



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

06.08.2024

Araş. Gör. Dr. Berfin Türkan Turan



Olgu

Şikayet-Hikaye

- Bilinen bir hastalığı olmayan 9 yaşında erkek hasta ,1 senedir parmak ucunda yürüme şikayeti ile ayaklarında ve ellerinde uyuşmaları olmuştur . Ayakta uzun süre durunca yorulması oluyormuş.
- Aynı şikayetler abisinde de mevcutmuş.
- Hasta şikayetlerinin devam etmesi üzerine Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvurdu.

Özgeçmiş

- Prenatal: Takipli
- Natal: Özellik yok.
- Postnatal: Özellik yok.
- Aşıları tam
- Bilinen alerjisi yok.
- Bilinen hastalığı yok.
- Sürekli kullandığı ilaç yok.

Soygeçmiş

- Anne: 35 yaşında sağ sağlıklı
- Baba: 38 yaşında sağ sağlıklı
- Anne –baba kardeş torunları(3.derece kuzen)

Fizik Muayene

- Nörolojik Muayene:
- Kranial sinir muayenesi doğal
- Kas gücü 4 ekstremitte 5/5
- Yürümede zorluk mevcut. Dengede durmada zorlanıyor.
- Parmak ucu yürümesi mevcut.
- Alt ekstremitte DTR alınamadı. Üst ekstremitte DTR hipoaktif
- Babinski ekstensör yanıt
- Alt ekstremitte vibrasyon duyusu sağ 17 sn, sol 21sn
- Dismetri
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Laboratuvar

WBC:6210 mm³

NEU:3160 mm³

Eozinofil:590 mm³

HGB:13.3g/dl

PLT:365.000 mm³

Üre:14 mg/dl

Kreatinin:0.64 mg/dl

AST:12 U/L

ALT:4U/L

Ca: 9.63 mg/dl

Fosfor: 4.13 mg/dl

Albumin:41 gr/dl

Ferritin :34.5 ng/ml

Folat:5.3 ng/ml

TSH:1.8 U/L

Serbest T4:1.19 ng/dl

Patolojik Bulgular

- Yürümede zorluk mevcut.
- Dengede durmada zorlanıyor.
- Parmak ucu yürümesi mevcut.
- Alt ekstremitte DTR alınamadı. Üst ekstremitte DTR hipoaktif
- Dismetri
- Babinski ekstensör yanıt
- Abisinde de aynı şikayetlerin olması

**Ön tanılarınız
Nelerdir?**

Hangi laboratuvar tetkiklerini istersiniz?

Tablo 1: Akut veya Tekrarlayan Ataksi Nedenleri

Beyin tümörü	Akut postenfeksiyöz serebellit
Konversiyon	Miller Fisher sendromu
İlaç alımı	Multipl skleroz
Ensefalitler (Beyin sapı)	Nöroblastom
Genetik bozukluklar	Psödoataksi (Epileptik)
Kalıtsal tekrarlayıcı ataksiler	Travma/Hematom
Epizodik ataksi tip 1-2	Postkonküzyonel bozukluk
Hartnup hastalığı	Vertebrobaziler tıkanıklık
Akçaağaç şurubu idrar hastalığı	Serebellar hemoraji
Piruvat dehidrogenaz eksikliği	Vasküler bozukluklar
Migren	Kawasaki hastalığı
Benign paroksizmal vertigo	

Table 2 Ataxia classification, disease genes, and basic clinical phenotype associated with autosomal-recessive cerebellar ataxia

Ataxia	Gene	Protein	Mutation	Locus	Key additional clinical findings
Friedreich ataxia (FRDA)	<i>FXN</i>	Frataxin	GAA repeat (intronic)	9q13	Ataxia, neuropathy, diabetes, cardiac
MIRAS	<i>POLG</i>	Polymerase γ	Missense	15q25	Neuropathy, deafness
ARSACS	<i>SACS</i>	Sacsin	Missense, frameshift	13q12	Early onset, spastic, neuropathy
Recessive ataxia	<i>KIAA0226</i>	Rundataxin	Frameshift	3q28-qter	Cognitive impairment, epilepsy
SCAR11	<i>SYT14</i>	Synaptotagmin XIV	Missense	1q32.2	Cognitive impairment
Pure cerebellar ataxias					
ARCA1	<i>SYNE1</i>	SYNE1	Splice site	6q25	Ataxia and marked dysarthria
ARCA2	<i>ADCK3</i>	ADCK3	Splice site	1q42.2	Childhood onset ataxia and
SCAR10	<i>ANO10</i>	ANO10	Loss of function	3p22	Ataxia, proximal and distal atrophy
DNA repair deficiency					
Ataxia telangiectasia (AT)	<i>ATM</i>	ATM	Missense, nonsense, deletion	11q22.3	Telangiectasia, cancer, immunodeficiency
AT-like disorder (ATLD)	<i>MRE11</i>	MRE11	Nonsense, missense	11q21	Resembles AT, no telangiectasia
AOA1	<i>APTX</i>	Aprataxin	Missense, loss function	9p13.3	Oculomotor apraxia, neuropathy
AOA2	<i>SETX</i>	Senataxin	Missense	9q34	Oculomotor apraxia, neuropathy
SCAN1	<i>TDPI</i>	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase I	Missense	14q31-32	Neuropathy
AOA3	<i>PIK3R5</i>	PIK3R5	Missense	17p12-13	Oculomotor apraxia, neuropathy
Metabolic					
Ataxia with isolated vitamin E deficiency (AVED)	<i>ATTP</i>	α -Tocopherol transfer protein	Frameshift, missense	8q13.1-13.3	Decreased vitamin E, resembles FRDA
Abetalipoproteinemia	<i>ABL</i>	Microsomal triglyceride transfer protein	Loss of function, missense	4q22-q24	Fat malabsorption, neuropathy, spasticity
Niemann-Pick type C	<i>NPC1</i>	NPC1	Missense, frameshift	18q11-q12	Supranuclear palsy, dementia, seizures
Refsum syndrome	<i>Pex7, Pex10, PHYH</i>	Peroxin-7, peroxin-10, phytanoyl-CoA hydroxylase	Missense, frameshift	6q22-q24, 1p36.32, 10pter-11	Predominantly neuropathy, retinopathy
Hartnup disease	<i>SLC6A19</i>	SLC6A19	Splice site, missense	5p15.33	Pellagra, aminoaciduria
Cerebrotendinous xanthomatosis	<i>CYP27A1</i>	CYP27A1	Missense	2q33-qter	Spasticity, neuropathy, xanthomas
Hexosaminidase A deficiency	<i>HEXA</i>	Hexosaminidase A	Missense, loss function	15q23-q24	Adult onset, mild cognitive problems

Hastamızın abisinde hangi yolları izlemiştik?

- Abisinde yürümede zorluk şikayetleri ile tarafımıza başvurmuştu.
- Muayene bulguları kardeş ile benzer
- EMG :Alt ekstremitte sinir uyarılarına cevap alınanamamış.
- Görüntülemeleri normal
- WES analizi ve kromozom analizi normal saptanmıř
- PCR analizi:FDRA homozigot mutasyonu saptanmıř.

Klinik Seyir

- Genetik sonuçlarında :FRDA homozigot mutasyonu saptandı.

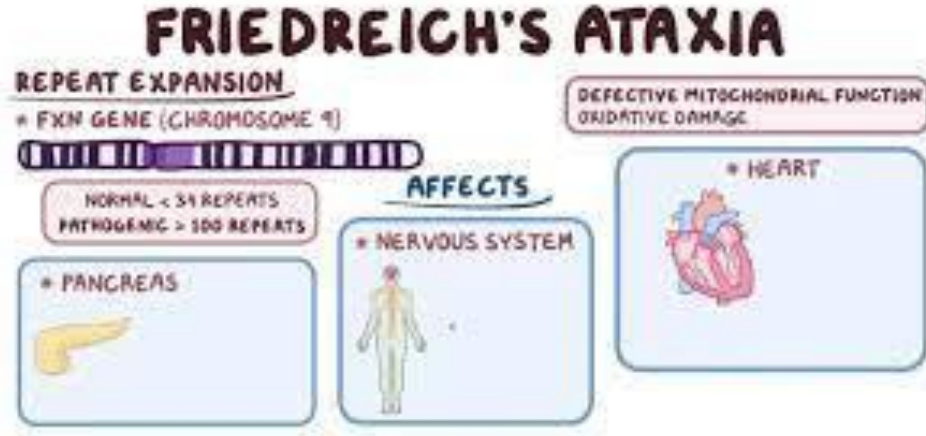
Friedreich Ataksisi

- 1863 - Almanya
- Nikolaus Friedreich
- Kafkas kökenli popülasyonlarda 50.000'de bir prevalans
- Otozomal resesif
- Nörodejeneratif, çoklu sistem tutulumu belirtilerinin de eşlik edebildiği mitokondriyal fonksiyonlarda aksamalara bağlı nadir görülen bir hastalıktır.
- Hastalığa kromozom 9'da bulunan frataksin geninin bir mutasyonu neden olmaktadır.



Friedreich Ataksisi

- FA'da genetik hata fazla sayıda tekrarlanan "GAA" kodonundan kaynaklanmaktadır. Normal genlerde "GAA" dizilimi 7 ila 22 defa arasında tekrar ederken, FA'lı hastalarda bu tekrar yüzlere hatta binlere ulaşmaktadır.
- Bu tür gen hataları üçlü tekrar artışı olarak adlandırılırlar ve baskın olarak aktarılan birçok kalıtsal hastalıkla ilgili oldukları gösterilmiştir.



Friedreich Ataksisi Genetik

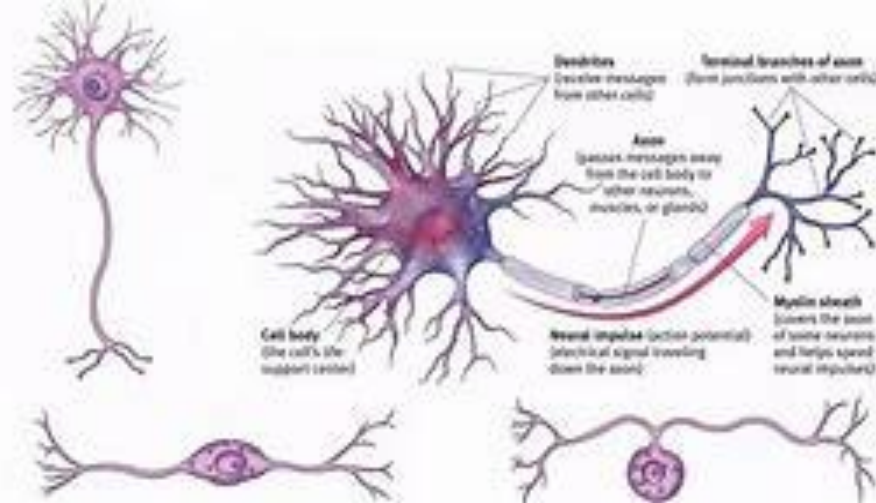
- Tekrarların sayısı ne kadar büyükse, frataksin ifadesinin azalması da o kadar önemlidir.
- FA'lı hastalarda, bu sekans en az 200 kez ve çoğunlukla 1000'den fazla tekrarlanır.
- Frataksin iç mitokondial membranda bulunan bir proteindir. Mitokondial solunum ve demir homeostazında rol oynar, Frataksin eksikliği mitokondial demir birikimi, fonksiyonlarında bozulma, oksidatif strese karşı duyarlılık oluşur. Serbest radikal birikimi ve hücre ölümü ile sonuçlanır.



Friedreich Ataksisi

Patofizyoloji

- Aksonlardan nöronlara doğru sinir hücresinin ölümüyle nöronların nihai kaybı ve müteakiben gliozisle sonuçlanan bir fenomen.
- Bu değişikliklerin başlıca alanları spinal kord ve spinal köklerdir. Bu, periferik sinirlerde aksonlarda büyük miktarda miyelin kaybına neden olur, bu durum da yaş ve hastalık süresi ile birlikte artar.



Friedreich Ataksisi

Epidemiyoloji

- Friedreich ataksi nispeten yaygın bir hastalıktır.
- Otozomal resesif ataksi en yaygın olanıdır ve tüm kalıtsal ataksi olgularının yaklaşık %50'sini oluşturur. İnsidans aralığının tahminleri, 22.000'de 1'den 100.000'de 2'ye kadar bir orandır; Avrupalılar ve Avrupa kökenli kuzey Amerikalılar arasında yapılan çoğu çalışmalarda yılda 100.000'de yaklaşık 1.5'lik bir insidansı olduğunu göstermektedir.

Friedreich Ataksisi

Aile Öyküsü

- Otozomal resesif kalıtımla karakterizedir. Etkilenen bir çocuğa sahip ailelerde, bir sonraki çocuğun etkilenme riski %25'dir.
- Bununla birlikte, nokta mutasyonunun küçük riski de dikkate alınmalı ve genetik danışmanlığa dahil edilmelidir.

Friedreich Ataksisi

Mortalite ve Morbidite

- Friedreich ataksisi, ciddi morbiditeye sahip ilerleyici bir hastalıktır. Ambulasyon kaybı tipik olarak hastalık başlangıcından 15 yıl sonra ortaya çıkar.
- Hastaların %95'inden fazlası 45 yaşına kadar tekerlekli sandalye bağılı duruma geçmektedir. Harding ve ark.nın bir serisinde ortalama ölüm yaşı 37.7 ± 14.4 yıl (21-69 aralığında) bulunmuştur.

Friedreich Ataksisi

Klinik Özellikler

- Friedreich ataksisinin (FA) başlangıcı erken yaşlardadır, yürüme ataksisi olağan görülen semptomdur.
- Tipik olarak, her iki alt ekstremitte eşit derecede etkilenir. Bazı hastalarda semptomlar genelleşmeden önce hemiataksi olabilir.
- Gövdesel tremor görülebilir. Yüz, bukkal ve kol kaslarında fasikülasyonlar olabilir ve bazen koreiform hareketleri gözlenebilir. Hastalar çabuk yorulurlar.

Friedreich Ataksisi

Klinik Özellikler

- Erken başlangıçlı vakalarda diyabet,
- Kardiyomiyopati,
- Skolyoz ve pes cavus gibi nörolojik olmayan özelliklerin daha sık görüldüğünü ortaya koyulmuştur.
- Geç başlangıçlı olgularda GAA genişlemesi daha küçüktür ve bunlar yavaş ilerleme eğilimi gösterirler.

Friedreich Ataksisi

Klinik Özellikler

- Hastalık progresyonu ile dizatri ve disfaji ortaya çıkar.
- FA'da bilişsel bozukluk
- Noval ve ark. FA'nın oftalmik özelliklerini daha iyi anlamak için optik koherens tomografi kullandılar. Yazarlar görme yolunun FA'da etkilenmiş olduğunu ortaya koymuşlardır, ancak çoğu hastada önemli bir görme bozukluğu yoktur.

Friedreich Ataksisi

Klinik Özellikler

- FA'nın temel özellikleri şunlardır:
- Progresif ekstremitte ve yürüme ataksisi 30 yaşından önce gelişir.
- Alt ekstremitte tendon refleksi yoktur.
- Dizatri, disrefleksi, alt ekstremitte motor zayıflığı, ekstansör plantar yanıtları ve eklem pozisyonu ve titreşim duyuları distal kaybı, ilk 5 yıl içinde tüm hastalarda bulunmaz, ilerki yıllarda hepsinde gelişebilir.

Friedreich Ataksisi

Klinik Özellikler

- FA'lı hastalarda en sık görülen ölüm nedenleri olan aritmiler veya kalp yetmezliği ilerleyici hipertrofik kardiyomiyopati ile birlikte dir.
- Kardiyak morfoloji de değişkenlik göstermektedir; kardiyak belirtiler yaşamın erken döneminde gelişebilir, ancak kardiyak tutulumun derecesi ve zamanlaması, nörolojik etkilenme ile zayıf biçimde ilişkilidir.
- Sol ventriküldeki (LV) histolojik değişiklikler esas olarak hücre sel hipertrofi, yaygın fibrozis ve fokal miyokardiyal nekrozd an oluşur. FA kardiyomiyopatili hastalar ömrü boyunca oldukça erken önyaşlarda (yani, 40 yaşın altında) kalp tutulumu geliştirirler.
- Yakın tarihli bir çalışmada, FA'nın 40'ın altındaki yaşlarda ortaya çıkması, kardiyomiyopati ağırlık derecesinin GAA tekrar uzunluğuna göre daha iyi bir öngördürücüsüdür. Bu aynı zamanda çoğu FA hastasının 40 yaşın altında kardiyak yetmezlikten öldüğüne dair yakın zamanda bildirilen gözlemlerle de tutarlıdır.

Friedreich Ataksisi

Tanı

- Friedreich's ataksisi, hastalık geçmişini ve tam bir fiziksel muayeneyi de içeren oldukça dikkatli klinik inceleme sonucunda teşhis edilebilir. Yapılacak testler aşağıdakileri içerebilir:
- Hasarlı geni tespit etmek için genetik testler
- Elektromiyogram (EMG),
- Elektrokardiyogram (EKG),
- Manyetik rezonans görüntüleme (MR) veya bilgisayarlı tomografi (CT)
- Etkilenen bir çocuğa sahip aileler için Friedreich ataksisinin doğum öncesi tanı için genetik danışmanlık mevcuttur.

Friedreich Ataksisi

Tedavi

- İdebenon Friedreich ataksisinde terapi olarak on yıldan fazla süredir kullanılmaktadır.
- Günümüzde, tedavinin nörolojik veya kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisini değerlendiren birkaç çalışma yapılmıştır.
- Ara doz idebenonun (20 mg/kg/gün) yaşam kalitesi ve nörolojik fonksiyon üzerine etkisinin olduğu görüldü. İşlevsel yetenek günlük yaşam puanlarının aktiviteleri ile ölçüldüğünde, idebenonun yaşamın fiziksel kalitesi üzerinde en fazla olumlu etkiye sahip gibi olduğunu göstermekteydi.
- Elinx-Binizri ve ark. yaptıkları bir çalışmada, idebenon tedavisine ek olarak deferipron (20 mg/kg/gün) ile tedavi edilen FA hastasına ilişkin deneyimlerini 10-24 aylık bir sürede takip ettiler . Yazarlar, düşük dozda deferipronun idebenon ile kombinasyon tedavisinin nispeten güvenilir olduğunu ve nörolojik fonksiyonu ve kalp hipertrofisini iyileştirdiği sonucuna varmışlardır.

Friedreich Ataksisi Tedavi

BREAKING NEWS

New Drug
Approval for
Friedreich's ataxia



• **Friedrich Ataksisi** hastalığı tedavilerinde yakın zamana kadar yalnızca hastalığın etkilerini azaltmaya yönelik tedavi programları bulunmaktaydı. Ancak yakın zamanda onaylanan “**Omaveloxolone**” etken maddeli “**Skyclarys**” isimli ilaç 16 yaşından itibaren **Friedrich Ataksisi** hastalarında nükleer eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (NrF2) adı verilen bir proteini hedef alarak enerji üretimini artırmak, iltihabı sınırlamak ve oksidatif stresi azaltmak için kullanılmaktadır. Bu protein, hücrelerdeki genlerin aktivitesini düzenlemeye yardımcı olmaktadır. Klinik çalışmalarda, **Skyclarys (Omaveloxolone)** ilacı ile tedavi edilen hastalar dik durma, alt ve üst ekstremitelerde koordinasyonu, ağız ve boğaz fonksiyonlarında iyileşme göstermiştir.

• **Skyclarys ilacı** Şubat 2023 tarihinde FDA ve Şubat 2024 tarihinde EMA onaylarını alarak tedavide kullanılmaya başlanan bir ilaçtır.

Klinik Seyir

- Hastamız idabenon tedavisini almaya devam etmekte
- Omevoloxon için rapor çıkarılıyor.
- Rutin Kardiyoloji ve Ortopedi kontrolleri yapılıyor.
- Fizik Tedavisi devam ediyor.
- Rutin Diyabetes Mellitus için taramaları yapıyor.

Eve Götürülecek Mesajlar

- Yürüme bozukluğu olan hastalarda aile öyküsü ,anamnez, muayene ayrıntılandırılmadır.
- Tanı alan hastaların takiplerinde yıllık diabet taramaları,hiperkardiyomyopati açısından kardiyoloji kontrolleri,skolyoz açısından ortopedi kontrolleri planlanmalıdır.
- Yeni tedavi yöntemleri mevcut.İdabenon ve omevaxolon !!!!!
- PCR ile tanı mümkün(Üçlü tekrar hastalıkları)
- Nokta mutasyonunun küçük riski de dikkate alınmalı ve hastalığı yaşıyan aileye genetik danışmanlığa dahil edilmelidir.

- TEŞEKKÜRLER...