nöbetler veya miyoklonus eşlik eder. Daha sonra kompleks parsiyel nöbetler, infantil spazmlar, miyoklonik ve miks nöbetler ortaya çıkabilir. Herhangi bir zaman status epileptikus gelişmesi seyrek değildir. Geç başlangıçlı olanlarda da benzer bir nöbet dağılımı vardır; infantil spazmlarla başlayabilir, jeneralize klonik, atonik, vizüel nöbetler ve intermittan status epileptikus atakları görülür. Piridoksine bağımlı nöbetleri olan hastaların hepsinde klinik nöbet vardır, bunlar seri olarak tekrarlar, bir ya da birden çok antiepileptik ilaç kullanılmasına karşın status epileptikusa ilerleyebilir. Bazı vakalar başlangıçta antiepileptik ajanlara tam veya kısmi yanıt verebilir, fakat çocuk büyüdükçe nöbetler dirençli hale gelir. Erken başlangıçlı piridoksin bağımlı nöbeti olan bebeklerin anneleri intrauterin yaşamda anormal fetal hareketler (epizodik ve tekrarlayan, "çekiçle vurur" tarzda hareketler) tanımlamaktadır.

Geç başlangıçlı vakalar olduğu gibi atipik seyirli vakalar da vardır. Atipik gidişli vakalar PDE'li vakaların üçte birinde görülür. Bu vakalarda nöbetler başlangıçta antiepileptik ilaçlarla kontrol altına alınır; haftalar, aylar sonra tekrarlamaya başlar ve dirençli hale gelir. Bazı hastalarda da ilk piridoksin uygulamasına yanıt alınmaz, başlangıç dozundan birkaç gün sonra yeniden denendiğinde yanıt alınabilir. Atipik seyirli vakalar arasında nöbetleri üç yaşa kadar geciken, otizm bulguları olan ve düşük dozlarda piridoksine yanıt veren hastalar tanımlanmıştır. Piridoksin tedavisi olan PDE'li hastalarda (a) nöbetleri tam olarak kontrol altına alınmış, normal gelişme gösteren hastalar, (b) nöbetleri tam olarak kontrol altına alınmış, ancak gelişimsel gerilik ve kognitif bozukluğu

olan hastalar ve (c) nöbet kontrolü yetersiz, gelişimsel gerilik ve kognitif bozukluğu olan hastalar olmak üzere üç grup tanımlanmıştır.

Bazı hastalarda piridoksine uygun dozlarda devam edildiği halde tekrarlayan nöbetler görülebilir. Bu hastalarda mezial temporal skleroz, hidrosefali veya diğer serebral disgeneziler gibi epilepsinin bir başka nedeni vardır. PDE'li hastalarda bazı nörogelişimsel bozukluklar tanımlanmıştır. Ekspresif dil bozukluğuna sık rastlanır, sözel olmayan kognitif defisiti olan hastalar, tonusta hafif azalma ile birlikte motor gelişim geriliği olan hastalar da bildirilmiştir. Nörogelişimsel semptom ve bulguların şiddeti multifaktöriyel nedenlerle değişkendir; klinik bulguların başlama zamanı (fetal, neonatal, geç), tanı konulana ve tedaviye başlayana kadar geçen süre, piridoksin tedavisine uyum, eşlik eden serebral disgenezi olması, henüz bilinmeyen *ALDH7A1* genotipi ile nörogelişimsel fenotip ilişkisi gibi faktörler rol oynar. Literatürde bildirilen vakalardan çıkarılan sonuç, PDE'li hastalarda karakteristik bir nöropsikolojik profil olduğu şeklindedir. Psikometrik değerlendirmelerde kognitif/verbal IQ'da azalma, özellikle ekspresif dilde sorunlar, düşük normal performans IQ saptanmıştır. Hastalığı ciddi olanlarda serebral palsy ve kognitif bozukluklar tanımlanmıştır. Bazı hastalarda obsesif-kompulsif davranış veya otizm şeklinde davranış bozuklukları da olabilir. Erken tanı ve etkin bir tedavi ile PDE'li hastalarda nörogelişim daha iyi olmaktadır, geç başlangıçlı olanlarda prognoz daha iyidir.

Son zamanlarda PDE'de biyokimyasal ve genetik bozuklukların gösterilmiş olması ile tanısal yaklaşımlarda da değişiklik olmuştur (Tablo VII ve VIII). Plazma pipekolik ait düzeylerinin başlangıçta ve tedavi başladıktan sonra ölçülmesi PDE'de indirekt bir test olarak kullanılmıştır. Plazma, idrar ve BOS'da AASA artışının gösterilmesi PDE'de altta yatan biyokimyasal bozukluğa işaret eden doğrudan bir test olmuştur. Bu hastaların serum ve idrarlarında AASA ve 6-PC düzeyleri artmış olup, serumda da pipekolik asit düzeylerinde ikincil bir artış vardır. Doğrudan tanı yöntemlerinin biri de, klinikte PDE şüphe edilen hastalarda *ALDH7A1* gen mutasyonlarının gösterilmesidir. Homozigot veya birleşik (compound) heterozigot mutasyonların gösterilmesi teşhis koydurur. Böyle vakalarda klinik olarak teşhisi doğrulamak

üzere piridoksinin kesilmesine gerek yoktur. Biyokimyasal ve moleküler genetik testlerin birlikte yapılması önerilir. Pipekolik asit ve/veya AASA düzeyi artmış, mutasyon gösterilemeyen hastalar olduğu gibi, uzun süre piridoksin alan ve zamanla pipekolik asit düzeyleri normale dönen hastalar da tanımlanmıştır. Tanısal kullanılan örnekler piridoksin verilmeden önce alınmalıdır. AASA piridoksin bağımlı nöbetler için tedaviden etkilenmemesi nedeni ile daha özgül bir belirteçtir. Pipekolik asit karaciğer hastalıklarında veya peroksizomal biyogenez bozukluklarında da arttığından daha az özgüldür. PDE ile birlikte neonatal laktik asidoz, hipoglisemi, belirgin elektrolit denge bozukluğu, hipotiroidi, diyabet insipit tanımlanmıştır.

Özel bir EEG paterni belirlenmesi güçtür. Bu hastalarda EEG, nöbetlerin tekrarlaması ve antiepileptik ilaçların başlanması sonrası elde edilebilmektedir. Bu nedenle EEG modifiye olmakta ve belirli bir patern saptanamamaktadır. Yenidoğanların EEG'sinde "börst süpresyon" paterni vardır. Daha sonra hipsaritmi ve multifokal nöbetler görülür. Bazı hastalarda nöbet telkin eden hareketler varken, EEG'de epileptik aktivite yoktur. Tedavi almakta olan veya almayan bazı hastalarda interiktal evrede EEG normal olabilir veya sadece hafif anormallikler bulunabilir. Bu nedenle piridoksin başlandıktan sonra EEG'ye bakarak karar verilmesi doğru olmaz. Piridoksin başlandıktan sonraki klinik olumlu gelişmeler, genetik ve biyokimyasal inceleme sonuçları dikkate alınmalıdır. Tanı klinik gözleme dayanır ve en güçlü gözlem ise EEG monitörizasyonu altındaki epileptik hastada antiepileptik ajanlara dirençli olan nöbetlerin intravenöz yolla verilen piridoksin ile durmasıdır. 20–100 mg'lık dozlarla sonuç alınabilir, bazı vakalarda daha yüksek dozlar gerekebilir. Bu nedenle 100 mg'lık doza yanıt alınamamışsa doz 500 mg'a kadar artırılmalıdır. Her 5–10 dakikada 100 mg doz artırımı ile 500 mg'lık doza ulaşılmalıdır. İlk piridoksin dozu verildikten sonra bazı hastalarda EEG değişiklikleri ile birlikte 24 saat süreyle letarji, hipotoni ve solunum depresyonu ile karakterize bir tablo ile santral sinir sistemi depresyonu gelişebildiğinden ilaç denemesi yoğun bakım koşullarında yapılmalıdır. EEG monitörizasyonu altında 100 mg intravenöz piridoksine yanıt tanımı güçlendirir.

Nörogörüntüleme yöntemleri ile çeşitli anormallikler bildirilmiş olmasına karşın, normal santral sinir sistemi görüntüleme bulguları saptanması da sürpriz değildir. Saptanan anormalliklerin hiçbiri PDE için patognomonik değildir. Korpus kallozumun istmusunda incelmeye, mega sisterna magna, serebral atrofi (geç tanı konan ve yetersiz tedavi alanlarda) saptanır. Şant konulmasını gerektiren ilerleyici hidrosefali olan hastalar da vardır. Bazı vakalarda serebral malformasyonlar (korpus kallozumun posterior kısımlarında hipoplazi, serebellar hipoplazi, hidrosefali, beyaz cevher anomalileri) bulunabilir. MRG'de altıncı aya doğru yaygın kortikal atrofi saptanır. On günlükken ventrikülomegali, dört yaşında iken belirgin subkortikal beyaz cevher atrofisi saptanmış vakalar vardır. Bir vakada da sekiz aylıkken saptanan serebral atrofi, tedavi ile sekiz yaş dolayında gerilemiştir. MR-spektroskopide N-asetil aspartat/kreatinin oranı azalmış olup, nöron kaybı ve anaerobik glikolizle uyumlu olarak frontal ve paryetookipital parenkimada laktat pikleri tanımlanmıştır. Az sayıda vakada mezial temporal sklerozis ve bazı vakalarda kortikal displazi tanımlanmıştır. Beyaz cevher tutulumu yenidoğanlarda supratentoriyal beyaz cevher değişiklikleri şeklindedir, tedavi ile gerileme eğilimindedir. Daha büyük çocuklarda periventriküler dismiyelinizasyon sıktır.

Sık, kısa süreli ve antiepileptiklere dirençli nöbetleri olan hastalarda 30 mg/kg/gün piridoksin oral yolla başlanır, PDE'li hastalarda 3-7 gün içerisinde nöbetler kontrol altına alınır. Cevabın geç ve maskelenmiş olabileceği hastalarda biyokimyasal ve moleküler olarak tanı dışlanıncaya kadar oral/enteral olarak piridoksin tedavisine devam edilmelidir. Piridoksin tedavisine ilk yanıt alma üç güne, bazı vakalarda 15 güne kadar gecikebilir. Günlük alınması önerilen miktarlar sağlıklı süt çocukları için 0.5 mg, daha büyük çocuk ve erişkinler için 2 mg olduğu halde, PDE'li hastalarda yüksek farmakolojik dozlara gereksinim vardır. Belirlenmiş sabit bir doz yoktur, hastalar farmakolojik dozda vitamin B₆ ile tedavi edilmeli ve tedavi yaşam boyu sürdürülmelidir. Hasta yoğun bakımda izlenmeli, nöbetleri devamlı ise veya çok sık tekrarlıyor ise EEG monitörizasyonu altında izlem yapılmalıdır. PLP 30 mg/kg/gün (3-4 doza bölünerek) 3-5 mg/kg/gün folinik asitle birlikte enteral yolla başlanmalı, 100-500 mg dozunda piridoksin intravenöz yolla verilmelidir. PLP ve folinik aside 3-5 gün devam edilmeli ve hasta yakından izlenmelidir. Böyle kısa süreli kullanımda toksik belirtilerin ortaya çıkması beklenmez. Eğer hastada PLP ya da piridoksin bağımlı bir hastalık varsa belirgin klinik düzelme olur. Eğer tedavi başarılı ve biyokimyasal ve genetik çalışmalarda destekler bulgular elde edildi ise,

Tablo VII. Antiquitin eksikliğinde tanı koydurucu testler.

Test	Materyal	İşlem	Yorum
AASA	İdrar	Rastgele alınan idrar örneği -20°C'da dondurun ve donmuş şekilde postalayın	Yarı kantitatif
AASA/P6C oranı	Plazma	Rastgele alınan idrar örneği -20°C'da dondurun ve donmuş şekilde postalayın	AASA ve P6C aynı anda ölçülür
Pipekolik asit	Plazma	Rastgele alınan idrar örneği -20°C'da dondurun ve donmuş şekilde postalayın	Pridoksin tedavisi ile düzeyleri azalır, fakat genellikle normal düzeyin üzerindedir Sonuçların değerlendirilmesinde yaşlara göre farklılıklar dikkate alınmalı Sensitivitesi iyi spesifisitesi düşük
Antiquitin mutasyon analizi	EDTA'lı kandan DNA izolasyonu		Standart dizi analizi metodu ile geniş delesyon ve dublikasyonlar saptanamaz

AASA/P6C: alfa amino adipik semialdehit/L-Δ1-piperidin 6-karboksilat.

piridoksin 12–15 mg/kg/gün, folinik asit 3-5 mg/kg/gün (PDS için) veya PLP 30-50 mg/kg/gün, 4-6 doza bölünerek (PLP bağımlı konvülsiyonlar için) uzun süreli tedaviye geçilir (Tablo IX).

Seyrek olarak az sayıda hastada hipsaritmisi ile birlikte West sendromu piridoksine yanıt verebilir. Bu hastalarda AASA eksikliği yoktur, farklı bir klinik antitedir ancak piridoksine yanıtın mekanizması anlaşılamamıştır. Bu hastalarda tedavi ile sonuçlar iyidir. Altta yatan neden ne olursa olsun, West sendromlu hastalarda üç gün süreyle piridoksin denenmesi

önerilmektedir.

Piridoksin ve piridoksal fosfata cevap veren nöbetlerin ayırıcı tanısında; PNPO eksikliğine bağlı PLP-duyarlı nöbetler, neonatal/erken süt çocuğu dönemi hipofosfatazya (TNSALP eksikliği), ailevi hiperfosfatazya (PIGV eksikliği) dışında tanımlanmamış durumlar ve nutrisyonel vitamin B6 eksikliği de bulunur.

Biyokimyasal incelemeler ve moleküler tanı yöntemleri dünyada belirli metabolizma laboratuvarlarında yapılmaktadır.

Otozomal resesif geçişli bir metabolizma

Tablo VIII. Antiquitin eksikliğinin laboratuvar bulguları.

Bulgu		Yorum
Tanı koydurucu belirteçler Tedavinin ne durumda olduğuna bakılmaksızın fikir verici	AASA/P6C (idrar, plazma, BOS) Pipekolik asit (plazma, BOS) artar.	AASA ve P6C arasında spontan bir denge olduğundan kantitatif değerlendirme sağlıklı olmayabilir. Plazma düzeyleri azalır, fakat pridoksin tedavisi ile normale gelmez. Sonuçların değerlendirilmesinde yaşlara göre belirlenmiş normal değerler kullanılmalıdır. Az sayıda süt çocukluğu dönemini geçmiş hastanın plazmasında tedavi ile normalin üst sınırında düzeyler elde edilebilir. Peroksizomal hastalıklar ve karaciğer hastalıklarında yükselebilir.
Piridoksin tedavisi altında fikir vermez	Pipekolik asit (idrar) artar.	Tedavi ile idrar düzeyleri normale gelir Sonuçların değerlendirilmesinde yaşlara göre belirlenmiş normal değerler kullanılmalı
Hastalık ilişkili belirteçler	Peak X (BOS) PLP (BOS)	HPLC ile monoamin nörotransmitter analizi sırasında antiquitin eksikliği için tipik olan bilinmeyen peak Tedavi edilmemişlerde düşük. P6C ile reksiyon sonucu sekonder eksiklik. Sadece PLP düzeyi PNPO eksikliğinden ayırtetmeye yardımcı olmaz
Nonspesifik bulgular Seyrek olarak izlenen Az sayıda vakada	Amino asitler (plazma, BOS) Treonin glisin, taurin, histidin 3-metiltirozin, alanin, glutamin artar. Laktik asidemi Hipoglisemi GABA, glutamat (BOS) Elektrolit dengesizliği Diyabet insipit Hipotiroidi	Glukoneogenez defektlerini taklit eder, intravenöz glukoz verilmekle düzelir Düşük GABA ve yüksek glutamat düzeyleri büyük ihtimalle sekonder PLP eksikliğine bağlı glutamat dekarboksilaz aktivitesinin bozulmasından kaynaklanmaktadır Mekanizması bilinmemektedir

AASA/P6C: alfa amino adipik semialdehit/L-Δ1-piperidin 6-karboksilat; BOS: beyin omurilik sıvısı; PLP: piridoksal fosfat.

Tablo IX. Antiquitin eksikliğinin tedavisi.

İlaç	Veriliş yolu	Doz	İndikasyon	Monitorizasyon	Yan etkileri/dikkat edilmesi gereken konular
Piridoksin	İntravenöz	100 mg, tek doz	Status epileptikus veya uzun süren Konvülsiyonların durdurulması	Mümkünse EEG ile	Solunum arrestine neden olabilir. Solunum desteği verilebilecek bir ortamda veriniz
Piridoksin	Oral/enteral	15-30 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek Yenidoğanlarda 200 mg/gün'e kadar Erişkinlerde 500 mg/gün	Uzun süreli tedavisi	Klinik ve nörofizyolojik nöropati bulguları	Yüksek dozlarda nöbetlerin kontrolü sağlanmış ise normal dozların üzerine çıkın
Piridoksin	Prenatal maternal	100 mg/gün	İntrauterin nöbetlerin ve geri dönüşümsüz beyin zedelenmesinin önlenmesi Gebeliğin erken döneminde başlayın, fetusun hasta olduğu saptanmışsa ya da prenatal tanı yapılamamışsa gebelik boyunca desteği sürdürün	Yoğun bakım koşullarında nöbet açısından doğum sonrası izleyin, nöbet gözlenirse intravenöz piridoksin verin	Doğumdan sonra 30 mg/kg/gün dozunda oral/enteral piridoksin vermeye devam edin ve antiquitin eksikliği olup olmadığını belirlemek için derhal biyokimyasal ve moleküler incelemeleri başlatın
Piridoksal fosfat	Oral/enteral	30 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek	Başlangıçtaki status epileptikus durdurmak, piridoksin başlangıçta nöbetleri kontrol altına almakta yetersiz kalırsa intravenöz piridoksine ek olarak, uzun süreli tedavide piridoksine alternatif olarak	Piridoksinde olduğu gibi	Piridoksinde olduğu gibi
Folinik asit	Oral/enteral	3-5 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek	Piridoksin ve piridoksal fosfat nöbetleri kontrol altına almada yetersiz kaldığında ek olarak	Özel bir monitörizasyon yok	Yok

hastalığıdır, geni 5q31 bölgesindedir. Hastalar farmakolojik dozda vitamin B₆'yı düzenli almak zorundadır. Piridoksin kullanımının kesilmesi halinde status epileptikus olasılığı artar, piridoksin ömür boyu farmakolojik dozlarda kullanılmalıdır. Tedaviye uyulduğunda genel olarak nöbet kontrolü açısından sonuç

mükemmeldir. Sadece araya enfeksiyonlar girdiğinde, örneğin gastroenteritlerde piridoksinin biyoyararlanımı azaldığından nöbetler tekrarlayabilir. Tedavi edilmeyen hastalar status epileptikus ile kaybedilir. Yeni tanı alan vakaların kardeşlerinin tanı konulmadığı için kaybedilmiş oldukları bilinmektedir.

Maternal piridoksin süplementasyonu ile prenatal tedavinin prognoz üzerine olumlu etkisi tanımlanmıştır.¹⁶

Vitamine bağımlı epilepsilerde iyi prognoz için erken tanı ve tedavi esastır. Pediatrist, yenidoğan hekimi ve pediatrik nörologlar konvülsiyonlu bir yenidoğan bebekle karşılaştıklarında bu hastalıkları gözardı etmemelidir. İlk basamak antiepileptik ilaçlarla nöbetleri kontrol altına alınamayan, enfeksiyöz, yapısal, travmatik veya serebrovasküler bir neden saptanamamış konvülsiyonları olan yenidoğanlarda, özellikle uzun süreli fokal nöbetler, ensefalopati ve status epileptikus varlığında, vitamine bağımlı epilepsiler için tarama ve biyokimyasal çalışmalar başlatılmalı (idrar veya plazma AASA ve plazma pipetik asit düzeyi) ve tedavi amaçlı olarak vitaminler tarama testleri ve/veya moleküler genetik çalışmalar ile tanı dışlanıncaya kadar kullanılmalıdır. *ALDH7A1* ve *PNPO* genleri ile ilgili çalışmalar için DNA saklanmalı, amino asitler, nörotransmitter metabolitleri, vanillaktik asit, AASA ve pipetik asit düzeyi ölçümleri için idrar, plazma ve BOS örnekleri ayrılmalıdır.

Piridoksamın fosfat oksidaz (PNPO) eksikliği

Son zamanlarda tanımlanan neonatal ensefalopati ile karakterize bir klinik antitedir. Tanımlanan hasta sayısı kısıtlıdır.

Sebzelerle piridoksin, etle piridoksal ve piridoksamın alınır. Bunlar başlangıçta kinazlar ile fosforile edilir. Piridoksin fosfat ve piridoksamın fosfat daha sonra piridoksamın 5'-fosfat oksidaz enzimi (PNPO) ile piridoksinin aktif şekli olan piridoksal fosfata (PLP) dönüştürülür (Şekil 1). Piridoksal 5'-fosfat; dopamin, serotonin, glutamat, serin, GABA, kuinolinik asit, kinürenik asit sentezi ve GABA yıkımında rolü olan birçok enzimin normal işleyişi için gereklidir. PNPO enzim eksikliğinde aktif kofaktör piridoksal 5'-fosfat eksikliği ortaya çıkar.

Hastalarda düşük doğum ağırlığı, hipotoni, erken miyoklonik nöbetler ile karakterize bir tablo vardır. Literatürde bildirilen vakaların çoğu prematüre olup ilk bir hafta içerisinde nöbetler görülmektedir. Klinik belirtiler özgül değildir ve yanlışlıkla hipoksik-iskemik ensefalopati tanısı alabilir. Miyoklonik ve ciddi tonik ve klonik nöbetlerle yenidoğan konvülsiyonu ve epileptik ensefalopati ortaya çıkar. Konvülsiyonlar piridoksine dirençli, piridoksal fosfata yanıtıdır. Ağız yolu ile verilen

30 mg/kg/gün dozunda piridoksal fosfata olan yanıt tanı koydurucudur. Piridoksine bağımlı nöbetlerden farklı olarak PNPO eksikliğinde BOS'da biyokimyasal belirteçler vardır, ve bunlar PLP bağımlı enzimler olan aromatik amino asit dekarboksilaz, treonin dehidrataz ve glisin yıkım sisteminin yeterli çalışmadığını gösterir.

EEG'de yaygın düzensizlik ve "börst-süpresyon" paterni vardır. MRG'de hipomiyelinizasyon ve serebral atrofi saptanır. Piridoksal fosfatı kullanan çok sayıda enzim aktivitesi etkilendiğinden BOS ve idrarda çeşitli metabolit değişiklikleri olmasına karşın biyokimyasal sonuçlar fikir verici olmaz. Plazma amino asit incelemelerinde glisin ve treonin artışı, idrar organik asit incelemesinde vanillaktik asit artışı saptanabilir. BOS incelemesinde homovanillik asit (HVA), 5-hidroksiindol asetik asit (5HIAA), 3-metoksi-4-hidroksi-fenolglolikol azalmış olup, L-Dopa, 5-hidroksitriptofan ve 3-O-metildopa artışı bulunur. BOS'da treonin, glisin ve histidin düzeyleri artmıştır. Bazı vakalarda laktik asidoz ve hipoglisemi görülebilir. Daha direkt belirteci BOS'da piridoksal 5'-fosfat düzeylerinin düşük olmasıdır. Biyokimyasal bulgular ve idrar organik asit analizinde vanillaktik asit atılımı, bir nörotransmitter metabolizması bozukluğu olan aromatik aminoasit dekarboksilaz eksikliği (AADC)'ni taklit edebilir. *PNPO* gen dizi analizi ile kesin tanısı konulur.

Tedaviye 30 mg/kg/gün dozunda piridoksal fosfatla erken başlanırsa prognoz iyidir. Nedeni açıklanamayan nöbeti olan ve piridoksine yanıt vermeyen yenidoğanlara 30 mg/kg/gün dozunda piridoksal fosfat üç doza bölünerek en az bir gün süreyle verilmelidir. PNPO eksikliği tanımlanmış hastalarda PLP 50-100 mg/kg/gün dozunda (altı doza bölünerek) verilir. Bazı hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilir. Tedavi sadece konvülsiyonları kontrol etmekle kalmaz, çocuk etrafla daha ilgili hale gelir, gelişiminde ilerleme ve beslenmesinde düzelme olur. BOS anormallikleri normale döner, prognoz iyidir. Tedavi edilmezse ilk bir yıl içerisinde fatal seyirlidir, ya da ciddi sekel ve serebral atrofi ile sonlanır.

Piridoksin ve piridoksal-fosfat bağımlı nöbetlerde klinik ve metabolik bulguların karşılaştırılması Tablo X'da sunulmuştur.^{12,17}

Folinik aside yanıtı konvülsiyonlar

Farmakolojik ajanlara dirençli neonatal

Tablo X. Piridoksin ve piridoksal-fosfat bağımlı nöbetlerde klinik ve metabolik bulguların karşılaştırılması.

	Piridoksin-bağımlı nöbetler	Piridoksal-fosfat bağımlı nöbetler
Prenatal bulgular	seyrek intrauterin nöbetler	Fetal distres ve intrauterin fetal nöbetler
Prematürite	Seyrek	Sık
Postnatal bulgular	Nöbetler, gastrointestinal bulgular, ensefalopati	Nöbetler, ensefalopati
Kan biyokimyası	Normal	Hipoglisemi ve laktik asidoz sık
Kan ve BOS aminoasitleri	Normal	↑ Glisin ve threonin
İdrar vanillaktik asit	(-)	(+)
BOS nörotransmitter metabolitleri	Normal	↑ L-DOPA ve 3-metoksitirozin; ↓ homovanilik asit ve 5-hidroksiindolasetik asit
Kan ve BOS pipetik asit	↑	Normal
Kan, BOS ve idrar α-aminoadipik semialdehit (AASA)	↑	Normal

epilepsinin oldukça seyrek görülen bir nedenidir. Mekanizması bilinmemektedir fakat biyojenik amino asit metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yaşamın ilk saatlerinde alışlagelmiş anti epileptiklere dirençli nöbetler ortaya çıkar. İritabilite, uyku bozuklukları ve spastik tetraparezi gözlenir. Zamanla santral sağırılık ve optik atrofi gelişir. Bu hastalarda nöbetler miyoklonik tarzda başlar ve multifokal nöbetlere dönüşür.

EEG’de bioelektrik aktivite yavaş ve multifokal dikenler tanımlanmıştır. Başlangıçtaki “börst-süpresyon”veya hipsaritmî paterninin yerini giderek multifokal epilepsi paterni alır. Santral sinir sistemi görüntülemelerinde frontotemporal bölgelerde belirgin kortikal atrofi ve periventriküler demiyelinizasyon saptanır. BOS’da monoamin metabolitlerinin HPLC (yüksek basınçlı sıvı kromatografi) ile incelenmesi sırasında bazı hastalarda anormal bir pik (peak X) saptanmıştır.

Folinik aside yanıtı nöbetler, folinik asit (5-formiltetrahidrofolat) verilerek tedavi edilir. 2.5–5 mg dozunda günde iki kez verilen folinik aside yanıt çok iyidir, ancak 8 mg/kg/gün dozları ile yanıt alınan vakalar da bildirilmiştir. Bu hastalarda klinik gidiş çok iyi olmasa da, nöbetler folinik asitle kontrol

altına alınabilir. Piridoksin ve folinik asit yanıtı saptanan hastaların bazı laboratuvar bulgularında örtüşmeler bildirilmiştir. Nöbetleri folinik aside yanıt veren hastaların bazılarında antiquitin gen (*ALDH7A1*) mutasyonu gösterilmiş, tersine antiquitin eksikliği mutasyonu gösterilmiş bazı hastalarda da folinik asit yanıtı hastaların BOS’unda saptanan “peak X”görülmüştür. Sonuçta folinik aside yanıtı nöbetler ve piridoksin bağımlılığının allelik hastalıklar olduğu anlaşılmış fakat henüz tam olarak aydınlatılamamış, BOS belirtecini önemi ve folinik asidin tedavideki yeri halen anlaşılamamıştır. Bu nedenle, folinik aside yanıtı olan nöbetlerde değerlendirme piridoksin bağımlı nöbeti olanlardaki gibi yapılmalı, tedavide piridoksin ve folinik asit birlikte kullanılmalıdır. Hastaların bazıları piridoksine yanıt verir.

Biyokimyasal ve genetik olarak farklı bir antite de *serebral folat eksikliği*dir; serebral folat reseptör eksikliği ve fonksiyonunu engelleyen antikorlar bulunması da dahil çeşitli nedenlere ikincil olarak gelişebilir. BOS’da 5-metiltetrahidrofolat düzeyleri düşük bulunur. Dört-altı aylar arasında nöbetler, gelişme geriliği, hareket bozukluğu, sensörinöral işitme kaybı ve otistik bulgular ile dikkate gelir; folik asit veya folinik aside yanıt verir. Neonatal nöbetler tanımlanmamıştır. Folinik aside yanıtı olup da AASA düzeyleri

normal ve *ALDH7A1* geninde mutasyon bulunmayan hastalarda bu tanı düşünülmelidir.

Amino asit metabolizması bozuklukları

Amino asit metabolizması bozuklukları çok eski yıllardan beri bilinen ve sık görülen metabolik hastalık grubundandır. Bu amino asit metabolizması bozuklukları arasında sülfür içeren, dallı zincirli ve aromatik amino asit metabolizma bozuklukları vardır. Amino asitler nörotransmitterler de dahil başlıca yolaklarda anahtar rolleri olan moleküller olduğundan, vücutta önemli nörolojik işlevleri etkiler.¹⁸

Nöbetler genelde amino asit metabolizması bozukluklarının sık karşılaşılan belirtilerindendir

distoni yanlılıkla nöbet olarak yorumlanabilir. Zamanında tanı ve erken tedavi ile amino asit metabolizma bozukluklarında prognoz iyidir.

Klinik fenotipleri değişkendir, NKH gibi bazılarında akut ensefalopati, ya da fenilketonüride olduğu gibi ilerleyici mental gerilikle dikkate gelir. Nörolojik belirtileri değişkendir. Bazılarında bir metabolik dekompanasyon olmaksızın yavaş ve sinsi bir seyir vardır. Uygun tedavi almayan hastalarda, NKH ve MSUD'de olduğu gibi yaygın nörolojik deteriorasyon ile birlikte akut dekompanasyon görülür. Tedavisiz kalmış amino asit metabolizması bozukluklarında sık görülen nörolojik belirtiler; değişik derecede psikomotor gerilik, komaya kadar değişen bilinç değişikliği epizodları, ataksi, istemsiz

Tablo XI. Erken bebeklik döneminde nöbetlerin eşlik ettiği amino asit metabolizması bozuklukları.

Sülfürlü amino asit metabolizması bozuklukları

Hipermetiyonemi

Homosistinüri

Sülfat oksidaz eksikliği

Dallı zincirli amino asit metabolizması bozuklukları: MSUD

Klasik şekli

İntermittan, orta şiddette olan şekli

Tiamine yanıt veren şekli

Non-ketotik hiperglisinemi

Klasik şekli

Atipik ve geç başlangıçlı şekilleri

Monoamin biyosentez yolağı bozuklukları

Klasik fenilketonüri

BH₄ eksikliği

Sepiapterin redüktaz eksikliği

Tirozin hidroksilaz eksikliği

Aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliği

GABA metabolizması bozuklukları

4-hidroksibütirik asidüri (SSADH eksikliği)

GABA transaminaz eksikliği

BH₄: tetrahidrobiyopterin; SSADH: süksinik semialdehit dehidrogenaz; GABA: γ -aminobütirik asit.

(Tablo XI). Bazılarında nöbetler sık görülürken, bazılarında daha seyrekir. MSUD'de nöbetler genellikle yenidoğan döneminde görülür. İntermittan ve orta dereceli vakalarda nöbetler daha geç ortaya çıkar, ya da hiç görülmez. NKH'de hayatın ilk haftalarında erken miyoklonik ensefalopati görülür. Atipik varyantlarında nöbetler seyrekir. Sülfat oksidaz eksikliği, serin eksikliği veya GABA ilişkili bozukluklarda farklı tipte nöbetler görülür. Monoamin biyosentez bozukluklarında nöbetler seyrekir, paroksizmal

stereotipik hareketler, sekonder otistik bulgular ve nöbetlerdir. Nöbetler jeneralize tonik-klonik veya fokal, ender olarak da miyoklonik veya absans tarzındadır.

Amino asit metabolizması bozukluklarında belirtilerin ortaya çıkmasına neden olan patogenetik mekanizmalar çeşitlidir (Tablo XII). Spesifik amino asitlerin birikmesinden kaynaklanabilir, bu amino asitler nöronlar için toksik olabilir ve onların ölümüne yol açar. NKH'de klinik belirtilerden santral sinir

sisteminde glisin depolanması sorumludur. Glisinin beyin sapında inhibitör glisin reseptörleri ile etkileşmesi NKH'sı olan yenidoğanlarda solunum güçlüğüne yol açar. Ayrıca beyindeki yüksek glisin düzeyleri kortekste eksitator N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri ile etkileşir, nöronlar zarar görür, nöbetler ortaya çıkar. NKH'lı hastalarda korpus kallozum disgenezi ve beyinin miyelinizasyon bozukluğu da söz konusudur, yüksek glisin düzeylerinin miyelin sentezini etkilediğine işaret eder. MSUD'de ise lösin, izolösin ve valin gibi dallı- zincirli amino asitler birikir. MSUD'de temel patogenetik mekanizma lösin ve/veya bunun transaminasyon ürünü olan 2-ketoizokaproatın birikmesi ve nörotoksitesidir, izolösin ve valinin etkileri

ve oksidatif hasarlanmaya duyarlılığını artırır. Son deneysel hayvan çalışmaları homosisteinin hipokampusta Na^+/K^+ ATPaz aktivitesini inhibe ederek beyin işlevlerini bozduğunu ve homosistinürlü hastalarda nöbete neden olduğunu göstermektedir.

Fenilketonürlü hastalarda artmış fenilalanin düzeyleri oksidatif stresi artırır, beyinde enerji metabolizmasını etkiler, miyelin sentezini bozar, nöronların canlılığı ve farklılaşması için önemli olan beyin kökenli nörotrofik faktör ekspresyonu azalır.

Amino asit metabolizması bozukluklarında bir diğer patogenetik mekanizma, spesifik amino asitlerin sentezlenememesidir. Serin eksikliğinde serin sentezinin olmaması insanlarda önemli

Tablo XII. Amino asit metabolizması bozukluklarında olası patogenetik mekanizmalar.

Spesifik amino asitlerin birikimi

Nonketotik hiperglisinemi: glisin

Maple syrup urine hastalığı (MSUD): dallı-zincirli amino asitler

Homosistinüri: homosistein

Fenilketonüri: fenilalanin

Amino asit eksikliği

Serin eksikliği

Amino asitlerden türeyen bileşiklerin biyosentez bozuklukları

Gama-aminobütirik asit (GABA)

Monoaminler: serotonin, dopamin, adrenalin ve noradrenalin

Amino asit metabolitlerinin yıkımındaki bozukluklar

Sülfat oksidaz eksikliği: sülfür içeren amino asitler ve sülfat

daha az önemlidir. Yüksek lösin düzeyleri osmolaliteyi bozarak, MSUD'li hastalarda ciddi subkortikal beyin ödemi gelişmesine neden olur. Yakın zamandaki hayvan çalışmalarında beyinde lösin birikiminin treonin, triptofan, tirozin gibi bazı amino asitlerin aynı transport mekanizmalarını paylaşmaları nedeni ile transportlarını etkilediğini göstermiştir. Bu da protein ve nörotransmitter sentezini bozar. Dallı zincirli keto- asitlerin birikmesi Krebs döngüsünü baskılayarak nöron ve glial hücrelerdeki mitokondrilerde enerji üretimini azaltır. Enerji yokluğu Na^+/K^+ ATPaz işlevini bozarak beyin ödemi artırır.

Homosistinüride, homosistein NMDA reseptörlerini aktive eder, oksidatif stresi indükler, böylece nöronların eksitotoksitesite

biyolojik işlevleri etkiler, ciddi psikomotor gerilik ve konjenital mikrosefaliye neden olur. Bazen de nörolojik belirtilerin nedeni, amino asitlerden türeyen önemli bileşiklerin sentezlenememesidir. Glutamattan GABA'nın sentezlenemediği hastalarda gelişme geriliği ve nöbetler vardır. Fenilalanin ve triptofandan dopamin, serotonin, adrenalin ve noradrenalin gibi monoaminlerin sentezlenememesi psikomotor gerilik, jeneralize hipotoni ile sonuçlanır.

Özgül bazı amino asitlerin metabolitlerinin yıkımındaki bozukluklar da klinik tablonun ortaya çıkmasından sorumlu olabilir. Örneğin, sülfür içeren amino asitlerin metaboliti olan sülfatin yıkımındaki bozukluklar (sülfat oksidaz eksikliği, molibden kofaktör eksikliği) sülfat

birikimine ve nöron kaybına neden olur.

Aynı hastada nöbetlerin sıklığı ve başlama yaşı farklılık gösterebilir. NKH, MSUD, sülfat oksidaz eksikliği ve molibden kofaktör eksikliği, veya serin eksikliğinde nöbetler sık görülürken, hipermetiyoninemi ve sistatyoninüride seyrek ya da görülmez. Sistatyonin beta sentetaz eksikliğine bağlı homosistinüride %21 oranında nöbet görüldüğü bildirilse de, yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde nöbet görülmesi oldukça seyrek. Buna karşılık, metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliğine bağlı homosistinüridi hastalarda yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde akut nörolojik bozulma ve nöbetler sık görülür. Monoamin biyosentez bozukluklarında nöbetler seyrek olsa da, paroksizmal distoni, okülojirik kriz, istem dışı hareketler yanlılıkla nöbet olarak yorumlanır.

Bazı epileptik sendromlarda amino asit metabolizması bozuklukları nöbetlerin önemli nedenidir. Tipik örneği erken miyoklonik ensefalopati (EME)'dir. EEG'de "börst-süpresyon" paterni ile karakterizedir. Başlıca yenidoğan döneminde olmak üzere nöbetler çok erken dönemde başlar, ciddi psikomotor gerilik, jeneralize hipotoni, miyoklonus ve dirençli nöbetler vardır. İnteriktal evrede elde olunan EEG'de uyku ile aktive olan "börst-süpresyon" paterni vardır. Bu "börst-süpresyon" paterninin hem uyanırken hem de uykuda saptandığı erken infantil epileptik ensefalopatiden (EIEE) farklıdır. EME; propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, D-gliserik asidemi, sülfat oksidaz eksikliği, Menkes hastalığı, Zellweger sendromu gibi hastalıklarda görülüyor olsa da, en sık görüldüğü hastalık bir amino asit metabolizması bozukluğu olan NKH'dir.

Amino asit metabolizması bozukluklarına ikincil nöbetlerin tedavisinin temelini erken ve doğru tanı oluşturur. Metabolize edilemeyen amino asitlerin alımının kısıtlanması veya sentezlenemeyen amino asitlerin süplementasyonu konvülsiyonların kontrol altına alınmasını sağlar. Antiepileptik tedavi ilkeleri normal epileptik hastaların tedavisindekinden farklı değildir. Valproik asit iki yaş altında kesin tanı almamış hastalarda hepatik ensefalopati riski nedeniyle kullanılmamalı, sekonder karnitin eksikliğine neden olduğu ve NKH'de glisin düzeylerini

arttırdığından kullanılmamalıdır. Vigabatrin SSADH tedavisinde kullanılmaktaysa da, bazen bu hastalarda absans nöbetleri indükleyebilir.

Non-ketotik hiperglisinemi (NKH, glisin ensefalopatisi)

Karaciğer, beyin ve böbreklerde dört alt üniteden oluşan (P, T, H ve L) glisin yıkım sistemindeki bir bozukluktan kaynaklanır ve vücut sıvılarında glisin artar. Santral sinir sisteminde biriken glisin hem eksitator, hem de inhibitör nörotransmitter olarak etki eder. Beyin sapı ve spinal kordda inhibitör etki yaparken, serebral korteksde ekzitator etkide bulunur.

Glisin yıkımına ilişkin bir metabolizma hastalığıdır. NKH erken miyoklonik ensefalopatinin önde gelen nedenlerinden biridir. Ensefalopati doğumdan sonraki ilk saatlerde ortaya çıkar, koma, belirgin hipotoni, flask tipte tetrapleji, segmenter miyokloniler, hıçkırık, beyin sapı tutulumuna ilişkin olarak oftalmopleji ve solunum bozuklukları görülür. Glisinin beyin sapındaki inhibitör etkileri nedeni ile belirgin hipotoni, otonomik bozukluklar, kortekste nöronlar üzerindeki ekzitator etkisi nedeni ile de erken miyoklonik ensefalopati ortaya çıkar. Glisin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine etki eder. Klinik şiddet ve ilerleyişine göre NKH çeşitli alt gruplara ayrılabilir. Hastaların çoğu spektrumun şiddetli kısmında yer alır, hayatın ilk saatleri ve günlerinde letarji, hipotoni, apne ve nöbetler ile bulgu verir, ve genellikle yenidoğan döneminde kaybedilir. Yaşayan hastalarda ise ciddi mental ve motor gelişme geriliği gelişir ve hastalar dirençli nöbetler geçirmeye devam eder. Yenidoğan döneminde klasik NKH'da hipotoni, beslenme güçlüğü, komaya ilerleyen letarji, nöbetler vakaların %70'inde yardımcı ventilasyon gerektiren apne vardır. Bazı hastalarda süt çocukluğu döneminin başlarında ya da ortalarına doğru nöbetler, hipotoni ve gelişme geriliği ortaya çıkar. Uzun süreli prognoz hastaların çoğunda kötüdür. Hastalarda gelişimsel açıdan bir ilerleme olmaz, altı aydan önce spastisite gelişir. İlerleyici beyin atrofisi vardır ve multifokal nöbetler gelişir. Bebeklerin çoğu ilk haftalarda kaybedilirken, diğerlerinde ciddi nörolojik bulgular ve nöbetler vardır ve yaşamın erken dönemlerinde ölüm görülür. Bazı hastalarda (neonatal başlangıçlı olanların altıda biri, daha geç başlayanların yarısı) prognoz

daha iyidir. Bu hastalarda gelişimsel olarak ilerleme olur, ancak hafif-orta mental gerilik (IQ 20–60) vardır; oturma ve yakalamayı öğrenirler, koreoatetoid hareketler vardır. Nöbetleri daha hafiftir, tek bir antikonvülzanla kontrol altına alınabilir.

Geçici NKH vakaları da tanımlanmıştır. Geçici şeklinde, neonatal şekildeki gibi belirti ve bulgular vardır. Ancak bunlar günler, aylar içerisinde geriler, normale dönme de söz konusudur. Gebeliğin 8-16'ıncı haftalarında aktif hale gelen glisin yıkım sistemindeki gelişme gecikmesi geçici NKH'ye neden olur.

Non-ketotik hiperglisinemi idrar, kan ve BOS'da glisin artışı ile dikkate gelir. BOS glisin/serum glisin oranı 0.08'in üzerindedir (normal: <0.02). Eş zamanlı BOS ve plazma glisin ölçümü yapılması, BOS glisin/plazma glisin oranının hesaplanması için gereklidir. Valproik asit kullanmakta olan hastalarda ve BOS'da hücre bulunması durumunda yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. İdrar organik asit analiz sonuçları normaldir. EEG'de başlangıçta "börst süpresyon" paternini, hipsaritmi ve daha sonra multifokal epileptiform anomaliler izler. Manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon ağırlıklı kesitlerde doğumda miyelinize olmuş bölgelerde, çoğu kez internal kapsül posterior bacağına, bazen de beyin sapında sinyal artışı saptanır. Bazı hastalarda korpus kallozum agenezisi, posterior fossa anormallikleri ile birlikte hidrosefali veya giruslarda düzleşme bulunabilir. Manyetik rezonans spektroskopik incelemede artmış glisin pik'i saptanır. Karaciğer biyopsisi örneklerinde ve lenfositlerde glisin yıkım sisteminin aktivitesinin ölçümü ile kesin tanısı konulur. Hastaların %80'den fazlasında P proteininde, %10-15'inde T proteininde eksiklik vardır. Mutasyon incelemesi ile tanı doğrulanır. Genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır. S564I mutasyonu Finlandiya'da görülür ve ciddi yenidoğan başlangıçlı hastalığa neden olur. Hastaların %25'inde T proteinini kodlayan *AMT* geninde, %75'inde P proteinini kodlayan *GLDC* geninde mutasyon saptanır. *GLDC* genindeki mutasyonların %20'si ekzonik delesyonlardır.

Hastalığın gidişini etkileyen bir tedavi şekli yoktur. Tedavide glisin düzeylerini azaltıcı ajanlar ve NMDA reseptör antagonistleri kullanılır. Düşük proteinli diyet, sodyum benzoat, dekstrometorfan, striknin ve ketamin tek başına veya kombine olarak kullanılmaktadır.

İmipramin ve sodyum benzoat geç başlangıçlı NKH'de iyi sonuçlar vermektedir.

Sodyum benzoat (250–750 mg/kg/gün) ve NMDA reseptörlerinde glisin antagonisti dekstrometorfan (5–10 mg/kg/gün) ile glisin konsantrasyonunu düşürmeye yönelik tedaviler pek etkili bulunmamıştır. Erken miyoklonik nöbetler benzodiazepinler ile kontrol altına alınabilirken, hayatın ilk bir yılı içinde nöbetleri kontrol altına almak güçleşir, bir yaş sonlarına doğru çoklu antiepileptik kullanımı gerektirir. Fenobarbital, benzodiazepinler veya fenitoin bazı hastalarda nöbetleri azaltabilir. Karaciğerde glisin yıkım sisteminin inhibe ederek serum glisin düzeylerini arttırdığından, bu hastalarda valproik asit kullanılmamalıdır. Prenatal tanısı mümkündür.

Maple syrup urine (MSUD, akçaağaç şurubu) hastalığı

Dallı zincirli 2-keto asit dehidrogenaz (BCKD) kompleks aktivitesi eksikliğinden kaynaklanan bir nörometabolik hastalıktır. BCKD kompleksinde E1, E2 ve E3 bileşenleri ve iki adet regülatuar (düzenleyici) enzim vardır.

Hastaların çoğunda yenidoğan döneminde ağır klasik tipi görülür. En sık görülen (vakaların %75'i) şeklinde, 2–5 günlük normal bir dönemi izleyerek koma, emmeme, solunum güçlüğü, pedal çevirme şeklinde anormal hareketler ortaya çıkar. Bu belirtiler çoğu kez nöbet olarak algılanır. Nöbetler farklı tiplerde olabilir, seyrek olarak status epileptikus ile başvuru olabilir. Konvülsiyon varsa, klonik karakterde, bazen bakışları sabitleme şeklinde, baş döndürme, apnenin izlediği tonik ataklar şeklinde olabilir. Bazı hastalarda da klinik daha hafiftir; ara form (intermediate), ataklar ile giden form (intermittan) veya tiyamine yanıtı MSUD olarak gruplandırılabilir. Intermediate tipte MSUD psikomotor gerilik, büyüme geriliği ve hafif ketoasidozla gider. Klinik semptomlar, hafif belirtilerden klasik vakalarda görülen tabloya kadar değişkenlik gösterir. Hafif varyantlarında nöbet olmaksızın hafif mental gerilik olabilir. Intermediate şeklin ağır gidenlerinde farklı tiplerde nöbetler sık olarak kliniğe eşlik eder. Normale yakın bir nörolojik gelişim elde edebilmek için yenidoğan döneminden başlayarak sıkı bir diyet tedavisi gerektirir.

İntermittan MSUD'li hastalarda epizodik ataksi, yarı koma veya enfeksiyon veya

stresle belirginleşen ketoasidoz görülür. Akut ensefalopatide nöbetler dirençli olabilir, akut epizodik bozulma fatal olabilir. Erken tanı alıp tedavi edilirse hafif varyantlarında gelişim normal olabilir veya hafif bir psikomotor gerilik bulunur, konvülsiyon sıklığı az olabilir.

Az sayıda tiyamine yanıtı hasta bildirilmiştir. Bu hastalarda akut neonatal hastalık yoktur, erken belirtileri intermediate ya da intermittan MSUD'dekilere benzer. Bu hastaların çoğunda E2 bileşen eksikliği vardır. Tiyamine yanıtı hastalardaki mekanizma aydınlatılamamıştır.



Şekil 8. A, B, C ve D MOCS2 mutasyonuna bağlı molibden kofaktör eksikliği tanısı alan yedi aylık erkek bebek: Mikrosefali, dismorfik fasiyal bulgular, lens sublüksasyonu, aksiyal hipotonisite, periferik hipertonisite.

Yüksek doz tiyamin ile E1 aktivitesi artıyor olabilir.

Sülfür içeren amino asit metabolizması bozuklukları

Sülfat oksidaz ve molibden kofaktör eksikliği

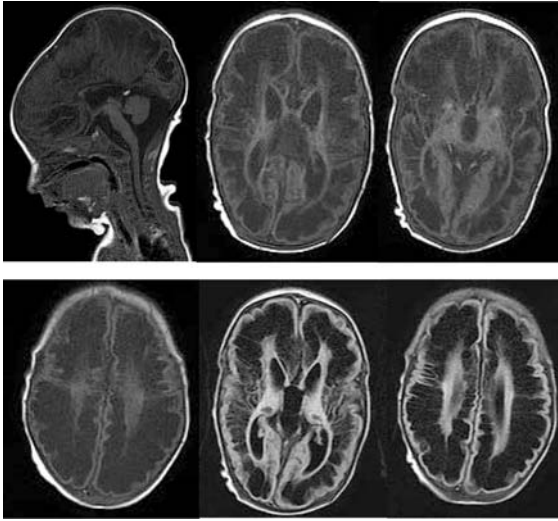
Sülfür içeren amino asitler, metiyonin ve sisteinin metabolizması sonucu sülfat açığa çıkar. Bunların sülfatlara oksidasyonu için sülfat oksidaz ve molibden kofaktöre gereksinim vardır. Sülfat oksidaz eksikliğinde sülfatlar sülfatlara dönüşmez, birikir ve nörolojik tablonun ortaya çıkmasına neden olur. Sülfat oksidaz, ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz ile birlikte molibden kofaktör gerektiren enzimlerden biridir. Ksantin oksidaz, hipoksantinine ksantine hidroksilasyonunu, daha sonra da ürik aside

dönüşmesini sağlar. Aldehid oksidaz da hipoksantini ksantine dönüştürür, fakat ürik aside dönüştüremez. İki durumda da biriken sülfatlar glutamat dehidrogenazı inhibe eder, alfa ketoglutarat ve diğer Krebs siklusu ara metabolitlerinin yapımı azalır. Elektron transport zincirine NAD akışının ve ATP yapımının azalması enerji krizine neden olur ki, bu hastalarda görülen patolojinin neden hipoksik iskemik ensefalopatide görülene benzediğini açıklar. Mitokondriyal glutamat dehidrogenazın sülfatlarla inhibisyonu ve muhtemelen glutamat ve glutamin birikimi nörotoksitesiteyi daha da artırır. Bu metabolitler MRS'de saptanabilir.

İzole sülfat oksidaz eksikliği ve sülfat oksidaz eksikliği ile birlikte ksantin oksidaz aktivitesinin de azaldığı molibden kofaktör eksikliğinde, yenidoğan döneminde nöbetler ile birlikte ensefalopati vardır. Sülfat oksidaz eksikliği; erken miyoklonik ensefalopati, ciddi epilepsi, hafif stimülasyonla miyokloni, gövdede hipotoni ekstremitelerde spastisite, fasial dismorf, beslenme güçlüğü ve bazen kusma ile karakterizedir. Hastalığın önemli bulgularından olan lens sublüksasyonu geç dönemlerde (ilk sekiz haftadan sonra) görülür. İntrauterin veya neonatal nöbetleri olup da doğum anoksisi bulunmayan, fakat MRG'de hipoksik-iskemik ensefalopati bulguları olan hastalarda sülfat oksidaz eksikliği olasılığı hatırla tutulmalıdır.

Daha sık görülen molibden kofaktör eksikliği de benzer bir tablo görülür. Dirençli nöbetler, hipotoni, beslenme güçlüğü, gelişme geriliği, lens sublüksasyonu, düşük serum ürik asit düzeyleri vardır. Hastalarda yüzde dismorfik bulgular, mikrosefali, aksiyal hipotonisite ve periferik hipertonisite eşlik eden diğer nörolojik bulgulardır (Şekil 8 A, B, C, D). Manyetik rezonans görüntüleme bulguları ağır serebral nekroz ve multikistik ensefalopati varlığında hipoksik-iskemik ensefalopati ve bazen Leigh hastalığını düşündürür (Şekil 9 A, B, C, D, E, F Molibden kofaktör eksikliği tanısı alan bir hastada MRG bulguları). Molibden kofaktörün kısmi eksikliği olan vakalar daha hafif bulgu ve semptomlarla daha geç ortaya çıkabilir.

EEG'de "börst süpresyon" paterni ile birlikte erken miyoklonik ensefalopati bulguları vardır. "Börst süpresyon" paterni ile birlikte erken dönem konvülsiyonlar başlangıçta hipoksik-iskemik zedelenmeyi taklit eder. İlk haftada



Şekil 9. A, B, C, D, E, F Molibden kofaktör eksikliği tanısı alan bir hastada MRG bulguları. Ağır hipoksik iskemik etkilenebilir kistik, vakuolize değişiklikler.

elde olunan kraniyal görüntülemelerde beyin ödemi bulguları, ikinci haftadan başlayarak lökoensefalopatik lezyonlar, kaviter lezyonlar ve ciddi kortikal atrofi bulunur. Daha hafif etkilenebilir vakalarda globus pallidus tutulumu vardır. Kortikal nekrotik lezyonlar, kaviter lökoensefalopati bulguları, yenidoğanın ciddi anoksisine benzerliği dolayısı ile hastalığın patogenezinde enerji eksikliğinin rol oynadığı düşünülebilir. MRS'de laktat ve miyoinozitol artmış, N-asetil aspartat azalmıştır. Hipoksik-iskemik ensefalopatinin aksine kolin pik'i artmış olup, muhtemelen iyi gelişmemiş miyelinizasyon, membranların yıkımı ve atrofi işleminin bir sonucu olarak görülmektedir.

İdrarda sülfat testinin pozitif oluşu tanıya yönlendirir. Molibden kofaktör eksikliği ve sülfat oksidaz eksikliğinde idrarda sülfat, tiyosülfat, plazma ve idrarda S-sulfosistein artmış, plazmada taurin, homosistein ve sistein düzeyleri azalmıştır. Molibden kofaktör eksikliğinde idrar ve serumda ürik asit azalmış (genellikle <1 mg/dl), sekonder ksantin oksidaz eksikliğine bağlı olarak idrarda ksantin ve hipoksantin artmıştır. Sülfat bileşikler stabil olmadığından, incelemeler için alınan idrar örneği buz içinde tutulmalı ve inceleme mümkün olduğunca kısa sürede yapılmalıdır. İdrar pH'sı 6'nın altında ise yalancı negatif sonuç alınabilir. Dimerkaprol ve asetilsistein gibi alifatik sülfidril grupları içeren ilaçlar alındığında test yalancı pozitif sonuç verebilir. Sefotaksim,

ampisilin, benzilpenisilin gibi ilaçları kullanan hastalarda tiyosülfat ölçümlerinden yalancı pozitif sonuç alınır. Tanının doğrulanması için sülfat oksidaz aktivitesi karaciğer ve deri fibroblastlarında ölçülebilir Moleküler genetik çalışmalar sonucunda, *SUOX*, *MOCS1* (tip A), *MOCS2* ve *MOCS3* (tip B) ve *Gephyrin* (tip C) genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır.

Bu gün için etkin bir tedavisi yoktur, tedavi tümüyle destekleyicidir. Diyetle tiyamin ve ürik asit desteği, sistein ve metiyonin alımının kısıtlanması, şelasyon, betain tedavisi öngörülmüş, ancak sonuçlar başarılı olmamıştır. Yenidoğan döneminde bulgu veren hastaların çoğu ilk haftalar, aylarda kaybedilmektedir. Molibden kofaktörün stabil olmayışı tedavi amaçlı kullanımını etkilemektedir. *MOCS1* eksikliği olan vakalarda (TipA) intravenöz siklik piranopterin pirofosfat (cPMP) uygulaması ile anektodal başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Serin biyosentez defekti

L-serin beyin gelişim ve işlevleri için gerekli olan bir esansiyel olmayan amino asittir. Protein, membran lipidleri, glisin ve D-serin gibi nöromodülatörlerin sentezinde rol oynar; folat, sistein ve metiyonin gibi önemli bileşiklerin oluşumu ile de ilişkilidir. Serinin kan-beyin engelinden beyine geçişi zayıf olduğundan santral sinir sistemindeki sentezi çok önemlidir.

Biyosentez yolağının ilk basamağında 3-fosfoglisarat dehidrogenaz (3-PGDH) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla 3-fosfoglisarat, 3-fosfohidroksipiruvata dönüştürülür. Sonraki iki basamakta sırası ile 3-fosfoserin aminotransferaz (PSAT) ve 3-fosfoserin fosfataz (3-PSP) enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlarla L-serin sentezlenir (Şekil 10). Serin eksikliği bozuklukları L-serin biyosentetik yolağında rolü olan üç enzimden birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan yeni bir nörometabolik hastalık grubudur. Serin biyosentez eksikliği antenatal başlangıçlı, tedavi edilebilir bir ensefalopati nedenidir. En iyi tanımlanmış şekli 3-PGDH eksikliğidir ve konjenital mikrosefali, ciddi psikomotor gerilik ve dirençli nöbetlerle karakterizedir.

Serin eksikliğinin hangi mekanizma(lar) ile yukarıda sözü edilen belirti ve bulgulara neden olduğu bilinmemektedir. Membran lipidleri (fosfolipidler ve seramidler gibi) gibi serin kökenli bileşiklerin veya glisin ve D-serin

Erken tedavi prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Anne karnında tanı alan bir vakada anneye gebeliğinin 27'inci haftasından başlanarak L-serin desteği verilmiş, doğumdan sonra da yaşamın ikinci gününden başlayarak bebeğe L-serin desteği verilmeye devam edilmiş ve üç yaşında iken hastanın psikomotor gelişiminin normal olduğu bildirilmiştir. 3-PSAT eksikliği olan kardeşlerden küçük olanında doğumdan hemen sonra başlatılan tedaviye yanıtın iyi olması da erken tanının önemini vurgulamaktadır.

Glutamin eksikliği

Glutamin sentetaz, astrosit ve nöronlar arasındaki glutamin siklusunda anahtar enzimdir. İki yenidoğanda tanımlanmıştır: immatür beyin, beyaz cevher hiperintensitesi, mikrosefali, giruslarda düzleşme ve neonatal mortalite ile karakterizedir. Multifokal jeneralize nöbetler vardır. Bir hastada deride eritem, enteropati, asit ve böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Glutamin düzeyleri serum ve BOS'da çok düşük iken, glutamat düzeyleri normaldir. Daha az şiddetli ensefalopati, nöbet ve beyaz cevher atrofisi olan bir vaka üç yaşında olup, yaşamaktadır.

Metilasyon bozuklukları

Homosistein ve folat metabolizması bozuklukları

Homosistein, sülfür içeren metiyonin metabolik yolu bileşenidir. Bu metabolik yolda sistasyonin beta sentaz eksikliğine bağlı homosistinüri, metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği ve kobalamin eksikliği (özelikle kobalamin C ve bazen kobalamin D, E veya G) gibi bozukluklar vardır. Bu hastaların yaklaşık yarısı, yenidoğan döneminde nöbetlerle bulgu verir.

Klasik homosistinüri sistasyonin beta sentaz enzimi eksikliğinden kaynaklanır. Multiorgan tutulumu ile sonuçlanır, gelişme geriliği ve nöbetler de klinik tabloya eşlik eder. Hastaların yarısında nöbet vardır, ancak süt çocukluğu döneminde görülmesi seyrektr. Tanısı serumda homosistein düzeyi ve metiyoninde artma, sistin düzeylerinin düşük oluşu ve sistasyoninde azalma saptanarak konur. Tedavi planı; oral yolla pridoksin, folik asit ve betain desteği ile birlikte, düşük metiyonin ve sistin destekli diyetten oluşmaktadır. *Metilen tetrahidrofolat redüktaz*, 5,10-metilentetrahidrofolatın, homosisteinin metiyonine metilasyonunda karbon sağlayıcı bileşik olan, 5-metiltetrahidrofolata redüksiyonunu katalizler. Metilen tetrahidrofolat

redüktaz eksikliği süt çocukluğu döneminde nöbetlere ve ilerleyici ensefalopati, gelişme geriliği, mikrosefali ve apneye neden olur. Santral sinir sistemi görüntülemelerinde hidrosefali, ilerleyici atrofi ve mikrogri vardır. Tanı serumda homosistein düzeyindeki artışın, metiyonin düzeyindeki azalmanın gösterilmesi ile konur, deri fibroblastlarında enzim çalışmasıyla da doğrulanır. Tedavide betain ve folik asit desteği verilir, vitamin B₁₂, bazen da metiyonin desteğinden oluşur. Erken tanı ve betain tedavisi ile ciddi beyin zedelenmesi önlenabilir.

Dihidrofolat redüktaz (DHFR) eksikliği, DHFR geninde mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Megaloblastik anemi ve serebral folat eksikliği olan hastalar da tanımlanmıştır. Hayatın ilk haftaları içerisinde tedaviye dirençli nöbetler görülür. Genel olarak üç aylık olana kadar gelişim normaldir, daha sonra ciddi gerilik yerleşir. Plazma homosistein, metilmalonik asit, folat ve vitamin B₁₂ düzeyleri normal, BOS'da 5-metiltetrahidrofolat ve tetrahidropterin düzeyleri azalmıştır. Bazı hastalarda serebral ve serebellar atrofi, bazal gangliyonlarda ve subkortikal beyaz cevherde kalsifikasyon vardır. Bir hastada subkortikal beyaz cevherde anormallikler saptanmıştır. Nöbetler ve anemi folinik asitle tedaviye yanıt verir.

Kobalamin (vitamin B₁₂) vücutta çok sayıda enzimin kofaktörüdür. Kobalamin işlenmesinin en erken basamakları kobalamin C bozukluğu ile ilgilidir. Metilkobalamin oluşumu etkilenir, bu ise homosisteini metiyonine çeviren metiyonin sentaz için kofaktördür. Adenozilkobalamin sentezi de etkilenir, metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünde kofaktördür.

Kobalamin C eksikliği, en sık rastlanan kobalamin metabolizması bozukluklarından. Süt çocukluğu döneminde gelişme geriliği, bazı hastalarda nöbet ile karakterizedir. Nistagmus, mikrosefali, letarji ve beslenme güçlükleri eşlik edebilir. Plazmada homosistein ve sistasyonin artışı, düşük veya normal plazma metiyonin ve artmış metilmalonik asit atılımı saptanır. Beyin görüntülemelerinde hidrosefali ve beyin atrofisi vardır. Tanıyı doğrulayabilmek için MMACHC geninde mutasyon veya komplementasyon çalışmaları yapılmalıdır. Kobalamin D ve G bozuklukları bu klinik tabloyu taklit eder. Tedavide parenteral hidroksikobalamin (0.1–0.3 mg/kg/gün, hastanın yanıtına göre), oral betain (250 mg/kg/gün) ve diyet uygulanır. Biyokimyasal ve fonksiyonel düzelme olur,

fakat retinopati gibi bazı semptomlar kalıcıdır.

GABA metabolizması bozuklukları

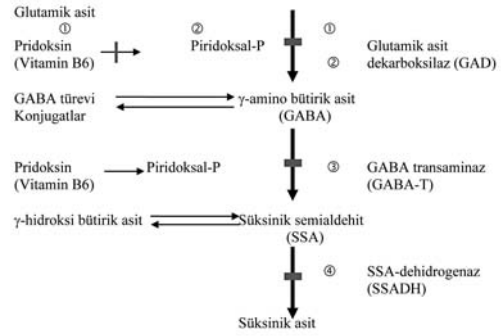
Süksinik semialdehit dehidrogenaz (SSADH) eksikliği

Süksinik semialdehit dehidrogenaz (SSADH), GABA yıkım yolağında yer alır (Şekil 11). SSADH eksikliği olan hastalarda motor-mental ve dil gelişiminde gerilik, ataksi ve hipotoni ana klinik tabloyu oluşturur. Bir seride, hastaların %48'inde nöbet, %26'sında EEG bozuklukları tanımlanmıştır. Nöbetler genellikle süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Vakaların %25'inde yenidoğan döneminde başlayan nöbetler vardır. Daha ileri yaşlarda sıklıkla jeneralize tonik-klonik nöbetler izlenir. EEG bulguları polimorftir. Daha az rastlanan belirti ve bulguları arasında; refleks kaybı, hipokinezi veya aşırı uyuklama sayılabilir.

İdrar organik asit incelemesinde γ -hidroksibütirat artışı saptanır. SSADH eksikliğinde GABA'nın transaminasyonu ile ortaya çıkan süksinik semialdehid birikimi olur, 4-hidroksibütirik aside dönüştürülür ve idrarla atılır. İdrarda 4-hidroksibütirik asit saptanması ile bu tanı düşünülür, enzim analizi veya *ALDH5A1* geninde mutasyonlar gösterilerek doğrulanır. Tedavisi semptomatiktir. Etkinliği gösterilmiş tek tedavi yaklaşımı vigabatrindir. Vigabatrin GABA transaminazı inhibe eder, γ -hidroksibütirat birikimini önler. Fakat, BOS ve muhtemelen beyinde GABA konsantrasyonlarını artırabileceğinden, dikkatli kullanılmalıdır.

GABA transaminaz eksikliği

Oldukça seyrek görülen bir hastalıktır; bugüne kadar sadece üç hasta tanımlanmıştır. Başlıca klinik bulguları yenidoğan başlangıçlı konvülsif ensefalopati ve büyüme hızında artmadır. Psikomotor retardasyon, süt çocuğu döneminde nöbetler, hipotoni, hiperrefleksi ve hızlanmış büyüme vardır. Hasta vigabatrin kullanmazken plazma ve BOS'ta GABA düzeyleri artmıştır. MRG'de internal ve eksternal kapsül ve subkortikal beyaz cevherde difüzyon kısıtlılığı bulunur. BOS'da GABA, beta alanin, homokarnozin artışı vardır. MRS'de GABA artışı gösterilir. Enzim çalışması ve ABAT geninde mutasyon gösterilerek tanı konulur. Tedavisi yoktur.



Şekil 11. Serebral GABA metabolizması. ① Pridoksin eksikliği, ② Pridoks(amin) fosfat oksijenaz eksikliği, ③ GABA transaminaz eksikliği, ④ Süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği.

Monoamin biyosentez yolağı bozuklukları

Klasik fenilketonüri ve tetrahidrobiopterin (BH_4) eksikliği

Fenilketonüri, amino asit metabolizması bozuklukları arasında en sık görülenidir. Klasik vakalarda fenilalanin hidroksilaz eksikliği varken, bazı vakalarda bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH_4) eksikliği vardır. Bunlar arasında en sık görüleni PTPS (6-pürivoyltetrahidropterin sentaz) eksikliğidir. Her iki durumda da vücut için toksik olan fenilalanin birikir.

Tedavi edilmemiş fenilketonürde belirtiler çok çeşitlidir: bilişsel etkilenme hafif gerilikten ciddi mental gerilik ve otistik spektrum bozukluğuna kadar değişebilir. Motor gerilik, istemsiz stereotipik hareketler ve nöbetler de klinik tabloya eşlik eder. Tedavi edilmemiş klasik fenilketonüri ve BH_4 eksikliğinde nöbet sıklığı yüksektir. İnfanıl spazm da dahil, çeşitli tipte nöbetler görülebilir. Erken tanı ve tedavi ile klasik fenilketonürde nöbet sıklığı azaltılabilir.

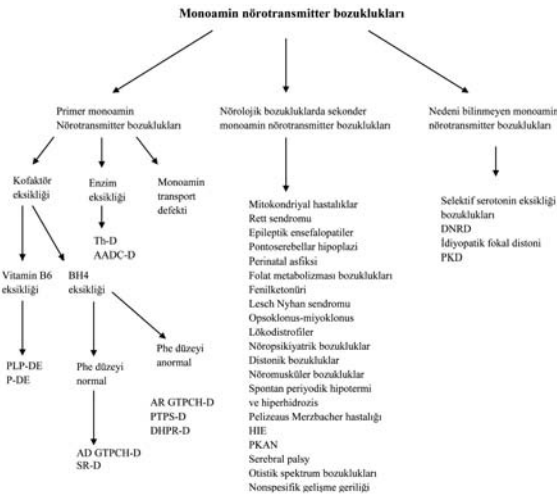
Tanı konulur konulmaz düşük fenilalaninli diyetle tedaviye başlanır. Nöbeti olan hastalarda diyet tedavisi başlandığında nöbetler gerileyebilir, veya beraberinde antiepileptik ilaç kullanmak gerekebilir. BH_4 eksikliğinde düşük fenilalaninli diyet yanısıra psikomotor gelişimi sağlayabilmek için L-dopa ve 5-hidroksitriptofan verilmesi çok önemlidir.

Monoamin sentezinin diğer bozuklukları

Monoamin nörotransmitter bozuklukları hızla genişleyen, dopamin, norepinefrin, epinefrin ve serotoninin biyosentez, yıkım veya transportundaki primer ve sekonder defektlerle karakterize heterojen bir nörometabolik hastalık grubudur (Şekil 12). Süt çocukluğundan

başlayarak herhangi bir zamanda semptom verebilir. Klinik belirtiler nörotransmitter bozukluğu patterni ve şiddetine bağlıdır. Ana klinik bulgular; ensefalopati, epilepsi, piramidal ve ekstrapiramidal motor bozukluklar, istemsiz hareketler ve okülojirik krizdir. Nörotransmitter bozukluklarının çoğu serebral palsy, hipoksik iskemik ensefalopati, peroksizomal bozukluklar, genetik distoni ve parkinsonian sendromlar gibi diğer nörolojik bozuklukların fenotipini taklit eder (Tablo XIII). Bu nedenle de sık olarak yanlış tanı alır.¹⁹

Yenidoğan metabolik ensefalopatileri, postüral veya aksiyon distonisi veya tremoru, ilerleyici veya flüktuasyon gösteren rijidite, diüurnal flüktuasyon gösteren hareket bozukluğu, tonus veya fonksiyon bozukluğu, ilerleyici yürüme bozuklukları, ataksi, hipotoni, ekspresif dil gelişimi alanında gecikme, okülojirik krizler, konverjans spazmı ve aralıklı olarak ortaya çıkan göz hareket bozuklukları, otonomik bulgular (aşırı terleme, vücut sıcaklığı dengesizliği, hipoglisemi, hipotermi) ve pitoz gibi nörolojik bulgular varlığında kalıtsal nörotransmitter bozuklukları ayırıcı tanıda yer almalıdır.



Şekil 12. Monoamin nörotransmitter bozuklukları.

BH4 : tetrahidrobiopterin. TH-D: tirozin hidroksilaz eksikliği.

AADC-D: aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliği.

DTDS: dopamin transporter eksikliği sendromu.

PLP-DE: piridoksil-fosfat-bağımlı epilepsi. P-DE: piridoksil-bağımlı epilepsi. AD GTPCH-D: otozomal dominant GTP siklohidrolaz 1 eksikliği. SR-D=sepiapterin redüktaz eksikliği.

AR GTPCH-D: otozomal resesif GTP siklohidrolaz 1 eksikliği.

PTPS-D: 6-piruvoyltetrahidropterin sentaz eksikliği. DHPR-D:

dihidropteridin redüktaz eksikliği. Phe: fenilalanin.

HIE: hipoksik iskemik encefalopati. PKAN: pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon. DNRD: dopa non-responsif distoni.

PKD: paroksizmal kinesiyojenik diskinezi.

GTP siklohidrolaz I, tirozin hidroksilaz, aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) ve sepiapterin redüktaz gibi bazı enzimler, dopamin ve serotonin sentezinde önemli rol oynar. GTP siklohidrolaz eksikliği dışında diğer enzim eksikliklerinde nörolojik belirtiler yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde belirgin hale gelir. Sık rastlanan nörolojik semptom ve bulgular arasında; gelişme geriliği, mikrosefali, jeneralize hipotoni, okülojirik krizler, aşırı terleme ve beslenme güçlüğü vardır. Nöbetler oldukça seyrek. Sadece seyrek fokal veya miyoklonik atımlar tanımlanmıştır. Bu hastalardaki paroksizmal distoni yanlışlıkla nöbet olarak yorumlanabilir. GTP siklohidrolaz I eksikliği veya Segawa hastalığında belirtiler çocuklukta altı yaş dolayında ortaya çıkar. Alt ekstremitelerde postüral distoni, çoğu kez ekin deformitesi ile birlikte, daha sonra üst ekstremitelerin distonik postürü ile ortaya çıkabilir. Nöbet tanımlanmamıştır.

Tedavi yaklaşımları arasında; monoamin eksikliğini gidermek için monoamin öncülleri ile replasman, monoamin analoglarının kullanımı, monoamin yıkımının inhibisyonu, monoamin sentezini arttırmak için enzim kofaktörleri ile destek sayılabilir. Monoamin biyosentez bozukluklarında L-dopa tedavisine yanıt değişkendir. GTP siklohidrolaz I eksikliğinde, L-dopaya yanıt iyi iken, tirozin hidroksilaz ve sepiapterin redüktaz eksikliklerinde L-dopa tedavisine rağmen hafif-orta psikomotor gerilik bulunur. AADC eksikliğinde dopamin agonistlerine yanıt iyi değildir. Bu hastalar dopaminin agonistleri ile birlikte, monoamin oksidaz inhibitörleri verilerek tedavi edilir.

Doğru tanı için erken dönemde klinik olarak şüphe edilmeli, BOS'da nörotransmitter analizi de dahil uygun laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (Şekil 13). Nörotransmitter bozuklukları biyojenik aminler, glisin, vitamin B₆, GABA ve glutamik asidin metabolizma ve transportundaki anomalilere bağlıdır. Biyojenik aminler işlevsel olarak önemli beyin nörotransmitterleridir ve katekolaminler (dopamine, norepinefrin ve epinefrin) ve serotoninenden oluşmaktadır. Dopamin ve serotonin lokomasyon, emosyon ve davranışın kontrolü de dahil, beyinde anahtar rollere sahiptir.

Dopamin eksikliğinin başlıca belirti ve bulguları; parkinsonizm, distoni, okülojirik

Tablo XIII. Monoamin nörotransmitter bozukluklarının klinik belirtileri.

	Başlama yaşı	Motor ve kognitif gerilik	Ekstra-piramidal hiperkinetik belirtiler	Ekstra-piramidal hipo-kinetik belirtiler	Piramidal trakt belirtileri	Epilepsi	Otonomik belirtiler	Nöro-psikiyatrik belirtiler
AD GTPCH-D	Çocukluk (herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir)	Sık değil	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
SR-D	Süt çocukluğu	Vakaların çoğunda	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
AR GTPCH-D	Süt çocukluğu	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
PTPS-D	Süt çocukluğundan	Vakaların çoğunda	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
DHPR-D	çocukluğa	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
PCD-D	Süt çocukluğundan	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
TH-D	Süt çocukluğundan	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
AADC-D	erken çocukluk dönemine	Vakaların çoğunda	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır
PLP-DE	Temel olarak Süt çocukluğu ancak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
DTDS	Süt çocukluğundan	Vakaların çoğunda	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
	erken çocukluğa	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Hayır
	Süt çocukluğu	Evet	Evet	Evet	Evet (büyük çocuklarda)	Hayır	Evet	Hayır

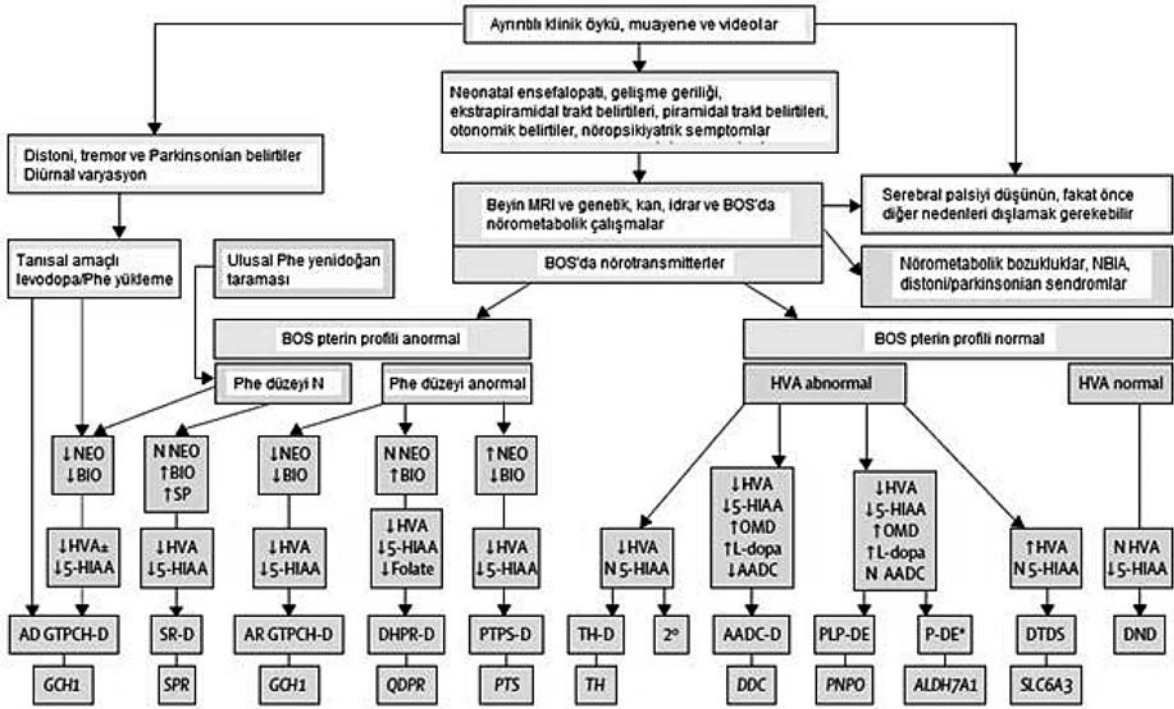
Süt çocukluğu yaş <1 yıl ve çocukluk 1–10 yaş. AD GTPCH-D: otozomal dominant GTP siklohidrolaz 1 eksikliği. SR-D: sepiapterin redüktaz eksikliği. AR GTPCH-D: otozomal resesif GTP siklohidrolaz 1 eksikliği. AR GTPCH-D: otozomal resesif GTP siklohidrolaz 1 eksikliği. PTPS-D: 6-piruvoyltetrahidropterin sentaz eksikliği. PCD-D: pterin-4 α -karbinolamin dehidrtaz eksikliği. TH-D: tirozin hidroksilaz eksikliği. AADC-D: aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliği. PLP-DE: piridoksal-fosfat-bağımlı epilepsi. DTDS: dopamin transporter eksikliği sendromu.

krizler, pitoz, hipersalivasyon ve miyoklonik epilepsidir. Nonspesifik semptomları arasında; epileptik ensefalopati, ilerleyici bilişsel işlev bozukluğu, mikrosefali, yutma güçlüğü ve piramidal trakt bulguları vardır. Serotonin eksikliğinin başlıca semptom ve bulguları daha az tanımlanmıştır, vücut ısısı değişiklikleri, terleme ve muhtemelen distonidir.

Monoamin nörotransmitter bozukluklarının tanısı; öykü, fizik muayene, biyokimyasal incelemeler, enzim analizi (bazılarında) ve gen mutasyonlarının analizine dayanır. Özel bir nörotransmitter metabolit dağılımının olması, belli nörotransmitter bozukluklarına işaret eder. Homovanillik asit (HVA) ve 5-hidroksiindol

asetik asit (5-HIAA) dopamin ve serotoninin yıkım ürünleri olup beyinde bu nörotransmitterlerin döngüsü konusunda bilgi verir. Tetrahidropterin, neopterin ve biyopterin düzeyleri de ölçülmelidir.

Alınan BOS örneği kuru buz içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Değişik pterinlerin analizi için özel koruyucu maddeler içeren tüpler kullanılmalıdır. Travmatik lomber ponksiyona bağlı olarak elde olunan kanla kontamine BOS hemen santrifüj edilmeli, berrak süpernatant bir başka tüpe aktarılacak şekilde dondurulmalıdır. Hemen analiz edilmeyen örnekler -80°C'da saklanmalıdır. Metabolit düzeylerinin diürenal varyasyonu olduğundan



Şekil 13. Monoamin nörotransmitter bozukluklarının klinik bulgularına göre tanısal girişim algoritması.

Kan, idrar ve BOS örneklerinde yapılabilecek uygun araştırmalar: kan örneklerinde glukoz, laktat, amonyak, amino asitler, biotinidaz, tiroid fonksiyon testleri, açikarnitinler, karnitin profili, beyaz kürelerde enzimler ve çok uzun zincirli yağ asitleri; idrarda amino asitler, organik asitler, oligosakkaritler, pürin ve pirimidinler; BOS'da glukoz, laktat, amino asitler ve nörotransmitter profili. NBIA: beyinde demir depolanması ile birlikte nörodejenerasyon.

Phe: fenilalanin. HVA: homovanillik asit. NEO: neopterin. BIO: bioplerin. N: normal. SP: sepiapterin. 5-HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit. OMD: 3-orto-metildopa. L-dopa: levodihidroksifenilalanin. AADC: aromatik L-amino asit dekarboksilaz. AD GTPCH-D: otozomal dominant GTP siklohidrolaz 1 eksikliği. SR-D: sepiapterin redüktaz eksikliği. AR GTPCH-D: otozomal resesif GTP siklohidrolaz 1 eksikliği. AR GTPCH-D: otozomal resesif GTP siklohidrolaz 1 eksikliği. PTPS-D: 6-piruvoyltetrahydropterin sentaz eksikliği. TH-D: tirozin hidroksilaz eksikliği. 2°: ikincil monoamin nörotransmitter bozuklukları. AADC-D: aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliği. PLP-DE: piridoksal-fosfat-bağımlı epilepsi. P-DE: pridoksin bağımlı epilepsi. DTDS: dopamin transporter eksikliği sendromu. DND: dopa non-responsif distoni. *İdrarda alfa aminoasidipik semialdehit düzeyi ölçümü tanıya ve PD-EE'yi PLP-DE'den ayırmada yardımcıdır.

örnekleme yapıldığı zaman not edilmelidir. Nörotransmitter metabolitlerinin rostrokaudal gradienti olduğundan bütün analizlerde aynı BOS örneği kullanılmalıdır. Sonuçların değerlendirilmesinde yaşa uygun normaller ile karşılaştırma yapılmalıdır. Dopamin ve serotonin metabolitlerinin konsantrasyonları yenidoğanlarda yüksektir, hayatın ilk yıllarında hızla düşer, erişkin yaşlarda düşüş daha yavaştır.

Spesifik pterinlerin ve biyojenik amin metabolitlerin kan ve idrarda ölçümü tanıya yardımcıdır. İdrarda neopterin ve bioplerin ölçümleri spesifik metabolik bozukluklara işaret edebilir: GTP siklohidrolaz 1 (GTPCH), pürivoyl tetrahydropterin sentaz (PTPS), dihydropteridin redüktaz (DHPR) ve sepiapterin redüktaz (SR) gibi. 3-orto-metildopa ve vanillaktik asit AADC

eksikliğinde artar. Dopamin transporter eksiklik sendromunda (DTDS) idrarda HVA/kreatin oranı artmıştır (Şekil 6).

Ulusal yenidoğan fenilketonüri taraması ve plazma amino asit incelemesi sonuçları, bazı pterin metabolizması bozukluklarının tanısında değerlidir. Prolaktin salınımı dopamin tarafından baskılanır. Bu nedenle, yüksek serum prolaktin konsantrasyonları özellikle de galaktore ile birlikte ise dopamin eksikliğini akla getirmelidir.

Çoğu defektlerde enzim çalışması yerine moleküler genetik çalışmalar yeğlenir. GTPCH eksikliği, sepiapterin redüktaz eksikliği, DHPR eksikliği ve AADC eksikliğinde enzim aktivitesi ölçümleri yapılmaktadır.

Aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC) eksikliği

Aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC), L-dopanın dopamine ve 5-hidroksitriptofanın serotonine dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Aromatik amino asit dekarboksilaz eksikliği olan hastalarda hayatın ilk aylarında aksiyal hipotoni, hipokinezi, atetozis, distoni ve ekstremitelerde rijidite vardır. Nöbeti taklit eden okülojirik krizler ve konverjan spazmlar görülür. Pitoz, nazal konjesyon, hipotermi, terleme, vücut ısısında dengesizlik ve kan basıncında flüktuasyon gibi otonomik semptomlar da bulunur. Uyku anormallikleri, beslenme güçlüğü ve gastroözefageal reflü sıklıkla klinik tabloya eşlik eder. Bu hastalarda genellikle nöbet bulunmaz, okülojirik krizler ve otonom sinir sistemi bulguları yanlışlıkla nöbet olarak yorumlanır. Yenidoğan döneminde nöbetlerle ortaya çıkan ve AADC eksikliği biyokimyasal bulgularına sahip olan bazı hastalarda sonradan PLP'ye yanıtı PNPO eksikliği saptanmıştır. AADC eksikliğinde klinik gidiş çok iyi değildir, motor ve dil gelişiminde ciddi sorunlar vardır.

Eksikliğinde BOS'da dopamin ve serotonin konsantrasyonları ve bunların yıkım ürünleri olan HVA ve 5HIAA konsantrasyonları azalmıştır. BOS'da L-dopa artmıştır, idrarla vanillaktik asit atılır. BOS'da metabolit analizi, serumda enzim aktivitesi ölçümü ve AADC geninde mutasyon gösterilmesi ile tanı konulur. Aromatik amino asit dekarboksilaz eksikliği olan hastalar dopamin agonistleri, monoamin oksidaz inhibitörleri ve triheksifenidil ile tedavi edilir.

Biyotin metabolizma bozuklukları

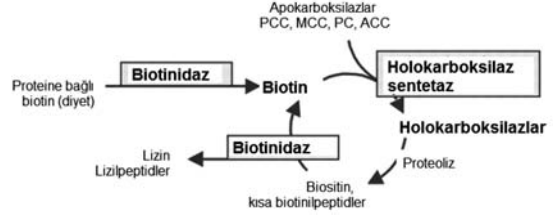
Holokarboksilaz sentetaz ve biyotinidaz eksiklikleri

Biyotin döngüsü çeşitli metabolik yolları ilgilendirir (amino asit katabolizması, yağ asidi sentezi ve glukoneogenez) (Şekil 14). Biyotinidaz eksikliğinde, biyositinden biyotin oluşamaz. Serbest biyotin kofaktör eksikliği sonucu piruvat karboksilaz, propiyonil CoA karboksilaz, 3-metilkrotonil CoA karboksilaz ve asetil CoA karboksilaz enzimlerinin aktivitesi azalır.

Biyotinidaz eksikliğinde epilepsi değişmez bulgulardan biridir; üç ay dolayında başlar, antiepileptik ilaçlara dirençlidir. Tanı koydurucu başlıca semptom ve bulguları seboreik dermatit, alopesi ve hipotonidir.

Holokarboksilaz sentetaz eksikliği erken yenidoğan

döneminde belirtileri verirken biyotinidaz eksikliği üç ay dolayında belirtileri verir. Jeneralize tonik-klonik ya da miyoklonik nöbetler gözlenir. Bazı hastalarda da başlangıçta infantil spazmlar vardır.



Şekil 14. Biyotin döngüsü

Hipotoni, letarji, ataksi, egzamatoid tarzda deri döküntüleri, alopesi ve keratokonjunktivit gibi semptom ve bulgular eşlik eder. Tedavi edilmezse psikomotor gerilik, işitme kaybı, geri dönüşümsüz optik atrofi ve görme kaybı gelişir.

Holokarboksilaz sentetaz eksikliğinde laktik asidozla karakterize koma ve vakaların %25-50'sinde konvülsiyon tanımlanmıştır. Yaşayan hastalarda klinik tablo biyotinidaz eksikliğinde görülene benzer, miyoklonik epilepsi görülür. Semptomlar yüksek dozlarda 40-80 mg/gün biyotin ile kontrol altına alınabilir.

Biyokimyasal bulguları, holokarboksilaz sentetaz eksikliğinin biyokimyasal bulgularına benzer. Laktat yüksekliği ve idrarda dört farklı karboksilaz ile ilişkili metabolitlerin artışı dikkat çeker; 3-hidroksiizovalerik asit, 3-metilkrotonilglisin, laktik asit, metilsitrik asit, 3-hidroksipropiyonat artmış, plazma açılarnitin profilinde C3 ve hidroksi C5 karnitinler artmıştır. Tanı, serumda biyotinidaz aktivitesi ölçülerek konulur, ciddi vakalarda enzim aktivitesi %10'un altına inmiştir, mutasyon analizi ile de bu tanı doğrulanır. Biyotinidaz aktivitesi ve lenfositlerde karboksilaz düzeylerinin ölçümü ile holokarboksilaz sentetaz ve biyotinidaz eksiklikleri birbirinden ayrılır. Hastaların çoğu yenidoğan taraması ile presemptomatik evrede tanı alabilmektedir, böylelikle konvülsiyonla başvuru önlenmektedir. Günde 10 mg biyotin kullanmakla iyi sonuçlar alınmaktadır. Süt çocuğu döneminde nöbetlerin etiyoijisi araştırılırken tedavi edilebilen bu hastalık gözardı edilmemeli, tarama testlerinin konvansiyonel laboratuvar testlerinin yerini tutamayacağı unutulmamalıdır.

Tedaviye dirençli konvülsiyonlar 5-20 mg/gün dozlarında biyotine yanıt verir. Tedavi edilebilir özellikleri göz önünde bulundurularak, tedaviye dirençli açıklanamayan nöbetleri olan yenidoğanlarda B₆ vitamini, folinik asit ve biyotin denenmelidir.

Glukoz taşıyıcısı 1 (GLUT1) eksikliği

Glukoz taşıyıcısı 1 (GLUT1, *SLC2A1*) eksikliği seyrek görülen hastalıklardan biridir. Beyin için temel yakıt olan glukozun kan-beyin engelinden taşınmasında bozukluk vardır. Eksikliğinde periferde glukoz normalken, santral hipoglisemi vardır. GLUT1 sadece glukoz taşınması ile değil galaktoz, su ve glikopeptid taşınması ile de ilgilidir. Bu substratların eksikliği de GLUT1 eksikliği patogeneze katkıda bulunur.

Hastaların çoğunda süt çocukluğu döneminde, genellikle ilk altı ayda belirtiler ortaya çıkar. GLUT1 eksikliği klinik fenotipi oldukça geniş bir dağılım gösterir: yenidoğan dönemi nöbetlerinden miyoklonik epilepsiye, erken çocukluk absans nöbetlerine, nonspesifik gelişim bozukluklarına, huzursuzluktan distoniye kadar değişen anormal hareketlere veya ataksiye kadar geniş bir yelpaze içerisinde yer alır.

Yenidoğan döneminde ilk belirtisi konvülsiyon olabilir. Epilepsi tedaviye dirençli olup, akkiz mikrosefali ve mental gerilik eşlik eder. Hastalar çok değişik nöbet tipleri ile başvurabilir; atonik absanslar, tonik-klonik jeneralize nöbetler, miyoklonik nöbetler görülebilir. Nöbetler ve EEG bulguları açlık ile kötüleşir, yemeklerden sonra düzelir. Tedavi edilmediğinde ciddi ensefalopati gelişir. Nöbetler GLUT1'i kısmen inhibe eden fenobarbital ile kötüleşir. Fenobarbital, diazepam gibi antiepileptiklerin ve metilksantin, kafein ve yeşil çay gibi glukoz transportunu inhibe eden ilaç ve bileşiklerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Tanısı için BOS'da glukoz düzeyinin (<40 mg/dl), BOS glukoz/kan glukoz oranının 0.4'den daha düşük (normal 0.6) olduğu saptanmış olmalıdır. Eritrositlerde 3-O-metil-D-glukoz alım çalışması tanı koydurucudur. Spesifik genetik çalışmalar ile tanı doğrulanır. EEG'de jeneralize yavaşlama, fokal ve multifokal diken ve dalga deşarjları ve jeneralize yüksek amplitüdlü diken ve dalgalar bulunur. Yemek sonrası bu dalgalarda belirgin düzelme tanımlanmıştır. MRG normaldir ya da nonspesifik değişiklikler veya jeneralize atrofi görülebilir. Florodeoksi-glukoz-pozitron

emiyon tomografide (PET) kortikal glukoz alımında azalma, mezial temporal loblarda ve talamusta ciddi hipometabolizasyon bölgeleri gösterilebilir.

Beyine alternatif enerji kaynağı olarak keton sunulabilmesi için ketojenik diyet uygulanır. Serum ketonu 3 mM üzerinde tutulmaya çalışılır. Antiepileptik ilaçlarla tam olarak kontrol altına alınamayan nöbetler, vakaların çoğunda ketojenik diyetle kontrol altına alınabilir; bilişsel işlevlerde düzelme olur, fakat gelişme geriliği devam eder. Bazı hastalarda da ketojenik diyete iyi bir yanıt alınamaz, antioksidanların yararı olabilir.

Hipoglisemi

Konvülsiyonlu bir yenidoğan ile karşılaşıldığında hipoglisemi de düşünülmeli, varsa hemen tedavi edilmeli ve nedeni araştırılmalıdır. Tedavisiz kalan hipoglisemili hastalarda şaşılık, kortikal körlük, optik atrofi gibi oftalmolojik bulgular, bilişsel etkilenme ve sekonder otistik bulgular, özellikle parieto-okspital bölgede kistik ensefalomazi, kalsifikasyonlar ile karakterize lezyonlar gelişir.²⁰

Başlıca hipoglisemi nedenleri; hiperinsulinizm, glikojenoliz defektleri, yağ asidi beta oksidasyon bozuklukları ve glukoneogenez bozukluklarıdır (Tablo XIV). Bu hastalıklara tanı koyabilmek için hipoglisemi sırasında kanda laktat, keton, serbest yağ asitleri, amino asitler, açıl karnitinler, amonyak, insulin, idrarda keton ve organik asit incelemeleri yapılmalıdır.²¹

Yenidoğan, süt çocukluğu ve çocukluk dönemlerinde kan şekeri değerlerinin 50 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Yenidoğanlardaki nonspesifik hipoglisemi semptom ve bulguları arasında huzursuzluk, hipotoni, düzensiz solunum, ve nöbetler sayılabilir. Daha büyük çocuklarda anksiyete, terleme, takipne, tremor, halsizlik, bulantı, kusma, nöbetler ve komaya gidiş görülür, kalıcı nörolojik sekel riski artar.

Seyrek görülen durumlar dışında (kalıtsal früktoz intoleransı gibi) hipoglisemi genellikle açken görülür. Nedenlerini iki ana grupta toplayabilir: (1) İnsulin salınımının uygunsuz şekilde yüksek olduğu, ketogenez, glikojenoliz ve glukoneogenezin süprese olduğu durumlar. Hiperinsulinizm tanı kriterleri arasında; uygunsuz şekilde yüksek insülin (30-50 mg/dl

Tablo XIV. Hiperinsülinizm veya glikojenden glukoz oluşum yetersizliği ve/veya glukoneogenez bozukluklarına bağlı hipoglisemi nedenleri.

Hiperinsülinizm	İnsülin baskılanmış
Edinsel	Edinsel
Yenidoğanlar	Yenidoğanlar
Diyabetik anne	IUGR, iyi beslenemeyen
Polisitemi	Doğum asfiksisi
Rh uyuşmazlığı	
Bütün yaş grupları	Ketotik hipoglisemi
İnsülin enjeksiyonu	Karaciğer yetmezliği
Sulfonilüreler	Kortizol ve büyüme hormonu
İnsülinoma (seyrek)	eksikliği
	Etanol; metanol, salisilatlar
Genetik	Genetik
Süt çocukluğunun perzistan	Yağ asidi oksidasyon defektleri
hiperinsülinizmi	Keton metabolizması bozuklukları
Beckwith-Wiedemann sendromu	Glikojen depo hastalıkları
	Glikoneogenez bozuklukları

IUGR (intrauterine growth retardation): intrauterin büyüme geriliği.

glukoz konsantrasyonlarında insulin >5 U/L ve glukoz <30 mg/dl olduğunda insülin >2 U/L), artmış C peptid, düşük plazma serbest yağ asidi ve düşük 3-hidroksibütirat düzeyleri ve ketonüri olmaması, kan glukoz düzeylerini 50 mg/dl'nin üzerinde tutabilmek için 6-8 mg/kg/dak glukoz verme gereksinimi, glukagona glisemik yanıt olması sayılabilir. (2) insülinin uygun şekilde süprese olduğu, fakat glikojenoliz ve/veya glukoneogenezin glukoz gereksinimlerini karşılayamadığı durumlar. Keton yapımında herhangi bir sorun yoksa enerji gereksinimi ketozis ile karşılanmaya çalışılır.

Özellikle prematüreler, büyüme geriliği ve sepsisi olan bebeklerde olmak üzere yenidoğanlarda hipoglisemi ilk 72 saat içerisinde görülür. Genellikle klinik olarak belirti vermez, kendiliğinden düzelir ve herhangi bir inceleme gerektirmez.

Hiperamonemi

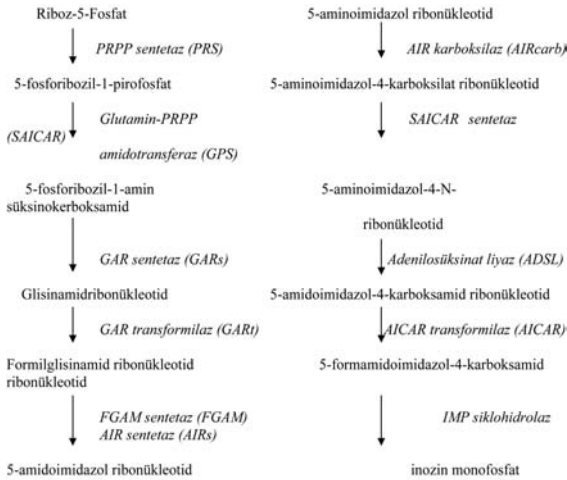
Hiperamonemik komada klasik olarak nöbet görülmez, ancak bazı vakalara eşlik edebilir ve koma gelişmeden önce ortaya çıkar. Başlıca nedenleri, üre döngüsü bozuklukları ve metilmalonik ve propiyonik asidemi gibi organik asidemilerdir. Geri dönüşümsüz serebral lezyonlar gelişmeden önce tanının konulması prognoz üzerine etkilidir. Tedavi ve izlem, deneyimli ve donanımlı merkezlerde yürütülmelidir.

Adenilosüksinat liyaz eksikliği ve AICA-ribozidüri

Bu enzimin eksikliğinde pürin sentezi bozulur, psikomotor gerilik ve epilepsi görülür. Süksinil pürin 5-amino-4-imidazol-N-süksinokarboksamid riboside (SAICAR) ve süksinil-adenozin (SAdo) idrarda bulunması bu tanıyı akla getirir. Riboz-5-fosfattan de novo pürin sentezi fosforibozilpirofosfat (PRPP) oluşumu ile başlar. PRPP daha sonra on basamak reaksiyonla inozin monofosfata (IMP) dönüştürülür (Şekil 15). Sentezin sekizinci basamağında 5-fosforibozil-5-aminoimidazol-4-N-(süksino)-karboksamid (SAICAR) adenilosüksinat liyaz enzimi ile 5'-fosforibozil-5-aminoimidazol-4-karboksami'da (AICAR) dönüştürülür. Bir sonraki basamakta AICAR fosforibozil-aminoimidazol-karboksamid formil transferaz (AICAR transformilaz) enzimi aracılığı ile 5'-fosforibozil-5-formamidoimidazol-4-karboksamid'e dönüştürülür, bu enzimin yokluğunda AICAR birikir. İnozin adenilosüksinat oluşturarak adenozine çevrilir, daha sonra adenilosüksinat liyaz ile süksinat ayrılır. Bu nedenle adenilosüksinat liyaz eksikliğinde SAICAR ve adenilosüksinat artarken, AICAR transformilaz eksikliğinde AICAR birikir, daha az miktarlarda da SAICAR vardır.

Klinik ağırlık derecesine göre adenilosüksinat liyaz eksikliğinde üç tip klinik tablo ortaya çıkar:

Grup 1 (klasik) hastalarda ağır psikomotor gerilik, nöbetler, otistik bulgular ve kas dokusu kaybı vardır. Grup 2 (hafif) vakalarda ciddi hipotoni ve hafif gelişim geriliği dikkat çeker. Grup 3 (neonatal) şeklinde intrauterin büyüme geriliği, fetal kalp hızı değişkenliğinin kaybolması, mikrosefali, fetal ve neonatal



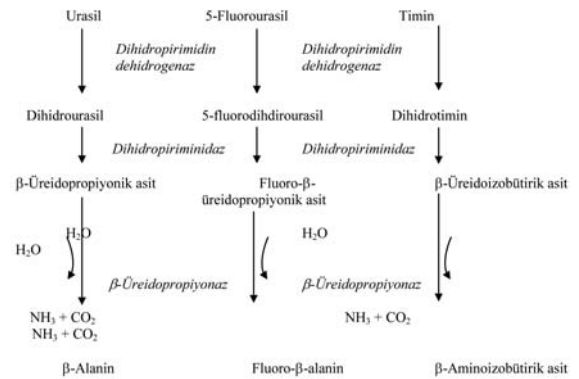
Şekil 15. Pürin sentez yolağında rolü olan 11 enzim ve ara metabolitler. Formilglisinamidin ribotid (FGAM) sentetaz ve amidoimidazol ribotid (AIR) sentetaz aynı enzimatik basamakta rol oynadıklarından birlikte gösterilmiştir.

hipokinezi, erken ve ciddi nöbetler (miyoklonik, böst süpresyon), ciddi hipotoni ve erken ölüm görülür.

AICAR transformilaz eksikliğinde AICA ribozid birikimi vardır. Yenidoğan döneminde dismorfik bulgular, nöbetler, körlük ve gelişme geriliği ile bulgu verir. Bratton-Marshall testi (idrarda süksinil pürinleri gösteren spot test) pahalı olmayan bir tarama testidir. Metabolitler HPLC veya tandem mass yöntemi ile araştırılmalıdır. Adenilosüksinat liyaz eksikliği *ADSL* geninin moleküler analizi ile doğrulanmalıdır. Tanının doğrulanması için *ATIC* gen mutasyonları için moleküler analiz yapılmalıdır. Tedavisi yoktur ve nörolojik prognoz kötüdür.

Dihidropirimidin dehidrogenaz eksikliği

Timin ve urasili 5,6-dihidrotimin ve 5,6-dihidrourasile çeviren hız kısıtlayıcı ilk basamağı katalizleyen enzimdir (Şekil 16). Seyrek görülen pirimidin metabolizması bozukluğunda timinüri, urasilüri ve beta-alanin eksikliği vardır.



Şekil 16. Pirimidin metabolik yolağı

eksikliğinde yukarıda saydığımız belirti ve bulgular varken, hafif vakalarda 5-fluorourasil ile karşılaştıklarında ciddi toksisite gelişir. MRG'de yaygın serebral atrofi ve beyaz cevherde intensite artışı vardır. MRS'de yaygın nöron kaybının bir işareti olarak N-asetilaspartatda azalma, kolinde artma saptanır.

Kan, idrar ve BOS'da urasil ve timin artmıştır. Dihidropirimidin dehidrogenaz aktivitesi deri fibroblastları ve mononükleer hücrelerde ölçülebilir. Geni 1p22'de yerleşiktir, mutasyonlar tanımlanmıştır. En sık rastlanan mutasyon G>A splice-site mutasyonudur. Genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır. Etkin bir tedavisi yoktur.

Serebral malformasyonlarla birlikte olan metabolik hastalıklar

Peroksizomal hastalıklar

Peroksisomlar çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu, dallı zincirli yağ asitlerinin ve safra asitlerinin oksidasyonu, 2-metil dallı zincirli yağ asitlerinin alfa oksidasyonu, eter lipidlerin sentezi için önemli olan hücresel organellerdir. Peroksisom oluşumunda sorun varsa (biyogenez bozuklukları) veya peroksisomlarda kullanılan bir enzim eksik ise peroksisomal hastalık tablosu ortaya çıkar.

Peroksizom biyogenez bozuklukları ve tek

enzim eksiklikleri yenidoğan döneminde nöbetler, hipotoni, perisilviyan fissürde polimikrogri, geniş alın, geniş ön fontanel, kolestaz, karaciğerde fibrozis, kondrodisplazi punktata ve adrenal fonksiyon bozukluğu gibi birden fazla sistemin tutulumuna işaret eden belirti ve bulgularla ortaya çıkar. Klinik bulguların şiddeti en ağır şekli olan Zellweger sendromundan, en az şiddetli olan Refsum hastalığına kadar değişir. Zellweger sendromlu hastaların %92'sinde nöbet tanımlanmıştır.

Çok uzun zincirli yağ asitlerinde artış saptanması ve C26/C22 oranının artışı ile peroksizomal hastalıktan şüphe edilir. Yüksek bir oran saptanmışsa anormal safra asitleri, azalmış plazmalojenler ve artmış fitanik asit düzeyleri de gösterilmelidir. Bütün bu metabolitlerdeki anormallikler peroksizomal biyogenez bozukluğuna işaret eder. Doğrulama için PEX gen analizi yapılmalıdır. En sık rastlanan peroksizomal biyogenez bozuklukları PEX1 geni ile ilgilidir. Diğer PEX geni bozukluklarını incelemek de olasıdır. Az sayıda vakada D-bifonksiyonel protein eksikliği vardır ve hayatın ilk ayı içerisinde nöbetlerle ortaya çıkar, çok uzun zincirli yağ asitleri normaldir. Multisistem tutulumu, MRG'de polimikrogri veya beyaz cevher tutulumu eşlik ettiğinde fibroblastlarda C26:0 beta oksidasyonu gibi biyokimyasal testler yapılmalıdır.

Bir peroksizom biyogenez bozukluğu olan Zellweger sendromunda yenidoğan döneminde konvülsiyon görülebilir. Yüzde dismorf, geniş fontanel, düşük kulaklar, belirgin hipotoni, sağırılık, santral körlük, hepatomegali tipik klinik bulguları arasındadır. Bu sendromdaki epilepsinin nedeni santral sinir sistemi gelişimsel malformasyonudur. Frontal ve operküler bölgelerde polimikrogri, pakigri, dismiyelinizasyon, kaudat nükleus ve talamusta germinal kistler vardır. Tanı için çok uzun zincirli yağ asitlerinin ve fibroblastlarda enzim aktivitesinin ölçümü gerekir. Klinik gidişi kötüdür. Hiçbir gelişim basamağı kazanılamaz ve ilk bir yıl içinde vakalar kaybedilir.

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG: congenital disorders of glycosylation)

Translasyon sonrası proteinler, N glikozilasyonda asparajine, O glikozilasyonda serin ve treonin üzerinden şeker grupları eklenerek modifiye edilir. N glikozilasyon çok basamaklı bir işlemdir: önce dolikol üzerinde poliglikan sentezi

olur, daha sonra endoplazmik retikulumda glikan proteine aktarılır, Golgi aparatında protein üzerindeki glikan modifiye edilir. Sitozoldeki sentez, endoplazmik retikulum ve Golgi aparatındaki basamakları ilgilendiren CDG sendromları tip I olarak bilinir. Golgi aparatında glikan modifikasyonuna ilişkin enzimatik ve "processing" aşamalarındaki bozukluklar da tip II CDG olarak adlandırılır. Kombine defektlerde O- ve N- glikozilasyon bozuklukları bir aradadır. Son zamanlarda eksiklikleri farklı tablolara yol açan 25 kadar enzim eksikliği tanımlanmıştır. Klinik oldukça heterojendir. Tipik klinik tabloda hafif-şiddetli konvülsiyonlar, gelişme geriliği, hipotoni, ataksi, dismorfik bulgular (mikrosefali, içe dönük meme başları, perzistan yağ yastıkçıları veya lipodistrofi) gibi belirti ve bulguların birkaçı, veya tamamı vardır. Diğer organ sistemlerinin tutulumu sonucu hepatik fibrozis ve protein kaybettiren enteropati gibi gastrointestinal tutulum belirtileri, hipoglisemi, büyüme geriliği, koagülopati, trombositopeni ve anemi görülebilir. Tarama testi olarak transferrinin glikozilasyonu, izoelektrik odaklama, ve kütle spektrometrisi ile incelenir. Bu yöntemle CDG'lerin tümü olmasa bile, büyük çoğunluğu tanı alabilir. İdrar oligosakkarit incelemesi bir başka tipe tanı koydurur. İlgili enzimin geninde doğrudan dizi analizi yapılır. Tedavisi sadece semptomatiktir.

Bazı şekillerinde ciddi nöbetler klinik tabloya egemendir. Ağır mental gerilik ve hipotoni eşlik eder. Bunlar arasında ALG-3-CDG (CDG Id), DPM1-CDG (CDG Ie), ALG2-CDG (CDG Ii), DPAGT1-CDG (CDG Ij), ALG1-CDG (CDG Ik), RFT1-CDG (CDG In), ALG 11-CDG (CDG Ip), DK-CDG (CDG Im) ve GCS1-CDG (CDG IIf) vardır. Koloboma ALG3-CDG (CDG Id), karaciğer fonksiyon bozukluğu ALG1-CDG (CDG Ik) ve GCS1-CDG (CDG IIf)'de, korpus kallozum hipoplazisi ALG3-CDG (CDG Id)'de, nefrotik sendrom ALG1-CDG (CDG Ik)'da, infantil spazmlar DPAGT1-CDG (CDG Ij)'de, sensörinöral işitme kaybı ALG11-CDG (CDG Ip)'de kuru iktiyoziform ve parşömen gibi bir deri DK-CDG (CDG Im)'de görülür. Bunların hemen hepsinde transferrin glikan formlarının analizi ile tanı konur. GCS1-CDG (CDG IIf)'de idrar oligosakkarit analizinde tetrasakkarit atılımı saptanır.

Diğer bozukluklarda hafif nöbetler ve statik

bir nörolojik tablo vardır. Bu bozukluklar arasında: PMM2-CDG (CDG-Ia), MPDU1-CDG (CDG-If), ALG9-CDG (CDG-II), ve MGAT2-CDG (CDG-IIa) bulunur. Ek semptomları arasında dismorfizm [ağır PMM2-CDG (CDG-Ia) ve MGAT2-CDG (CDG-IIa)], iktiyoiform deri bulguları [MPDU1-CDG], azalmış immünglobulinler [ALG12-CDG (CDG-Ig)], perikardiyal effüzyon [PMM2-CDG (CDG-Ia) ve ALG9-CDG (CDG-II)], serebellar hipoplazi [PMM2-CDG (CDG-Ia)], kolesterol düşüklüğü [ALG6-CDG (CDG-Ic)], nefrotik sendrom [PMM2-CDG (CDG-Ia)], işitme kaybı [RFT1-CDG] sayılabilir.

O glikozilasyon bozukluklarında, santral sinir sistemi tutulumu ile karakterize konjenital musküler distrofiler vardır. Oldukça heterojen olan bu hastalık grubunda kas, santral sinir sistemi ve göz farklı kombinasyon ve derecelerde etkilenebilir. 'Muscle-Eye-Brain' hastalığı, Walker-Warburg sendromu ve Fukuyama-konjenital musküler distrofi ilk tanımlanan prototipleri oluştururken, son yıllarda yapılan çalışmalar ile alfa-distroglikan hipoglikozilasyonunun sorumlu olduğu bu grup musküler distrofilere halen farklı dokuz genetik alt tip tanımlanmıştır.²²

Kombine N ve O glikozilasyon bozuklukları Golgi aparatında "trafficking" bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Nöbete yatkınlıkları değişkendir. COG7-CDG (Ile) ve ATP6V0A2-CDG'de nöbetlerle birlikte ensefalopati, büyüme geriliği, hipertermi ve kutis laxa vardır. COG8-CDG'de nöbetlerle birlikte epizodik ensefalopati, serebellar sendrom varken, COG1-CDG'li hastalarda nöbet yoktur.

Kolesterol sentez bozuklukları

Smith-Lemli-Opitz sendromu

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLO), kolesterol sentez yolağında son basamağı katalizleyen 7-dehidrokolesterol redüktaz enzim eksikliği sonucu ortaya çıkar. Klinik bulguları değişkendir ve çok sayıda organı ilgilendirir. Nörolojik olarak nöbetler, gelişme geriliği, otistik semptomlar ve davranış sorunları vardır. Ağır şekilde etkilenenlerde beyin malformasyonları saptanır, ve biyokimyasal olarak doğrulanmış hastaların %37'sinde bulunur. Bu hastalarda yenidoğan döneminde başlayan nöbetler ve infantil spazm tipi nöbetler tanımlanmıştır. Tutulan diğer organ sistemleri arasında kalp, böbrekler,

genital sistem, akciğerler ve gastrointestinal sistem sayılabilir. Genellikle dışa dönük burun kanatları pitoz, yarı damak, mikrosefali ve düşük kulaklar gibi dismorfik bulgular eşlik eder. Akral ekstremitelerde anormallikleri sıktır. Ayak ikinci ve üçüncü parmakları arasındaki yapışıklık hastaların büyük çoğunluğunda (%99) kolayca fark edilebilen önemli bir fizik muayene bulgusudur. Seyrek olarak sindaktilisi olmayan SLO hastaları da bildirilmiştir; bu hastalardaki nörolojik bulgular hafiftir ve yenidoğan döneminde nöbet tanımlanmamıştır. Genetik geçişi otozomal resesiftir.

Biyokimyasal olarak serum kolesterol düzeyleri düşük, 7,8-dehidrokolesterol düzeyleri artmıştır. Serum 7,8-dehidrokolesterol düzeyleri ölçülerek ve *DHCR7* geninde mutasyonlar belirlenerek tanı konur. Hastalığın şiddeti 7,8-dehidrokolesterol/kolesterol oranı ve mutasyonlar ile ilişkilidir.

Tedavisinde kolesterol desteği ve HMG CoA redüktaz inhibitörü simvastatin kullanılır. Bu yaklaşımla biyokimyasal profil düzelir, fakat gelişim üzerindeki etkileri açık bir şekilde gösterilememiştir; ayrıca bu tedavinin nöbetler üzerindeki etkisi konusunda yeterli kanıt yoktur.

D-2-hidroksiglutarik asidüri

D-2-hidroksiglutarik asit intestinal mikroorganizmaların metabolizmasından, hidroksilizin katabolizmasından, porfirin sentezinde 2-ketoglutarat semialdehit üzerinden 5-aminolevulinik asitten ve S-hidroksiglutarilglutatyondan, GABA'dan hidroksiasit:oksiasit transhidrogenaz yolu ile oluşur. D-2-hidroksiglutarik asit, D-2-glutarat dehidrogenaz ile 2-ketoglutarata dönüştürülür.

Eksikliğinde erken neonatal ve süt çocuğu döneminde ciddi epilepsi ortaya çıkar. Hipotoni, görme bozukluğu, ciddi gelişme geriliği saptanır. Bazı hastalarda kardiyomiopati, yüzde dismorfik ve epizodik kramplar vardır. İki hastada spondiloenkondrodizplazi saptanmıştır. Hipotoni, gelişme geriliği ile ortaya çıkan ve hatta tümüyle asemptomatik hastalar vardır.

MRG'de beyaz cevher matürasyonunda gecikme, girus oluşumu ve operkülasyonda anormallikler vardır. Supepandimal kist ve dilate ventriküller sıklıkla bulunur. Genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır.

İdrar organik asit analizinde 2-hidroksiglutarat saptanır, daha sonra hidroksiglutarik asidin D

ve L şekilleri ayırt edilir. Bazı vakalarda BOS'da GABA artışı vardır. Kesin tanı için *D2HGD* geninde moleküler analiz yapılmalıdır. Hastalığa özgül bir tedavisi yoktur.

Enerji metabolizması bozuklukları

Piruvat dehidrogenaz (PDH) ve piruvat karboksilaz (PCD) eksikliği

Piruvat dehidrogenaz (PDH) kompleksi, pirüvati asetil CoA'ya çevirir. Birçok alt ünitesi ve bu ünitelerin eksikliği tanımlanmıştır. En sık rastlanana X kromozomu üzerinde yerleşik *E1-α* eksikliğidir. Leigh hastalığı, laktik asidoz, ataksi, sık olarak periventriküler multistikistik lokoensefalopati ve korpus kallozum agenezisi ile karakterizedir. Laktat ve piruvat artmış olup, laktat/piruvat oranı normaldir. Dismorfi, mikrosefali, orta-ağır mental gerilik ve spastik quadripleji vardır. İlk altı ayda infantil spazmlarla birlikte West sendromu veya miyoklonik nöbetlerle ortaya çıkar. Kızlarda liyonzasyon sonucu tablo karışıktır ve nöbetler siktir.

Piruvat karboksilaz eksikliği belirgin laktik asidozla ortaya çıkar. Hastalarda nöbetle birlikte lokoensefalopati bulguları tanımlanmıştır. Piruvat karboksilaz eksikliğinde (PCD) laktat ve laktat/piruvat oranı artmıştır. Lenfosit ve fibroblastlarda enzim çalışmaları ve mutasyon incelemeleri ile tanı konur.

Piruvat dehidrogenaz eksikliğinde ketojenik diyetle beyne yakıt olarak keton sağlanır. Fonksiyonlarda artma, konvülsiyonlarda düzelme sağlanır. Bazı hastalarda farmakolojik dozlarda tiyamine yanıt vardır. PCD'de triheptanoin, aspartat ve sitrat ile anaplerotik tedavi (Enerji eksikliği ile giden hastalıklarda Krebs döngüsü ve elektron transport zincirini alternatif substratlar vererek döndürüp ATP üretimini artırmaya çalışmak için kullanılan bir yöntem) uygulanır.

Solunum zinciri bozuklukları

Çok farklı klinik fenotipleri vardır. Letal fenotipi süt çocuğu döneminde ağır bir nörolojik tablo ile ortaya çıkar. Ağır ve ilerleyici santral sinir sistemi tutulumu, nöbetler ve hastaların hemen tamamında serum ve BOS'da laktat yüksekliği tanımlanmıştır. Komplekslerin hepsindeki enzim eksikliklerinde bu tabloya benzer bir tablo görülebilir. Kompleksleri oluşturan bileşenlerin

yapımından sorumlu genler, mitokondriyal ya da nükleer DNA'da bulunur.²³

Leigh hastalığında zedelenme bazal gangliyonlar, beyin sapı ve serebellumun dentat nükleuslarındadır. İlerleyici motor fonksiyon bozukluğu, distoni, ataksi, bulbar semptomlar ve parkinsonizm ile karakterizedir. Süt çocuğu döneminde Leigh sendromunun çok çeşitli genetik nedenleri vardır: mitokondriyal *tRNA^{Leu} (UUR)* geni, *mt3243* mutasyonu, *SURF1* proteini gibi kompleks IV'ü oluşturan proteinlerin eksikliği, kompleks I için nükleer kodlayan genler, kompleks V'de *mt8993G* mutasyonu örnek olarak gösterilebilir. *mt8993G* mutasyonunda nöbetler, erken ve başvuru bulgusu olabilirken, diğer bozukluklarda nöbetler erken dönemlerde görülmez.

Alpers hastalığında ilerleyici poliyodistrofi ve hepatopati birliktedir. Nöbetler genellikle ilk semptomdur, ve giderek klinik tablo ağırlaşır. Gelişme geriliği, büyüme geriliği ve kusmalardan önce ortaya çıkar. Nörolojik yönden gerileme, oksipital ve temporal loblarda lezyonlar vardır. Karaciğer hastalığı başlangıçta sinsi, ve biyokimyasal bulguları çok belirgin değildir, genellikle valproik asit kullanımı sonrası ani karaciğer yetmezliği ortaya çıkar.

Karaciğer biyopsisinde steatoz ve fibrozis saptanır. Özellikle striatal korteks ve seçici olarak kalkarin kortekste olmak üzere beyinde nöronal kayıp, spongiyozis ve astrositozis vardır. Nadiren hipoglisemi ve idrar ve kanda 3-metilglutakonik asit artışı görülür. Beyin görüntülemelerinde, beyin arka ve oksipital bölgelerinde belirgin olmak üzere kortikal atrofi vardır. EEG'de beyin arka bölgelerinde çoklu dikenler, yüksek amplitüdlü yavaş aktivite veya epilepsia parsialis continua gözlenir. Serum ve BOS'da laktat düzeyleri genellikle normal, BOS'da protein artmıştır. Kaslarda respiratuar zincir enzimleri normal, karaciğerde eksik ve fibroblastlarda daima normaldir. Mitokondriyal DNA deplesyonu genellikle karaciğerde bulunur. Sıklıkla rastlanan genetik nedenleri *POLG1* geni tarafından kodlanan mitokondriyal DNA polimeraz-gamma'dadır. *mtDNA* deplesyonu ile birlikte polimeraz gamma aktivitesi kaybolmuştur.

Menkes hastalığı

Menkes hastalığında bakır etkin bir şekilde dışarı verilemez, sitokrom c oksidaz, dopamin

beta hidroksilaz ve lizil oksidaz gibi enzimlerle bakırın bütünleşmesi sağlanamaz. Erkek bebeklerde nöbetler, hipotoni, büyüme geriliği, spastisite ve gelişim basamaklarında kayıpla karakterizedir. Tedaviye dirençli nöbetler 2–3 ay dolayında başlar, fokal, klonik, status epileptikus veya infantil spazm tarzındadır. Bağ dokusu ile ilgili olarak ciltte laksisite, sefal hematoma, vormian kemikler, pektus ekskavatum, saçlarda kayıp, pili torti ve mesane divertikülü vardır. Bazı hastalar erken dönemde kaybedilir.

Serum bakır düzeyi ($<11 \mu\text{M/L}$) ve seruloplazmin düşüktür ($<210 \text{ mg/L}$). Bir başka biyokimyasal belirteci serum katekolaminlerinin analizinde dopamin beta hidroksilaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak dihidroksifenilalanin/dihidroksifenilglisikol oranının artmış olmasıdır. Santral sinir sistemi görüntülemelerinde beyin atrofi, gecikmiş miyelinizasyon, laktat pikleri ve damarlarda tortuoze vardır. *ATP7A* gen analizi ile tanı doğrulanır. Erken başlanabilirse parenteral bakır histidin tedavisi ile iyi sonuçlar alınabilir ve nöbetler kontrol edilebilir.

Fumaraz eksikliği

Fumaraz, fumaratı malata çeviren enzimdir. Sitozolik enzim ve mitokondriyal Krebs siklusu enzimi aynı *FH* geni tarafından kodlanır. Fumaraz eksikliği süt çocukluğu döneminde statik nörolojik tablo ile ortaya çıkar: hipotoni, belirgin mental gerilik ($\text{IQ} < 25$), çeşitli tipte nöbetler, vakaların %44'ünde jeneralize konvülsif status vardır. On bir hastanın 10'unun EEG'sinde epileptik değişiklikler gözlenmiştir. Görme bozukluğu, optik atrofi, dismorfik özellikler, frontal bossing, hipertelorizm ve basık burun kökü bulunur. Ağır mental gerilik vardır ve hastalar genellikle ilk bir yaş içerisinde kaybedilir.

Beyin MRG'de açık silviyan operkulum, genişlemiş ventriküller, bazı hastalarda polimikrogri, beyaz cevher hacminde azalma, küçük beyin sapı, korpus kallozum agenezisi görülebilir. İdrar organik asit analizinde, fumarat daha az oranda da süksinat ve α -ketoglutarat artışı ile fumaraz eksikliğinden şüphe edilir. Fibroblastlarda veya lökositlerde enzim aktivitesi ölçümü ve mutasyon analizi ile tanı doğrulanır. Tedavisi semptomatiktir.

Kreatin sentez ve transporter bozuklukları

Kreatin ve fosfokreatin sistemi beyin, kas ve sinir dokuda enerji metabolizmasında önemli rol oynar. Enerji iletimiyle ilgili fosfokreatin oluşumu için kaynaktır. Kreatin sentez ve transporter bozukluklarında beyinde kreatin azalır. Kreatin sentezinde arjinin glisin amidinotransferaz (AGAT) ve guanidinoasetat metiltransferaz (GAMT) olmak üzere iki enzim, kandan beyine kreatin transportunda da bir transporter (CRT1) rol alır (Şekil 17).

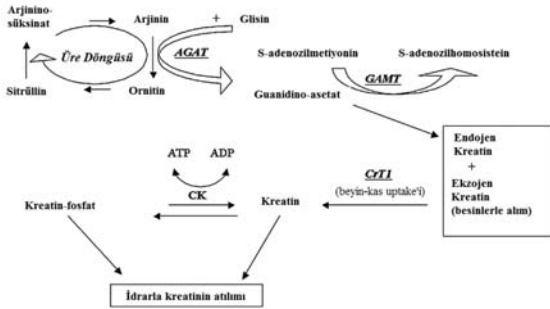
Hayatın ilk bir yılı içerisindeki başlıca semptom ve bulguları nöbet, gelişme ve özellikle konuşmada gerilik, hipotoni ve mental geriliktir. Yenidoğan döneminde nöbet daha önce tanımlanmamıştır. GAMT ve AGAT eksiklikleri kreatin desteği verilerek tedavi edilebilen nörometabolik hastalıklar olduğundan, erken tanı uzun süreli sonuçları olumlu yönde etkiler. Ciddi GAMT eksikliği olan vakalarda süt çocukluğu döneminde tedaviye yanıtı şiddetli nöbetler, ağır mental gerilik, ekspresif dilde gecikme, hipotoni ve otizm bulguları vardır. Ekstrapiramidal belirtiler de olabilir ve globus pallidus lezyonları görülebilir. Hafif vakalarda nöbetler daha hafiftir, mental gerilik ve özellikle ekspresif dilde gecikme dikkat çekicidir. AGAT eksikliği olan hastalarda hafif febril nöbetler ve dil gelişiminde gecikme vardır. CRT1 eksikliği bulunan hastalar orta şiddette nöbetler, mental gerilik, ciddi dil gelişim geriliği, otistik bulgular ve davranış bozuklukları başvuru bulgularıdır.

Kreatin eksikliği sendromlarının tanısında idrar ve serumda guanidinoasetat ve idrarda kreatinin ölçümleri yararlıdır. GAMT eksikliğinde guanidinoasetat düzeyleri artmış, kan ve idrarda kreatin düzeyleri düşüktür. AGAT eksikliğinde guanidinoasetat ve kreatin her ikisi de düşüktür. Her iki enzim eksikliğinde de kreatin/kreatinin oranı normaldir. Kreatin transporter eksikliğinde guanidinoasetat düzeyleri normal, kreatin düzeyleri ve idrarda kreatin/kreatinin oranı artmıştır. Vakaların tümünde beyin MRS'de normal N-asetilaspartat ve kolin pik'leri varken kreatin pik'ine rastlanmaz. MRG'de miyelinizasyonda gecikme, bazı hastalarda globus palliduslarda T2 sinyal artışları vardır. Enzim çalışması veya moleküler analizler ile GAMT ve AGAT eksikliklerine tanı konur, CRT1 eksikliğinde ise fibroblastlarda kreatin alım çalışması veya *SLC6A8* geninde moleküler çalışmalar ile kesin tanı konulur. Tanının doğrulanması için deri fibroblastlarında GAMT

ve AGAT aktiviteleri ölçülebilir, transporter defekti için fibroblastlarda uptake çalışması yapılabilir. Her üç gen için de mutasyon çalışmaları tanıyı doğrular.

AGAT: arjinin:glisin aminidotransferaz, GALT: guanidinoasetat metiltransferaz, CrT1: kreatin taşıyıcısı.

AGAT ve GALT eksiklikleri kreatin suplemantasyonu ile tedavi edilir. CRT1 eksikliğinin



Şekil 17. Kreatin/fosfokreatin metabolik yolağı.

AGAT: arjinin:glisin aminidotransferaz, GALT: guanidinoasetat metiltransferaz, CrT1: kreatin taşıyıcısı

bugün için tedavisi yoktur. 0.35-2 gr/kg/gün kreatin desteği beyinde kreatin depolarını doldurur, nöbetleri kontrol altına alır, gelişimi olumlu etkiler. Bütün hastalar belirli oranlarda kreatin desteğinden yararlanır, fakat gelişme geriliği ve konuşmadaki gerilik kalıcı olabilir. Transporter defekti de kreatin desteğinin yararı yoktur.

Glikolipid sentezi: GM3 sentaz eksikliği

GM3 sentaz, laktosilseramid'ten GM3 gangliozid sentez yolağında ilk basamağı katalizler. Gangliozidler hücre membranı, miyelin ve santral sinir sisteminde hücre sinyalizasyonu açısından önemlidir. Üç hafta-2 ay aralığında zayıf tonus, beslenme güçlüğü ve büyüme geriliği olan çocuklarda tanı dikkate gelmelidir. Yaşamın ilk bir yılı içerisinde kontrolü güç tonik-klonik nöbetler, miyoklonus ve multifokal epileptiform deşarjlarla karakterize EEG bozuklukları vardır. Nöbetlerin başlaması ile birlikte gelişimde duraklama ve gerileme, koreoatetoid hareketler, azalmış derin tendon refleksleri ve görme bozuklukları ortaya çıkar. Otozomal resesif geçişlidir.

Beyin MRG normaldir veya diffüz atrofi vardır. Gangliozid kompozisyonu araştırılarak

tanı konur. GM1, GM2 ve GM3 gangliozid serinin yokluğu, laktosilseramid ve Gb3 ve G4 gibi nötral glikosfingolipidlerin artışı ile karakterizedir. Bu grup bozuklukların tanısı için gangliozid taraması yapılmalıdır. SIAT9 geni analiz edilerek tanı konur. Hastalığa özgül bir tedavi yoktur.

Nöronal seroid lipofuksinozis (NCL)

Konjenital NCL, katepsin D eksikliğine bağlı bir hastalıktır. Katepsin D hedef proteinlerdeki peptid bağlarını hidrolize eden önde gelen lizozomal aspartik asit proteazdır. NCL'nin en erken başlangıçlı ve en agresif şeklidir. Hasta prenatal ve neonatal status epileptikus geliştirir, ciddi konjenital mikrosefali, spastisite, respiratuvar distres ve apne vardır. Konjenital NCL mikrosefali ve nöbeti (doğumdan önce ve doğumda) olan hastalarda düşünülmelidir. Hastalarda solunum yetmezliği ve hipertoni klinik tabloya eşlik eder; çoğu hayatın ilk günleri ya da haftalarında kaybedilir. Süt çocuğu dönemi de dahil olmak üzere diğer yaş gruplarında nöronal seroid lipofuksinozis vakaları altı aydan sonra bulgu verir. Postmortem incelemelerde beyin incelendiğinde küçüktür, ciddi nöron ve beyaz cevher kaybı vardır. Nöronların histopatolojik incelemesinde sarmal oluşturmuş lameller halinde osmiyofilik depolanmalar vardır (GROD). MRG'de serebral ve serebellar atrofi, aksonal dejenerasyona sekonder periventriküler beyaz cevher değişiklikleri tanımlanır. Otozomal resesif kalıtılır.

Tanısı için deri biyopsisi, elektron mikroskopisi olanakları bulunan merkezlerde yardımcı olabilir. Miyelinize olmamış Schwan hücrelerinde GROD cisimcikleri olup olmadığı araştırılır. Tanının doğrulanması ve prenatal tanı için moleküler genetik çalışmalar gereklidir. CTSD ve Katepsin D geninde mutasyon çalışmaları genetik olarak oldukça heterojen bu grupta örnek olarak sayılabilir. Tedavi semptomatiktir.

Lizozomal hastalıklar

Birçok lizozomal enzimin sifingolipidler gibi beyin moleküllerinin yıkımında rolü vardır. Eksik olan ya da normal işlev görmeyen bir lizozomal enzim varlığında spesifik sifingolipidler birikir ve diğer hücre işlevlerini bozar.

Süt çocuğu döneminde başlayan klasik nöronal lizozomal hastalıklarda başlangıç bulguları arasında aşırı "startle" ve ilk altı ay içerisinde

gelişimde yavaşlama vardır, nöbetler altı aydan sonra ortaya çıkar. Bu hastalıklar arasında Tay Sachs hastalığı, GM1 gangliozidoz, Niemann Pick hastalığı tip A, erken başlangıçlı metakromatik lökodistrofi, multiple sülfataz eksikliği, Gaucher hastalığı tip II, mannozidozis ve fukozidozis sayılabilir.

Krabbe hastalığında miyelin ana bileşenlerinden olan galaktozilseramid yıkımından sorumlu galaktozilseramidaz enzim eksikliği vardır. Galaktozilsifingozin adı verilen bir toksik metabolit hücrelerin apoptozunu uyarır. Krabbe hastalığı ilk altı ay içerisinde huzursuzluk, sertlik (stiffness), motor ve zihinsel gelişmede duraklama ve vücut ısısı yükselme epizodları ile karakterize bir tabloyla ortaya çıkar. Bazılarında ilk altı ay içerisinde nöbetler görülür. Periferik nöropati, hipotoni ve hiporefleksi gelişir.

BOS'da protein artmıştır. MRG ile incelemesinde T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda beyaz cevherde ve talamustalarda sinyal intensitesinde azalma saptanır. Optik sinir hiperplazisi süt çocuğu döneminde Krabbe hastalığında tanımlanmıştır. Tanı için lökosit veya fibroblastlarda galaktoserebrozidaz enzim aktivitesi ölçülebilir ve GALC geninde mutasyon incelemeleri yapılabilir.

Tedavisi semptomatiktir. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu semptomatik vakalarda iyi sonuç vermemektedir. Prenatal veya neonatal dönemde erken tanı almış vakalarda uygulandığında ise serebral hastalığı stabilize etmekte, fakat periferik nöropatide ilerleme olmaktadır.

Metabolik kökenli epilepsilerde tanısal yaklaşım

Tedavi edilebilir akut toksik ensefalopatiler ayırt edildikten sonra kronik epilepsi ve non-spesifik ensefalopatiler üzerinde durulmalıdır. Bu durumda dikkatli alınmış bir öykü, aile ağacı ve fizik muayene büyük önem taşır. Bazı klinik özellikler etiolojiye yönelik olarak ışık tutucu olabilir (Tablo XV). Örneğin dismorfik yüz bulgularının olması, anormal yağ yastıklıkları ve içe dönük meme başlarının (inverted nipple) bulunması CDG düşündürürken, eşlik eden solunum anormalliklerinin bulunması pH düzenlenmesini bozan bir metabolik hastalığı akla getirir. İntübasyon ve ventilasyon gerektiren apne NKH, PNPO eksikliği, PDE, MTFHR eksikliği, Leigh hastalığı, konjenital

NCL (CLN10) gibi bazı ciddi epileptik ensefalopatilerde görülür. Hepatosplenomegali, hipotoni ve dismorfik bulguların varlığında peroksizomal hastalıklardan şüphe edilir. Lens sublüksasyonunu (sülfat oksidaz ve molibden kofaktör eksikliği) ayırt edebilmek için göz muayenesi gereklidir.

Tanı amaçlı yapılması önerilen diğer testler arasında; plazma çok uzun zincirli yağ asitleri (peroksizomal hastalıklar), transferrin izoelektrik odaklaması (CDG), pre- ve postprandial laktat, idrarda sülfat testi (sülfat oksidaz eksikliği), idrarda guanidinoasetat (kreatin biyosentez bozuklukları), idrarda pürin ve pirimidinler (pürin ve pirimidin sentez ve yıkım bozuklukları), idrarda glikozaminoglikan ve oligosakkarit analizi için elektroforez (mukopolisakkaridoz ve oligosakkaridozlar) sayılabilir. Tiroid ve paratiroid fonksiyon testleri (mitokondrial hastalık, CDG), serum ürik asit düzeyleri de (GSD, pürin metabolizması bozukluğu ve yağ asidi oksidasyon bozukluklarında artmış, sülfat oksidaz ve molibden kofaktör eksikliğinde azalmış) bazen tanıya yardımcıdır.

Yenidoğan ve erken süt çocuğu döneminde nöbetleri olan hastaların incelemeleri arasında video-EEG monitörizasyon ile nöbetlerin tanımlanması ve epileptik sendromların sınıflandırılması, ayrıntılı nöro görüntüleme (MRG, MRS) yöntemlerinin kullanılması, bulgular özgül olmamakla birlikte, paternlerin tanınması ve özgül tanı konulması için yönlendirici olabilir.

Epileptik ensefalopatilerde EEG bulguları düzensiz yavaş zemin aktivitesinden, fokal ve multifokal epilepsi paterni, jeneralize bozukluk ve "börst süpresyon" paternine kadar değişiklikler gösterir. Glisin ensefalopatisi hariç değişik metabolik hastalıklarda birbiri ile örtüşen bulgular olabilir. Glisin ensefalopatisinde EEG'de 5-10 saniye süren zemin aktivitesindeki düzleşmeyi bilateral "börst'ler" izler, 1-5 saniye süren asenkron epileptiform aktivite görülür. Glisin ensefalopatisinde "börst süpresyon" paterni uykuda daha belirgindir ve süpresyon süresi diğer hastalıklarda görülenden uzundur. Vakaların çoğunda bu patern hipsaritmiye ilerler, nöbetler de infantil spazma dönüşür.

Tipik EEG paterni yenidoğanlarda "börst süpresyon", daha büyük çocuklarda hipsaritmidir. "Börst süpresyon" paterni

Tablo XV. Metabolik kökenli epilepsisi olan hastalarda fizik muayenede etiyolojiye yönelik ipuçları.

Ayak ikinci ve üçüncü parmakları arasında sindaktili	SLO sendromu
Deri döküntüleri	Biyotinidaz eksikliği, CDG-If veya Im, glutamin sentetaz eksikliği
Saç kaybı	Biyotinidaz eksikliği, Menkes hastalığı
Kolobom	CDG-Id
Hipertermi	Menkes hastalığı, piridoksin bağımlı epilepsi, aromatik amino asit dekarboksilaz eksikliği, PNPO eksikliği
Kardiyomiyopati	D-2-hidroksiglutarik asidüri, solunum zinciri bozuklukları, CDG sendromu, kobalamin C eksikliği
Anemi	Serin sentez eksikliği, kobalamin C eksikliği, dihidrofolat redüktaz eksikliği, CDG sendromu
Hipogenitalizm	SLO
Vormian kemikler	Menkes hastalığı

SLO: Smith-Lemli-Opitz sendromu, CDG: Konjenital glikozilasyon bozukluğu, PNPO: Pridoksamin 5'-fosfat oksidaz eksikliği.

ile birlikte neonatal epileptik ensefalopati; nonketotik hiperglisinemi dışında, PNPO, PDE, mitokondriyal transporter defekti, sülfat oksidaz eksikliği, adenilosüksinaz eksikliği, konjenital seroid lipofuksinozis (CLN 10), Smith-Lemli-Opitz sendromlu hastalarda da görülür. West sendromuna (infantil spazmlar, gelişme geriliği ve hipsaritmi) piruvat dehidrogenaz eksikliği olan kızlarda, Menkes hastalığı, biyotinidaz eksikliği, mtDNA:MtDNAnt8993TG mutasyonu, PDE, glukoz transporter bozukluğu, CDG sendromu (DPAGT1-CDG), serin eksikliği sendromu gibi hastalıklarda rastlanır. EEG ve nörolojik muayenenin bütünüyle normal oluşu benign neonatal epilepsi veya AADC eksikliği düşündürmelidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG ile yapısal anomaliler ortaya konulabilir. MRG'de polimikrogr, internal kapsül beyaz cevherinde difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde sinyal değişiklikleri, subkortikal T2 değişiklikleri, ciddi beyin atrofi ile birlikte mikrosefali, bazal gangliyon ve talamusalarda değişiklikler, korpus kallozum hipoplazisi ve yokluğu, kistik lezyonlar, lökodistrofi, hipomiyelinizasyon ve hidrosefali varlığı ayırıcı tanıda önemli olabilir. Nörogörüntüleme bulgularının değerlendirilmesi ve paternlerin tanınarak sekel bulgularından ayırt edilmesi deneyim gerektirdiğinden multidisipliner yaklaşım gereklidir. Şekil 18'de bazı tipik görüntüleme bulguları sunulmuştur.

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ise bazı metabolik hastalıklar için tanısal ve

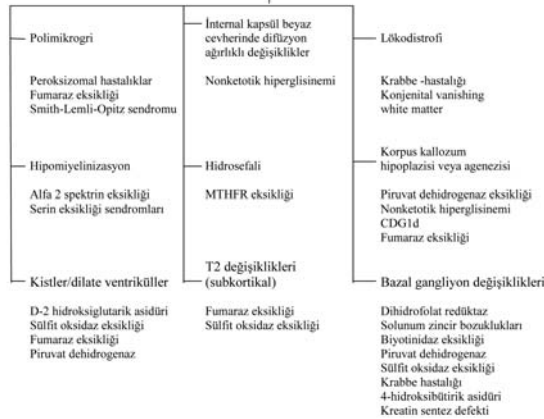
tedavinin izlenmesi için yardımcıdır. Örneğin, azalmış veya kaybolmuş kreatin piki (serebral kreatin eksikliği), laktat artışı (mitokondrial hastalıklar), glisin artışı (glisin ensefalopatisi) tanının doğrulanması için uygun laboratuvar incelemelerin yapılmasına yön çizebilir. MRS kreatin eksikliği ve 3-fosfoglisarat dehidrogenaz eksikliklerinde tedavinin monitörizasyonu için de kullanılır.

Açıklanamayan ensefalopatisi olan yenidoğanlarda yapılması gerekli metabolik incelemelerin sayısı fazladır, bunlara ek olarak elektrofizyolojik incelemeler (EEG ve beyin sapı uyarılmış potansiyelleri) ve santral sinir sistemi görüntülemesi de yapılmalıdır. Tablo XVI ve XVII'de metabolik kökenli ensefalopatisi ve nöbeti olan yenidoğanlarda yapılması önerilen testler sunulmuştur. Geniş bir biyokimyasal tarama ile hızlıca tedavi edilebilecek hastalıklar ortaya konulabilir.

İlk laboratuvar incelemeleri arasında kan şekeri, elektrolitler (kalsiyum, magnezyum), laktat ve amonyak bulunmalıdır. Hipoglisemi, hipokalsemi ve hiperamoneminin erken tanı ve tedavisi kalıcı sekelleri önleme açısından önemlidir. Hipoglisemi, metabolik asidoz, ensefalopati ve inatçı nöbetler kalıtsal metabolizma hastalıklarının sıklıkla karşılaşılan akut başvuru bulgularıdır.

Kantitatif açıl karnitin, plazma amino asitleri ve idrar organik asitlerindeki anormallikler organik asidüri, aminoasidopati, üre döngüsü bozuklukları ve enerji metabolizması primer bozuklukları konusunda bilgi verir.

Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları



Şekil 18. Nöbeti olan süt çocuklarında beyin MRG bulgularının ayırıcı tanısı.

Piridoksin bağımlı nöbetler, piridoksal fosfat bağımlı nöbetler için lumbal ponksiyon yapılmalıdır. Enfeksiyon hastalıklarını ayırt etmenin yanı sıra BOS örneğinde glukoz, amino asit, pipetik asit, 5-metil tetrahidrofolat, nörotransmitter ve pterinler incelenmelidir. Glukoz ve amino asitler eş zamanlı olarak kanda da ölçülmelidir. BOS bulguları bazı metabolik hastalıklara işaret eder. Hipoglikorazi (GLUT 1 eksikliği), laktat artışı (enerji metabolizması bozukluğu), BOS, plazma ve idrarda pipetik asit artışı (PDE). BOS’da düşük HVA, MHPG, HIAA, artmış laktat, alanin, treonin ve glisin (PNPO eksikliği) spesifik metabolik hastalıklara

işaret eden belirteçlerdir.

Birçok kalıtsal metabolizma hastalığında vücut sıvılarında biriken metabolitler tanı koydurur. Bazı metabolik hastalıklarda böyle bir metabolik birikimin olmaması tanıyı güçleştirir. Tanıda BOS incelemeleri çok değerlidir. Bazı metabolitlerin yokluğu ya da artışı tanı koydurur ya da bazı doku biyopsilerinin ve genetik incelemelerin yapılması için yol gösterici olur.

Özellikle mikrosefali ve beyin atrofisi varsa, depolanma maddelerine bakılıyorsa ve konjenital seroid lipofuksinoziden şüphe ediliyorsa deri biyopsisi düşünülmelidir.

Metabolik kökenli epilepsilerde tedavi yaklaşımları

Bazı vakalarda özgül tedavi olanakları vardır; vitamine yanıtı hastalıklar (PDE, PNPP, folinik asit duyarlı nöbetler), biyotinidaz eksikliği, glukoz transport bozukluğunda ve PDH eksikliğinde ketojenik diyet ve dihidrofolat redüktaz eksikliğinde folinik asit gibi (Tablo XVIII, XIX, Şekil 19). Bu hastalarda nöbetlerin kontrolü güçtür, palyatif tedavide bile güçlükler ile karşılaşılabilir. Bütün bu kısıtlılıklara karşın etiyolojik bir neden bulunması hastalığın klinik gidişi, prenatal teşhis ve tekrarının önlenmesi aileler açısından oldukça yararlıdır.

Tablo XVI. Metabolik ensefalopati ve dirençli nöbetleri olan yenidoğanlarda yapılması önerilen laboratuvar incelemeler.

Kanda	İdrarda	BOS
Karnitin, açılarnitin	Keton	Glukoz
Kan gazları, pH	Laktat	Protein
Elektrolitler	Elektrolitler	Laktat, piruvat
Glukoz	Sülfat testi	Amino asitler
Karaciğer fonksiyon testleri	Organik asitler	Biyojenik
Ürik asit	Amino asitler	α -aminoadipik semialdehit (alfa-AASA)
Laktat, piruvat, alanin	Biyopterinerler	Piridoksal 5'-fosfat
Amonyak	AICAR/SAICAR	Spesifik genetik testler
Amino asitler	Guanidinoasetik asit	Doku biyopsisi
Çok uzun zincirli yağ asitleri ve plazmalojenler	Kreatin, kreatinin	
Transferrin izoelektrik odaklaması	α -aminoadipik semialdehit (alfa-AASA)	
Biyotinidaz ve karboksilaz aktivitesi	Sülfosistein ve ksantin	
Prolaktin ve büyüme hormonu		
Homosistein		
α -aminoadipik semialdehit (alfa-AASA)		
Bakır ve seruloplazmin		
7-dehidrokolesterol		

AICAR: 5-aminoimidazol-4-karboksamid, SAICAR: 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribozid.

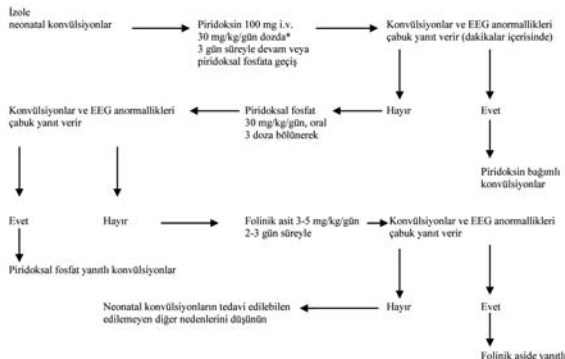
Tablo XVII. Nörometabolik hastalık destekleyici laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulgusu	Metabolik hastalık
Alkalen fosfataz (artmış)	Hipoparatiroidi, safra asidi sentez bozuklukları
Anemi (makrositer)	B ₁₂ ve folik asit metabolizması bozuklukları
Retikülositoz	Glikoliz bozuklukları, glutatyon sentez bozuklukları
Vakuollü lenfositler	Lizozomal depo hastalıkları
Ürik asit (azalmış)	Molibden kofaktör eksikliği, pürin metabolizması bozuklukları
Ürik asit (artmış)	Glikojen depo hastalığı, pürin metabolizması bozuklukları, yağ asidi oksidasyon bozukluğu, mitokondriopatiler
Düşük T4, artmış TSH	Mitokondriopatiler
Düşük PTH/hipokalsemi	Konjenital glikozilasyon bozuklukları

Tablo XVIII. Klinik yönden önemli ve tedavileri olan bozukluklar.

Nonketotik hiperglisinemi	Benzoat, dekstrometorfan
Piridoksine bağımlı epilepsi	Piridoksin
Piridoks(am)in fosfat oksidaz eksikliği	Piridoksal fosfat
Aromatik amino asit dekarboksilaz eksikliği	Dopaminerjik agonistler
Glukoz transporter eksikliği	Ketojenik diyet
Piruvat dehidrogenaz eksikliği	Ketojenik diyet, tiyamin
Piruvat karboksilaz eksikliği	Triheptanoin yağı, aspartat ve sitrat
Biyotinidaz eksikliği	Biyotin
Menkes hastalığı	Bakır (parenteral)
Molibden kofaktör eksikliği (MOCS1)	cPMP
Guanidinoasetat metil transferaz eksikliği	Kreatin, düşük arjininli diyet, ornitin
Smith-Lemli-Opitz sendromu	Kolesterol
Serin eksikliği sendromları	Serin, glisin
Glutamin eksikliği sendromu	Glutamin
Metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği	Betain
Dihidrofolat redüktaz eksikliği	Folinik asit
Sistasyonin beta sentaz eksikliği	Betain, diyet
Kobalamin C, G, E eksiklikleri	Hidroksikobalamin, betain, diyet
Krabbe hastalığı (presemptomatik)	Hematopoietik kök hücre transplantasyonu

cPMP: siklik piranopterin pirofosfat.



Şekil 19. Kalıtsal bir metabolizma hastalığına bağlı olduğu düşünülen yenidoğan konvülsiyonlarında tedavi yaklaşım algoritması.

* Bazı hastalarda tek bir enjeksiyondan sonra klinik ve elektroensefalografik yanıt alınmayabilir. EEG: elektroensefalogram

Vitamin B₆, folinik asit ve piridoksal fosfat, epileptik ensefalopatisi olup rutin olarak kullanılan antiepileptik tedavilere yanıt vermeyen her vakada sırasıyla ve erken dönemde denenmelidir. Başlangıçta 100 mg pridoksin intravenöz yolla, daha sonra 30 mg/kg/gün 5-7 gün, folinik asit 3-5 mg/kg/gün dozlarında verilmelidir. Folinik asit ve pridoksin yanıtı nöbetlerin bugün için birbirinin allelik şekilleri olduğu ortaya konulmuştur. Folinik aside

Tablo XIX. Metabolik kökenli izole neonatal konvülsiyonlarda tedavi.

Piridoksin bağımlı konvülsiyonlar	Piridoksin (15-30 mg/kg/gün)*
Piridoksal fosfat bağımlı konvülsiyonlar	Piridoksal fosfat (50-100 mg/kg/gün)
Folinik aside yanıtli konvülsiyonlar	Folinik asit (3-5 mg/kg/gün) ± Pridoksin
Glukoz transporter 1 eksikliği	Ketojenik diyet
Kreatin eksikliği sendromları	Kreatin (0.35-2 gr/kg/gün)
Serin biyogenez defektleri	Serin (400-600 mg/kg/gün)
	Glisin (200-300 mg/kg/gün)

*Doz hastadaki yanıtı göre ayarlanmalıdır.

yanıtlı nöbeti olan hastalarda AASA artışı ve antiquitin gen mutasyonları gösterilmiştir. Bu nedenle, piridoksin ve folinik asidin birlikte kullanılması önerilmektedir. Bunlara yanıt yoksa piridoksal fosfat 50 mg/kg dozunda üç gün süreyle denenmelidir.

Metabolik tedavi dışındaki neonatal epilepsi tedavisi spesifik değildir. NKH ve üre döngüsü enzim eksikliği vakalarında valproat kullanılmamalıdır. Vigabatrin kullanımından önce nörotransmitter incelemesi için BOS örneği alınmalıdır.

Yenidoğan ve küçük süt çocuklarında nöbetler sık karşılaşılan bir nörolojik semptomdur. Epileptik ensefalopati ile birlikte ise prognozu kötü olabilir. Özellikle “börst süpresyon” paterni veya hipsaritmi varsa prognoz kötüdür. Yenidoğan konvülsiyonlarında bir veya daha çok antiepileptik ilaçla nöbetler kontrol altına alınmaya çalışılırken, altta yatan neden araştırılır.

Teorik olarak, herhangi bir nedene bağlanamayan nöbeti olan yenidoğanlarda vitamin B₆, piridoksal fosfat, biyotin ve folinik asit denenmelidir. Bu yaklaşım antiepileptiklere dirençli tüm nöbetler için de geçerlidir.

Metabolik hastalıklara tanı konulması çocuk hekimleri yanı sıra neonatoloji, metabolizma ve beslenme, pediatrik nöroloji ve nöroradyologların multidisipliner çalışmaları ile mümkündür. Biyokimyasal ve doğrulayıcı tanısal testlerin ve tedavi protokollerinin deneyimli merkezler tarafından yapılması hastaların uzun dönem prognozları açısından önemlidir.

Teşekkür

Kliniğimizde nörolojik sorunların da eşlik ettiği doğuştan metabolik hastalığı olan pek çok hasta, Çocuk Metabolizma ve Çocuk Nörolojisi

Bilim Dallarının yakın işbirliği içinde bir ekip çalışması ile izlenmekte ve hizmet almaktadır.

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalımız öğretim üyesi Prof. Dr. Güzide Turanlı'ya EEG arşivi ve EEG resimlerini paylaştığı için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). J Clin Neurophysiol 2003; 20: 426-441.
2. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Oka E. Epileptic encephalopathies in early infancy. Indian J Pediatr 1997; 64: 603-612.
3. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. J Clin Neurophysiol 2003; 20: 398-407.
4. Vigeveno F, Bartuli A. Infantile epileptic syndromes and metabolic etiologies. J Child Neurol 2002; 17(Suppl): 3S9-13; discussion 3S14.
5. Kamate M, Mahantshetti N, Chetal V. Early myoclonic encephalopathy. Indian Pediatr 2009; 46: 804-806.
6. Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. Epilepsia 2002; 43(Suppl): 2-10.
7. Van Hove JL, Lohr NJ. Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants. Mol Genet Metab 2011; 104: 214-230.
8. Ficicioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. Pediatr Neurol 2011; 45: 283-291.
9. Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T. Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development. Neurology 2001; 56: 1265-1272.
10. Bahi-Buisson N, Mention K, Leger PL, et al. [Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism]. Arch Pediatr 2006; 13: 284-292.
11. Mastrangelo M, Celato A, Leuzzi V. A diagnostic algorithm for the evaluation of early onset genetic-metabolic epileptic encephalopathies. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16: 179-191.
12. Wang HS, Kuo MF, Chou ML, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. Arch Dis Child 2005; 90: 512-515.
13. Gospe SM Jr. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. Chang Gung Med J 2010; 33: 1-12.

14. Pearl PL. New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 204-213.
15. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 48-60.
16. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2009; 65: 550-556.
17. Bok LA, Been JV, Struys EA, Jakobs C, Rijper EA, Willemsen MA. Antenatal treatment in two Dutch families with pyridoxine-dependent seizures. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 297-303.
18. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 96-99.
19. Lee WT. Disorders of amino acid metabolism associated with epilepsy. *Brain Dev* 2011; 33: 745-752.
20. Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 721-733.
21. Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanli G, Cila A, Topcu M. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev* 2007; 29: 285-292.
22. Cook P, Walker V. Investigation of the child with an acute metabolic disorder. *J Clin Pathol* 2011; 64: 181-191.
23. Muntoni F, Torelli S, Wells DJ, Brown SC. Muscular dystrophies due to glycosylation defects: diagnosis and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 437-442.
24. Khurana DS, Salganicoff L, Melvin JJ, et al. Epilepsy and respiratory chain defects in children with mitochondrial encephalopathies. *Neuropediatrics* 2008; 39: 8-13.