



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI OLGU SUNUMU

6 Şubat 2024 Salı

ARAŞ. GÖR. DR. AYNA ATAYEVA



Şikayet

- 17 yaş 5 aylık erkek hasta
- Sol gözde bulanık görme

Hikaye

- 3 hafta önce aniden sabah kalktığında sol gözde bulanık görme şikayeti olunca dış merkez çocuk aciline başvurmuş.
- O sırada kusma, ishal, ateş şikayeti yok. Travma öyküsü yok. Kedi tırmağı öyküsü yok.
- Çocuk acilinden göz hastalıkları olan hastaneye yönlendirilmiş.
- Dış merkez göz polklinikinde değerlendirildikten sonra nörolojik patolojilerinin ekartasyonu için hasta çocuk nöroloji polklineğine yönlendirilmiş.

Hikaye

- Hasta aynı merkezde çocuk nöroloji servisine interne edilmiş.
- Enfeksiyon olabilir diye seftriakson tedavisi başlanmış.
- Demiyelezan hastalık ön tanısıyla kontrastlı beyin MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) çekilmiş. Normal denilmiş.
- Lomber ponksiyon yapılmış. Enfeksiyon dışlanmış. Seftriakson stoplanmış.
- BOS ve serum örnekleri anti-mog ve otoimmün ensefalit paneli çalışılmak üzere İstanbul Üniversitesi ve Samsun On Dokuz Mayıs Üniveristesine gönderilmiş.

Hikaye

- Yatışı sırasında 2 gün Metilprednizolon pulse tedavisi almış.
- Kocaelinde ikamet eden hasta takip ve tedavisinin devamı için tedavi red vererek tarafımıza çocuk nöroloji polklineğine başvurmuş.

Özgeçmiş

- **Prenatal:** takipli, annenin 1. gebeliđi
Gebelik sırasında sigara, alkol, ilaç, madde kullanımı, kanama, akıntı, radyasyonla karşılaşma, idrar yolu enfeksiyonu, döküntülü ya da ateşli hastalık geçirme öyküsü yok.
- **Natal:** Term, NSVD, 3250 gr
- **Postnatal:** Doğar doğmaz ağlamış. YDYBÜ yatışı olmamış. Sarılık, fototerapi öyküsü yok.
- Sağlık Bakanlığı ulusal aşı çizelgesinde yer alan aşıları uygun zamanlarda eksiksiz olarak yapılmış.
- Hastalıkları: yok
- Allerji öyküsü: yok
- Sürekli kullandığı ilaç : yok
- Nöromotor gelişimi yaşitları ile uyumlu
- Okul başarısı : iyi

Soygeçmiş

- **Anne:** 37 yaşında , sağ sağlıklı, G2P2Y2A0K0
- **Baba:** 39 yaşında, sağ sağlıklı
- **Kardeşler:**
 - ▣ 1. Çocuk: Hastamız
 - ▣ 2 . Çocuk: 15 yaş,kız, sağ sağlıklı
- **Ailede hastalık:** Bilinen hastalık yok.
- Akraba evliliği yok

Fizik Muayene

- Ağırlık: 64 kg (26 P -0,67 SDS)
- Boy: 174 cm (40 P -0,25 SDS)
- VKI (Vücut kitle indeksi) (27 P -0,62 SDS)
- Ateş: 36.6 °C
- Solunum sayısı: 21 /dk (90 P)
- Kalp tepe atımı: 83/dk (50-75 P)
- Kan basıncı: 110/60 mmHg (50 P)
- SPO2: % 98 (oda havasında)

Fizik Muayene

- **Genel durum:** iyi, bilinç açık
- **Cilt:** Deri rengi normal. Derialtı yağ dokusu yeterli. Turgor normal
- **Baş-boyun:** Saç ve saçlı deri doğal. Boyunda kitle yok.
OF: hiperemik, postnazal akıntı yok. Tonsiller hipertrofi yok. Kript yok.
- **Göz:** Bilateral DIR ++/++ , IDIR ++/++ pupiller izokorik, konjunktiva ve skleralar doğal. Göz hareketleri her yöne serbest hareketle ağrısı yok. **İki metre uzaklıktan sol gözüyle parmak sayamadı.**
- **Kardiyovasküler sistem :** Kalp tepe atımı 5. Kaburgalar arası aralıkta. Kalp ritmi doğal. Kalp sesleri S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok. Tril ele gelmiyor. Femoral nabızları bilateral alınıyor.

Fizik Muayene

- **Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Ral ve ronküs yok.
- **Gastrointestinal sistem:** Batın rahat. HSM yok. Barsak sesleri normoaktif.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen erkek.
- **Nöromusküler sistem:** Bilinç açık. Duyu-motor defisit yok. Serebeller beceri testi: normal. Kranial sinirler:intakt
- **Ekstremiteler:** Kızarıklık, ısı artışı, şişlik yok. Deformite yok. Derin tendon refleksler normoaktif. Kas gücü tüm ekstemitede

Hemogram

- WBC (Lökosit) - 9210 / μ L (3460- 10040)
- NEU (Nötrofil Sayısı) - 6060 / μ L (1470 - 7340)
- LYM (Lenfosit Sayısı) - 2610 / μ L (1050 - 3170)
- HGB (Hemoglobin) – 16,6 g/dL (12,1 - 16,6)
- PLT (Trombosit) - 265 000/ μ L (172 000- 380 000)

Biyokimya

- ✓ **AST: 70 U/L**
- ✓ **ALT : 47 U/L**
- ✓ Glukoz: 93 mg/dl
- ✓ Üre: 23 mg/dl
- ✓ Kreatinin: 0,72 mg/dl
- ✓ Ürik asit : 5,9 mg/dl
- ✓ Total Bilirubin: 0,4 mg/dl
- ✓ Direkt Bilirubin 0,12 mg/dl
- ✓ İndirekt Bilirubin: 0,29 mg/dl
- ✓ ALP : 82 U/L
- ✓ Total protein: 72 gr/l
- ✓ Albumin: 47 gr/l
- ✓ Na: 138 mmol/l
- ✓ K: 4,38 mmol/l
- ✓ Fosfor: 3,58 mg/dl
- ✓ Mg: 2,43 mg/dl
- ✓ Ca: 9,36 mg /dl
- ✓ CRP -0,42 mg/L
- ✓ Sedimentasyon - 2 mm/h

Klinik İzlem

- Hasta **optik nöropati** ön tanısıyla ileri tetkik ve tedavi amacıyla çocuk nöroloji servisine interne edildi
- Göz hastalıklarına konsulte edildi.
 - **Görme keskinliği sağ göz 1.0, Sol göz 0.2 ph ile 0.3**
 - Tonus: 14 mmhg/13 mmhg
 - Ön segment muayenesinde her iki göz fakik, kornea temiz, ön kamara sakin
 - Fundus muayenesinde sağ göz optik disk ve makula doğal, **Sol göz optik disk nasali ve üstü hafif ödemli.**
 - Göz hareketleri her yöne serbest, hareketle ağrısı yok.
 - Diplopi yok.
 - Dır+ / + ıdır+ / +
 - Hastada **retrobulber nörit** düşünüldü.
 - Tarafınızca retrobulber nörit ? şeklinde araştırılması, 2 günde 1 rekonsu uygundur

Patolojik Bulgular

- Sol gözde bulanık görme
- İki metre uzaklıktan sol gözüyle parmak sayamadı
- Görme keskinliği sol göz 0.2 ph ile 0.3
- Fundus muayenesinde sol göz optik disk nasali ve üstü hafif ödemli

Ön Tanı ? Ek Tetkik?



Ön Tanı

- Travma
- Enfeksiyon (Meningit, Ensefalit, Nöroretinitis)
- Psödötümör serebri
- Demiyelezan Hastalıklar (Multiple skleroz, optik nörit)
- Malignite (Hipofiz tm, optik gliom, lenfoma)
- Romatolojik hastalıklar (SLE, Behçet)
- İskemik nedenler

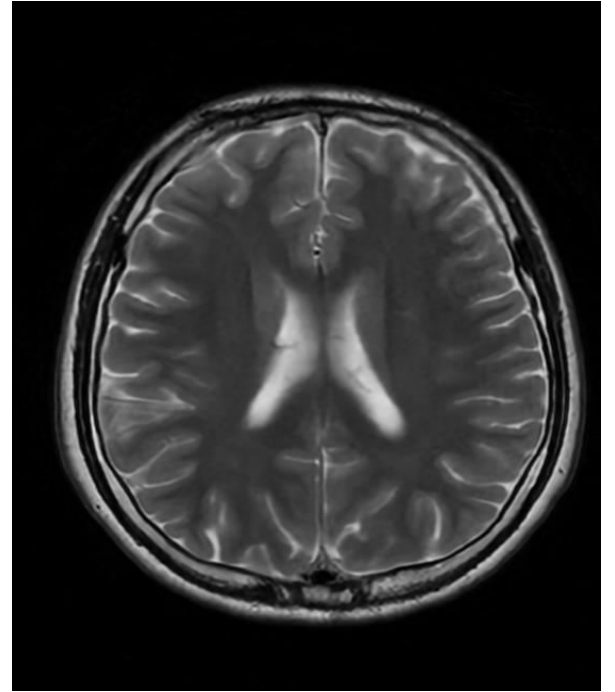
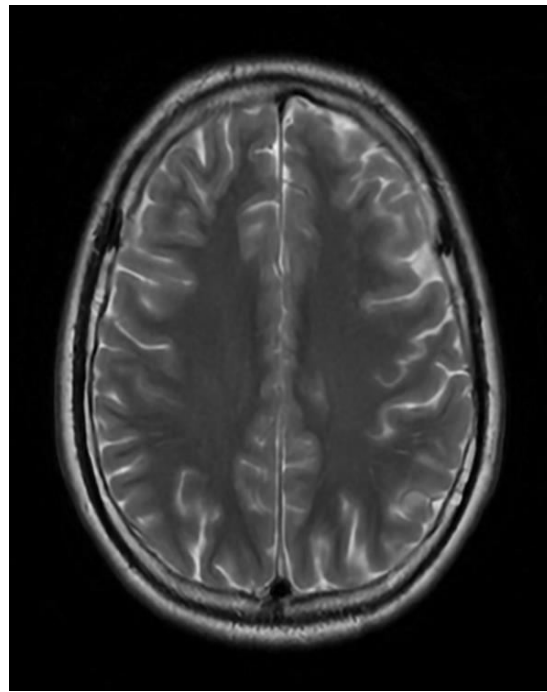
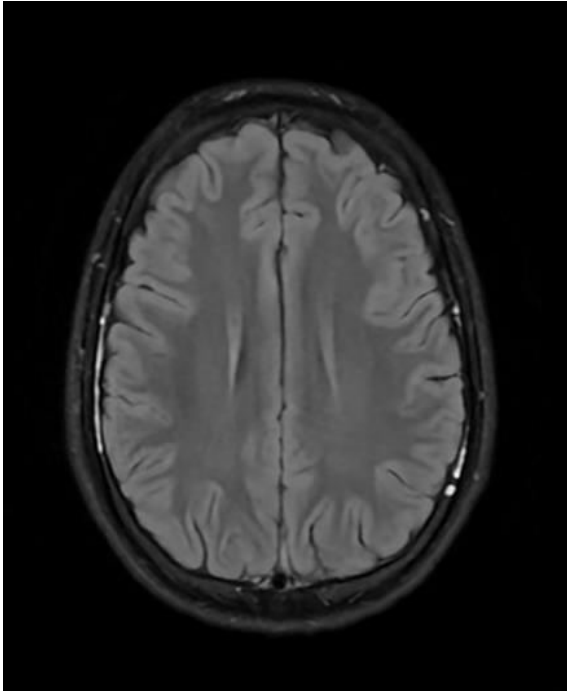
Viral Serolojisi

- HBs Ag - NEGATİF
- Anti HBs -4,4 IU/L
- Anti HAV IgG - POZİTİF
- Anti HAV IgM - NEGATİF
- Anti HCV - NEGATİF
- Anti HIV – NEGATİF
- Varicella Zoster (VZV)IgG-NEGATİF
- Rubella IgG - POZİTİF
- Rubella IgM - NEGATİF
- CMV IgG - POZİTİF
- CMV IgM NEGATİF
- Toxoplazma IgG - NEGATİF
- Toxoplazma IgM – NEGATİF
- EBV VCA IgG - NEGATİF
- EBV VCA IgG EBNA – NEGATİF
- EBV VCA IgM - NEGATİF

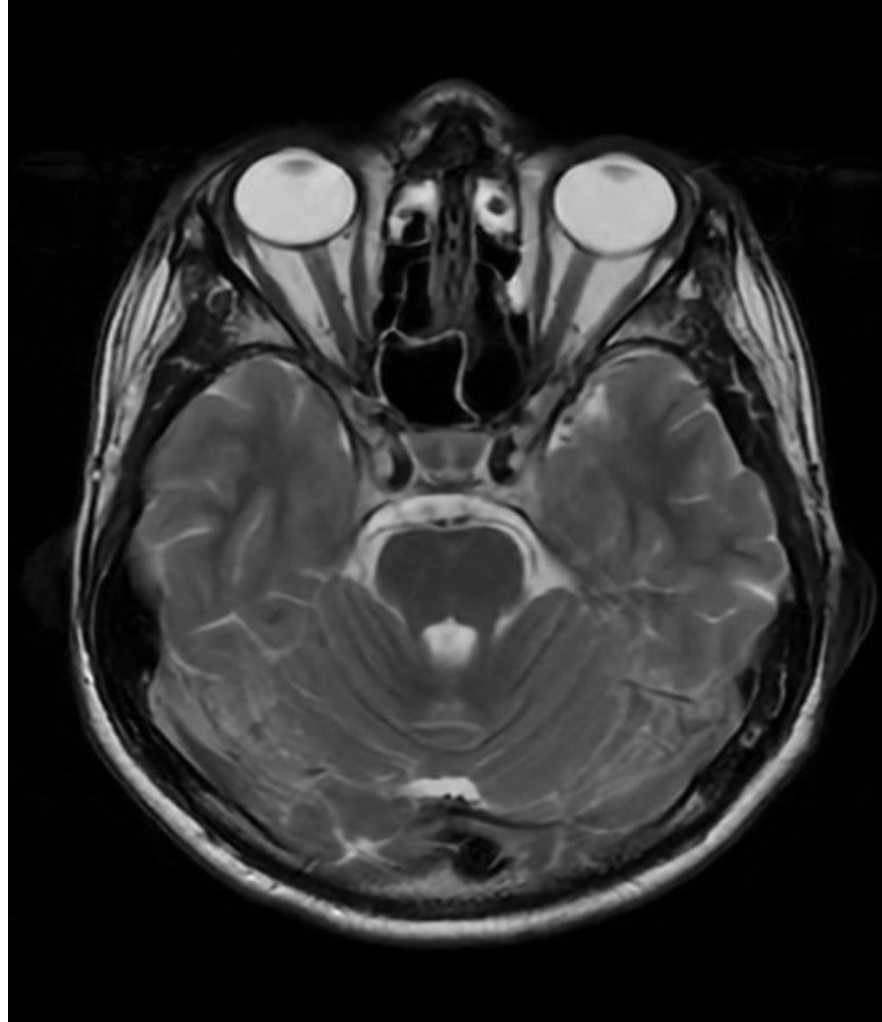
Klinik İzlem

- Dış merkezde 2 gün metilprednizolon pulse tedavisini alan hastanın tedavisi 5 güne tamamlanması planlandı.
- Demiyelezan hastalık?, Optik nörit ? Ön tanısıyla Beyin,orbita ve tüm spinal MRG çekildi.

Beyin MRG (kontrastlı)



Orbita MRG (kontrastlı)



Tüm Spinal MRG (kontrastlı)



Klinik İzlem

- Hastanın MRG sonuçları değerlendirildiğinde aşikar optik nörit ,**demiyelezan hastalık tanısı koyduracak bir bulgu saptanmadı.**
- Radyoloji uzmanlarından alınan ön yorumda da **bilateral optik sinirde belirgin T2 sinyal artışı ve patolojik kontrastlanma izlenmedi** şeklinde yorumlandı.

Klinik İzlem

- Hastanın metilprednizolon pulse tedavisine rağmen **sol gözde bulanık görme şikayeti gerilemedi.**
- Yatışının 2.gününde göz hastalıklarına tekrar konsulte edildi.
 - **Görme keskinliği sağ göz 1.0, sol göz 0.2 ph ile 0.4**
 - Tonus: 13 mmhg//13 mmhg
 - Ön segment muayenesinde her iki göz fakik, kornea temiz, ön kamara sakin
 - Fundus muayenesinde sağ göz optik disk ve makula doğal, **sol göz optik disk üstü hafif ödemli.**
 - Göz hareketleri her yöne serbest, hareketle ağrısı yok.
 - Diplopi yok.
 - Dır+ /+ ıdır+ /+
 - **Retrolbulber nörit** düşünüldü. Ek tedavi önerimiz bulunmamaktadır.

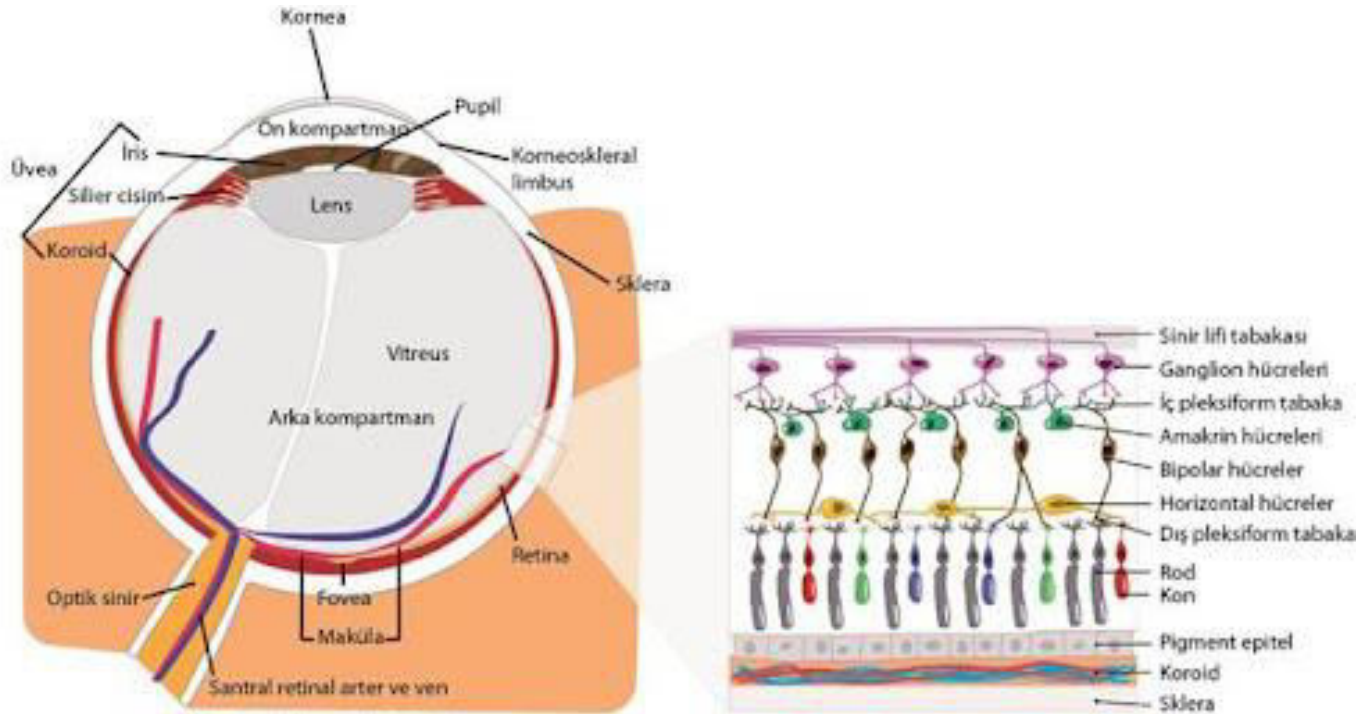
Klinik

- Hastanın metilprednizolon pulse tedavisine rağmen şikayetleri gerilememesi ve MRG lerinde patoloji saptanmaması nedeniyle **Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (LHON)** düşünöldi.
- Ayaktan takip ve tedavi planlanarak taburcu edildi.

Optik Nöropati

□ Optik sinir

- Retina ganglion hücrelerinden türer
- Aslında, gerçek bir periferik sinir değil, merkezi sinir sisteminin bir uzantısı



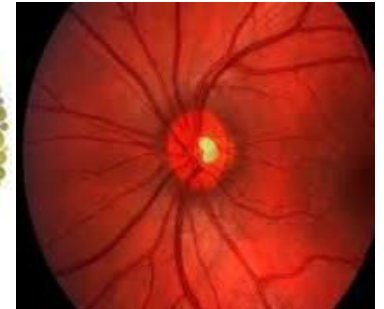
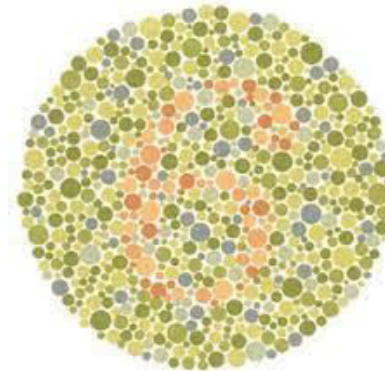
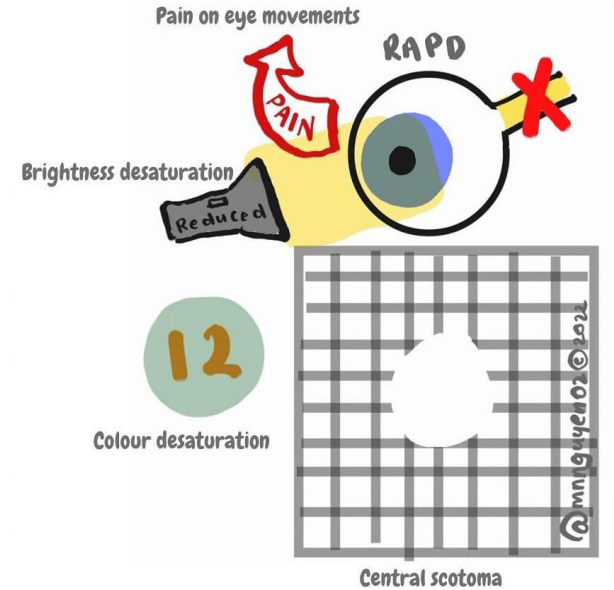
Optik Nöropati

□ Optik sinir lezyonu

- Görme kaybına (genellikle monoküler)
- Diskromatopsi
- Ağrı (özellikle göz hareketi ile)
- Papillit

□ Optik sinir hastalığının en sık nedeni

- Optik nörit (genç erişkinlerde)
- Iskemik optik nöropati (yaşlı hastalarda)



Optik Nörit

- İnflamatuvar, demiyelinizan bir durum
- Bireylerin yüzde 50'sinde hastalığın bir döneminde ortaya çıkar
- Genellikle monoküler olan akut, ağrılı görme kaybı ile başvururlar
- 18 ila 40 yaşları arasındadır
- Semptomlar birkaç gün içinde gelişir ve iki hafta içinde maksimum şiddete ulaşır.
- MRG, hastaların yüzde 95'inde optik sinir inflamasyonunu gösterir
- Tedaviye yanıt iyidir
- Nihai görsel sonuçlar tedaviden etkilenmez, ancak intravenöz metil prednizolon iyileşmeyi hızlandırılabilir.

Optik Nöropati - Etyoloji

□ Enfeksiyon

□ Nöroretinitis

- Viral, toxoplazma, bartonella, diğer

□ Menenjit (herhangi neden)

□ Sifiliz

- Mikroorganizmanın doğrudan etkisi ile ikincil bir vaskülit nedenli menenjiti veya ensefaliti komplike hale getirebilir.
- Özellikle Batı Nil virüsünün menenjitle birlikte optik nörit ürettiği bildirilmiştir.
- Bazı tüberküloz ve kriptokok vakalarında, optik sinir tutulumu birincil bulgu olabilir.

Optik Nöropati - Etyoloji

□ Enflamatuvar

□ Paraenfeksiyöz

- Klinik enfeksiyonun ardından 1 -3 hafta sonra kızamık, kabakulak, suçiçeği ve Epstein-Barr virüsü ile ilişkilendirilmiş

□ Sistemik otoimmün hastalıklar

- Sistemik lupus eritematozus (SLE) -%1
- Sjögren- %16
- Behçet- genellikle üveit,nadir optik nörit
- Wegener granülomatozu
- Enflamatuvar barsak hastalığı

□ Paraneoplastik (kanserin metastatik olmayan etkileri)

□ Sarkoidoz

Optik Nöropati - Etyoloji

- Neoplazm (kompresif,infiltratif)
 - ▣ Optik glioma
 - ▣ Meningioma
 - ▣ Lenfoma
 - ▣ Metastaz

Optik Nöropati - Etyoloji

□ Kompresyon

- Apse
- Karotid-oftalmik arter anevrizma
- Tiroid oftalmopatisi
- Orbital psödotümör
- Psödotümör serebri

Optik Nöropati - Etyoloji

- Toksik/Metabolik
 - İlaçlar
 - Toksinler
 - Nutrisyonel yetersizlik (B1,B12,B9)
 - Radyasyon

Optik Nöropati - Etyoloji

- **Iskemik Optik Nöropati**
 - ▣ Arterik iskemik optik nöropati
 - ▣ Arterial olmayan iskemik optik nöropati

Optik Nöropati - Etyoloji

□ Genetik

- Leber Herediter Optik nöropati
- Kjer-tip otozomal dominant optik nöropati
- Yavaş ilerleyen, iki taraflı görme kaybıyla yaşamın ilk on yılındaki çocukları etkiler
- Dominant optik atrofisi olan hastaların çoğunda kromozom 3q28 üzerinde bulunan OPA1 geni suçlanmış

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (LHON)

- Retinal ganglion hücreleri ve aksonal uzantılarında dejenerasyonun neden olduğu mitokondriyal bir hastalık
- İlk olarak Theodor Leber (1871) tarafından tanımlanmış
 - ▣ Maternal olarak kalıtılır
 - ▣ Sıklıkla erkeklerde görülür
 - ▣ Genellikle adölesans ya da erken erişkinlik döneminde (ortalama 30 yaş) başlar.
- ▣ Mitokondriyal DNA mutasyonuna bağlı ortaya çıkar
 - 11.778, 3460 ve 14.484 pozisyonlarındaki üç mutasyon
 - Bu genler oksidatif fosforilasyonda kompleks I'inde yer alır

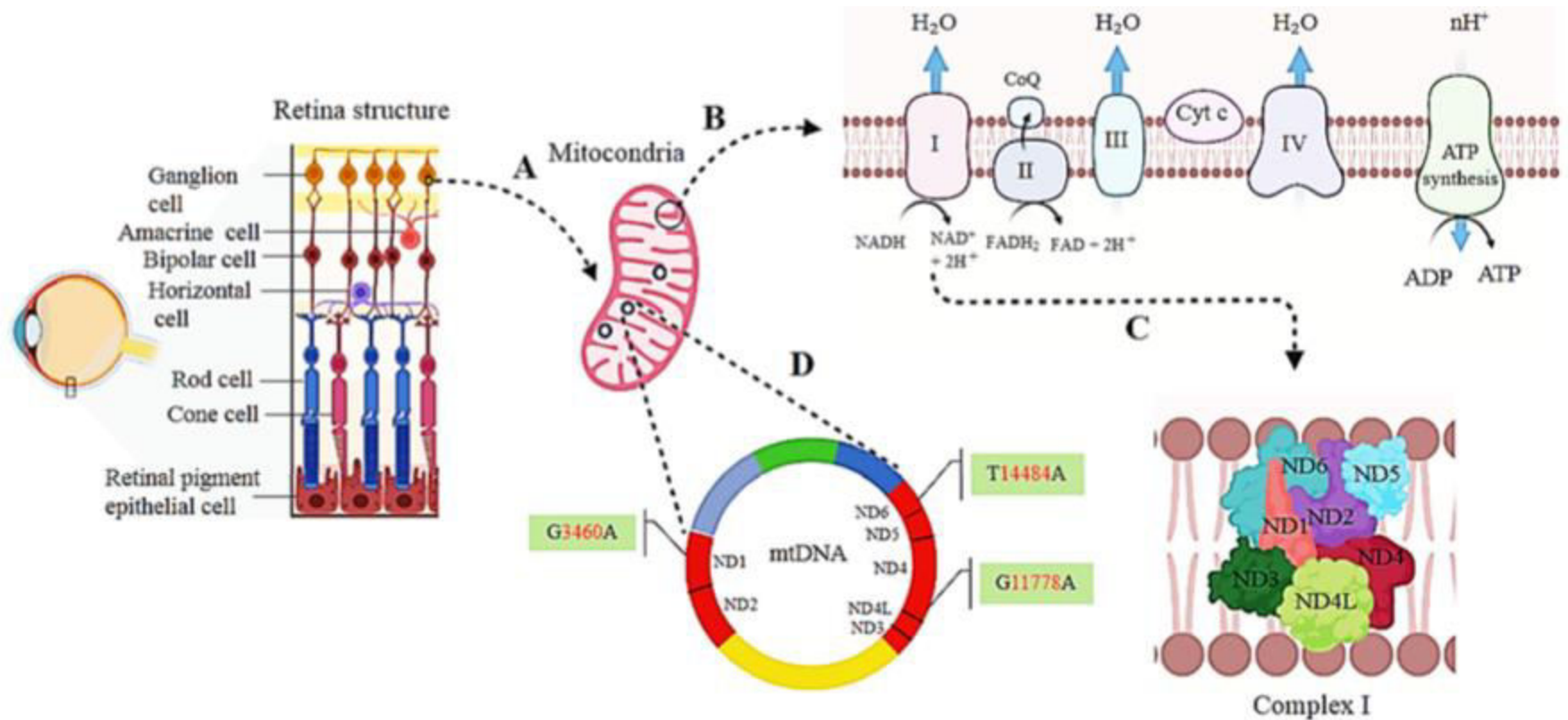
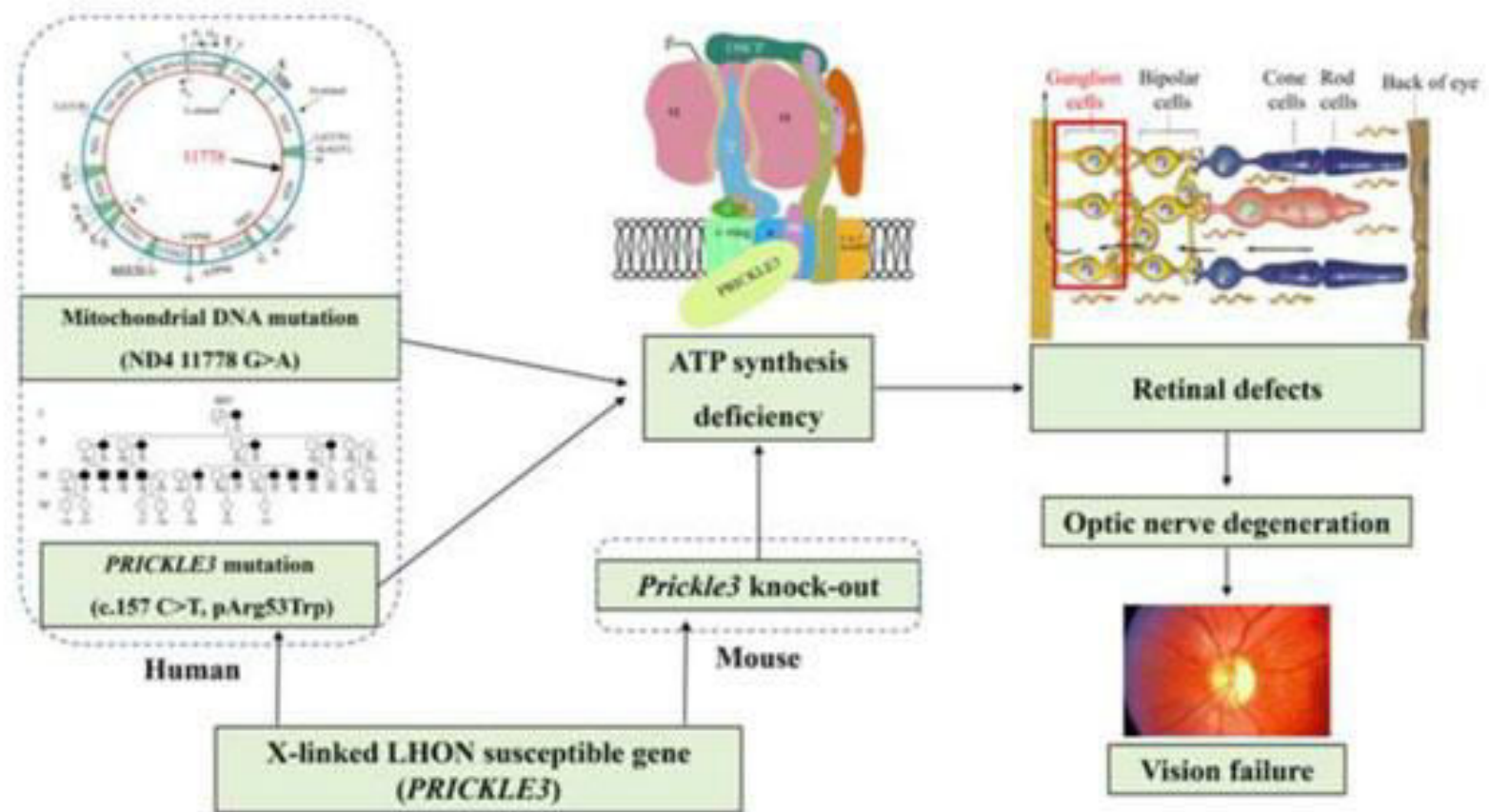


Figure 2. LHON is associated with mitochondrial DNA (mtDNA) variations leading to selective loss of retinal ganglion cells (RGCs). RGCs are high energy-demanding cells that prepare their energy using mitochondrial electron transport chains (A) where electrons are shuttled from complex I to IV in the mitochondrial respiratory chain to provide energy by transferring protons across complex V (B). Complex I is composed of ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, and ND6 subunits (C) encoded by mtDNA (D). The three most common primary mtDNA missense variants m.11778 G > A, m.14484 T > C, and m.3460 G > A in ND1, ND4, and ND6 subunits, respectively, lead to LHON disease. The figure was created using BioRender (www.biorender.com).



On June 9, 2020, the team of Professor [Guan Minxin](#) from the School of Medicine, Institute of Genetics of Zhejiang University published the article titled as “PRICKLE3 linked to ATPase biogenesis manifested Leber’s hereditary optic neuropathy” in [the Journal of Clinical Investigation](#).

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (LHON)

□ Klinik

- Santral görme kaybı ile karakterize
- Tek gözde akut- subakut ağrısız görme kaybı ile başlar
 - Ağrısız olması özellikle aynı yaş grubunda görülen diğer bir görme kaybı nedeni olan optik nörit ile ayrılmasını sağlar
- Birkaç hafta veya ay sonra diğer gözde etkilenir
- Geç dönemde optik nöropati gelişir
- Merkezi görme daha şiddetli etkilenir
- Prognoz mutasyona bağlı olarak değişir

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (LHON)

□ Tanı

□ Fundoskopik muayene

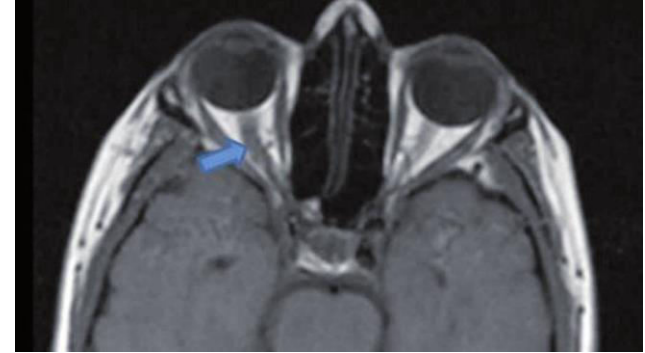
- Optik diskte hiperemi, psödoödem
- Retina venlerinde dilatasyon / kıvrım artışı
- Makulada ödem, eksudalar
- Retinal striasyonlar

□ Görme alanı değerlendirme

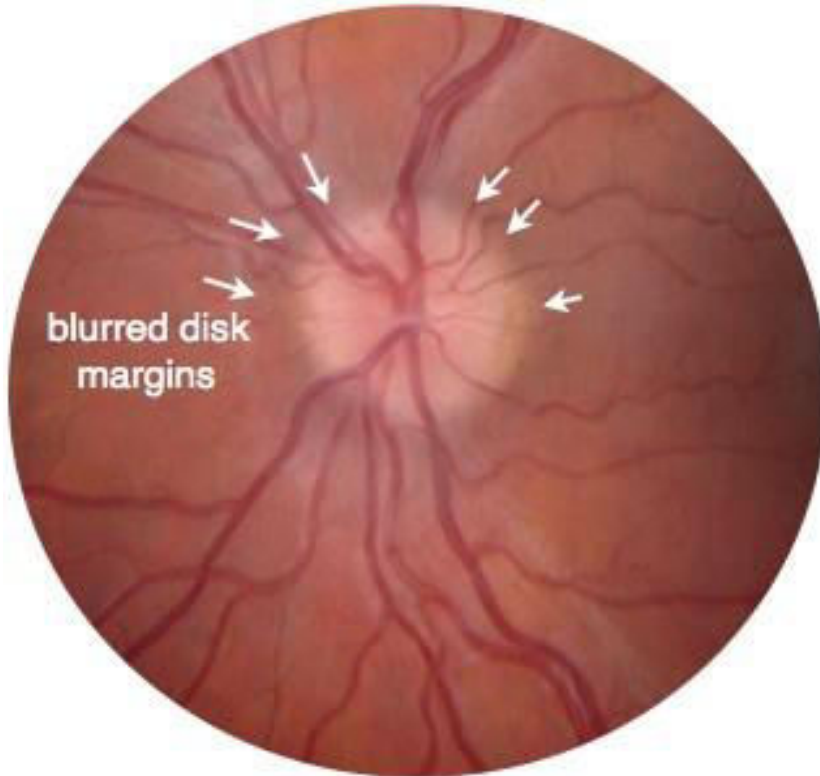
- Santral ve santroçekal görme alanı defektleri

□ MRG

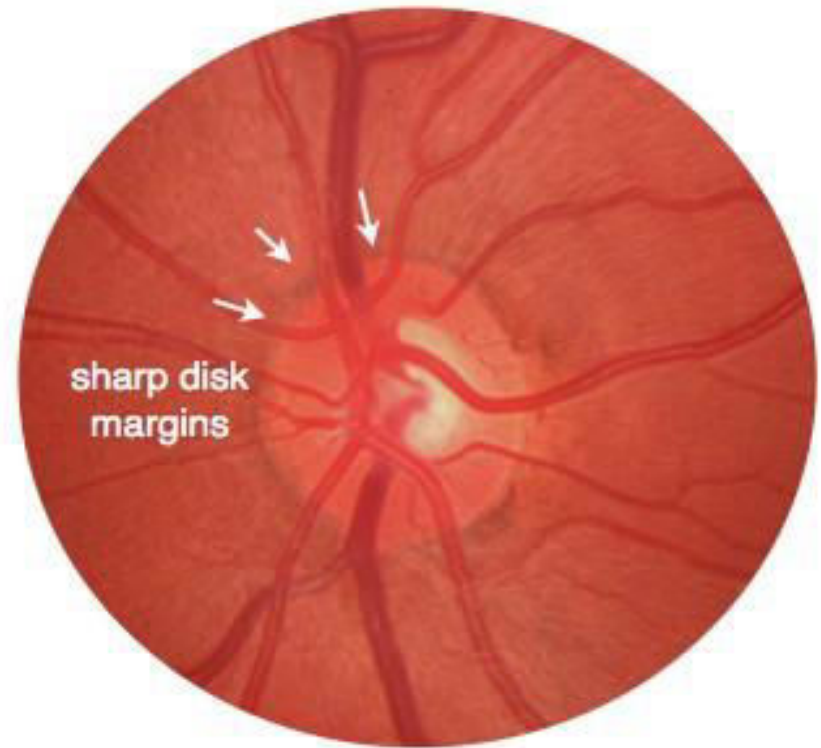
- Optik sinirlerde sinyal anormalliği görülebilir



Fundoskopik muayene

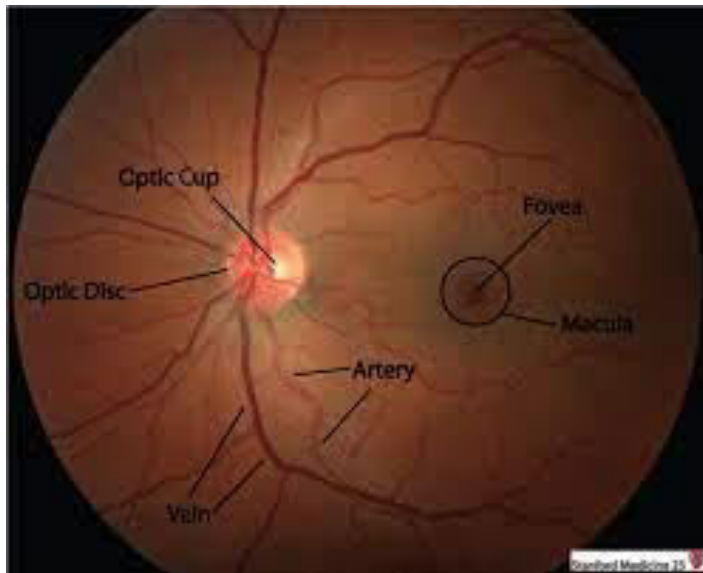


Papilledema

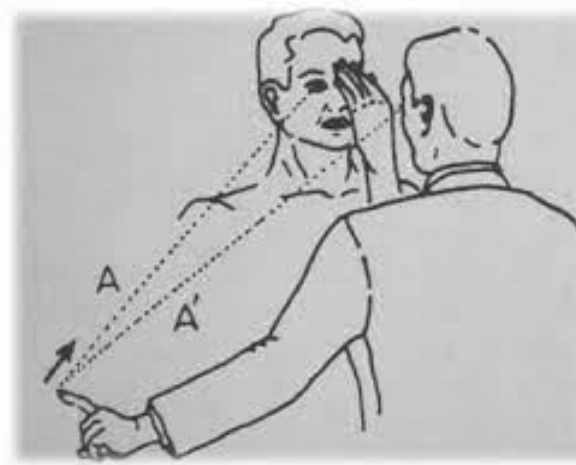
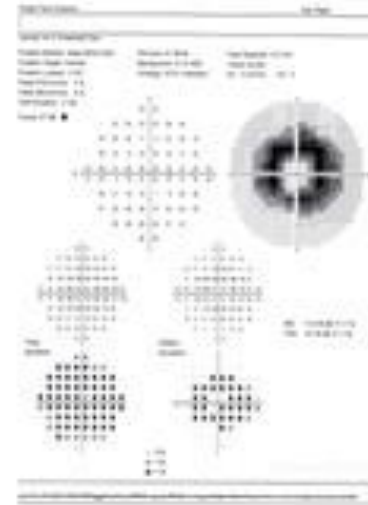
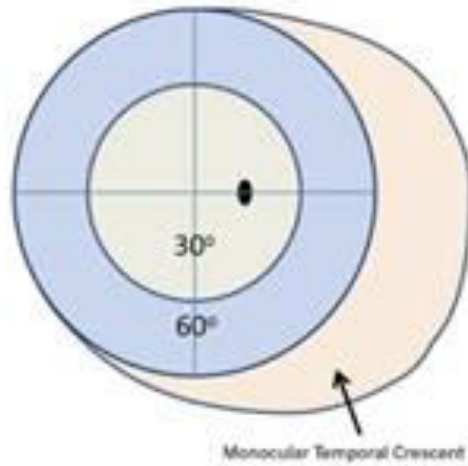


Normal Optic Disk

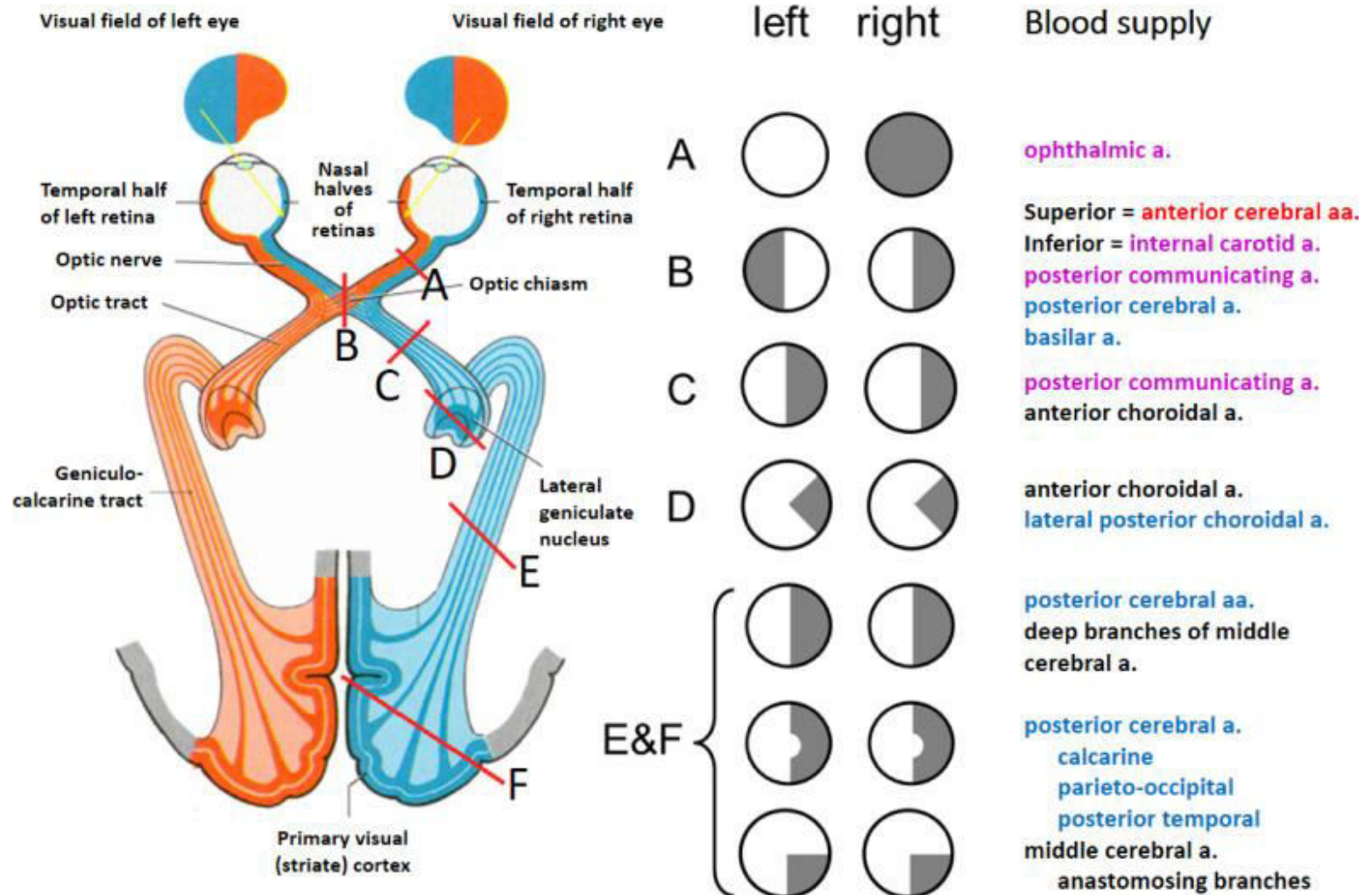
Fundoskopik muayene



Görme alanı değerlendirme



Görme alanı değerlendirme



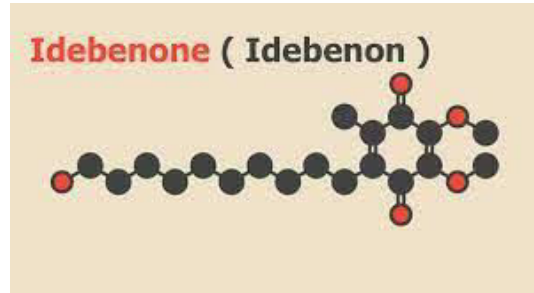
Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (LHON)

□ Tanı

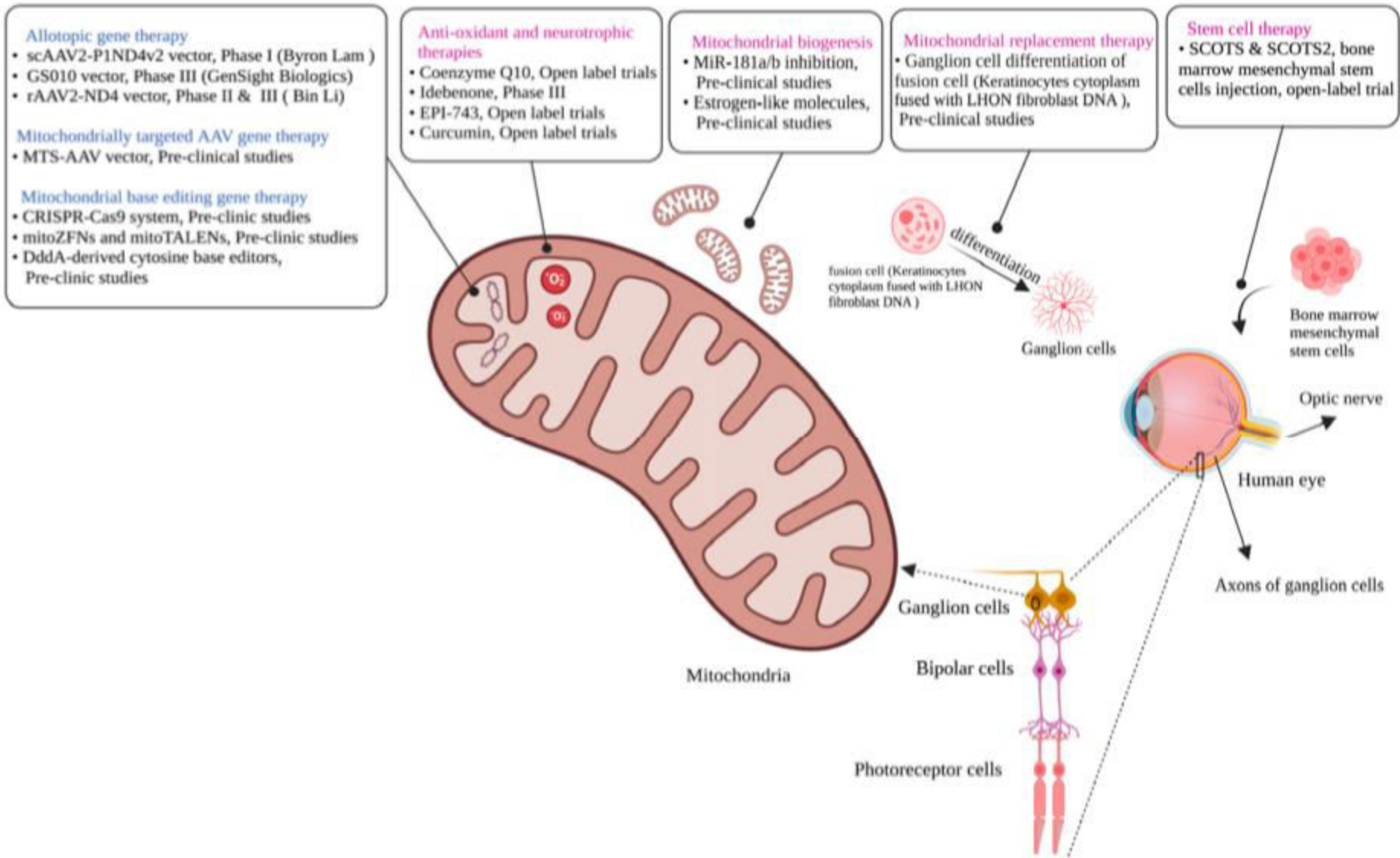
- DNA nokta mutasyonlarının gösterilmesi
- Mitokondrideki solunum enzimlerindeki bozukluklar kas biyopsisinde gösterilebilir

□ Tedavi

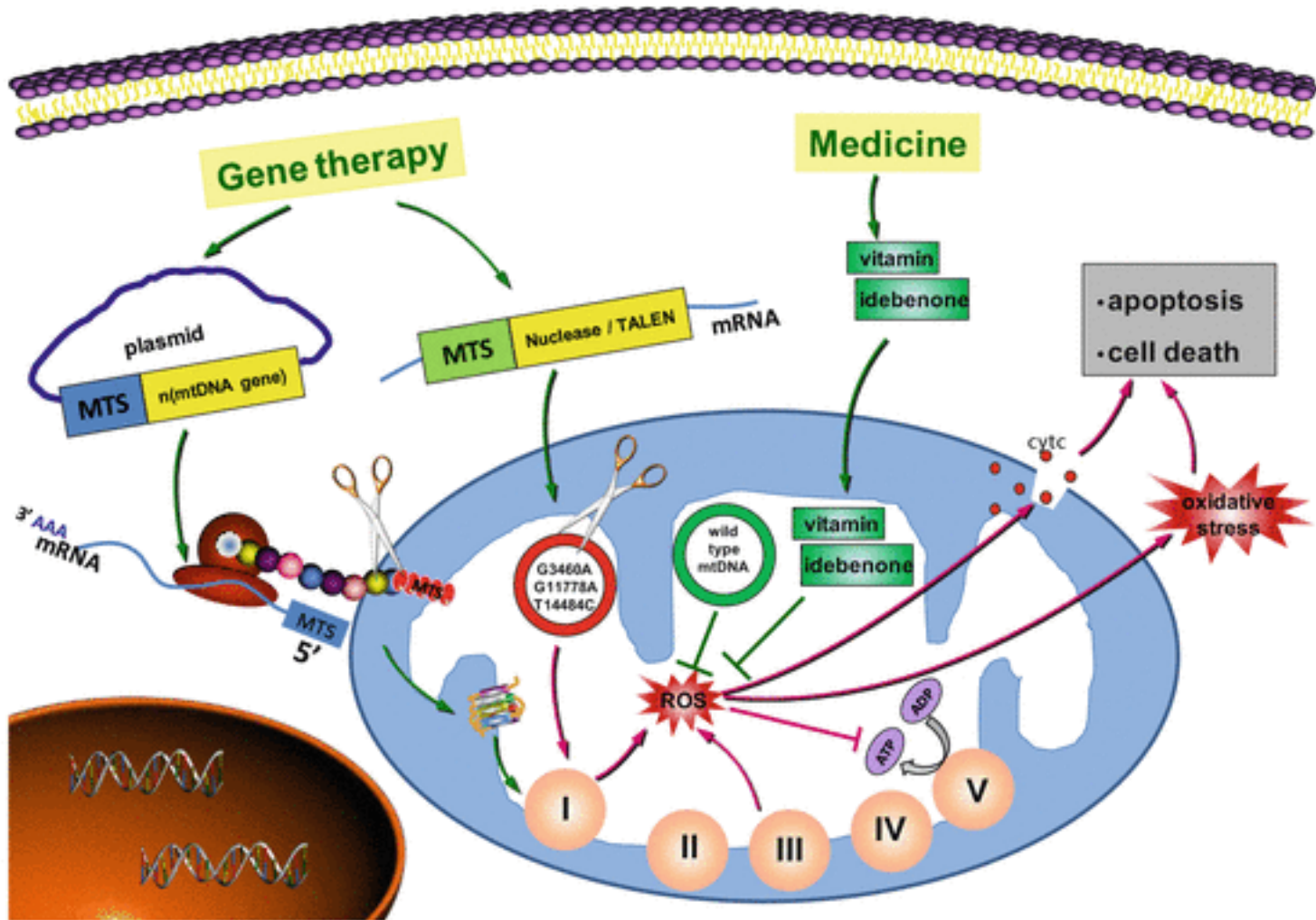
- Antioksidan **idebenon** ile yarar olasılığını düşündürmektedir
- Bu tedavi, Avrupa Tıp Ajansı tarafından onaylanmıştır, ancak endikasyonlar ve optimal rejimle ilgili çok fazla belirsizlik bulunmaktadır



Genetic therapies | **Non-genetic therapies**



Shamsnajafabadi, Hoda, Robert E. MacLaren, and Jasmina Cehajic-Kapetanovic. "Current and future landscape in genetic therapies for leber hereditary optic neuropathy." *Cells* 12.15 (2023): 2013.



	Optik Nörit	LHON	Nöroretinit
Yaş	20-50	25-40	Çocuklar
Cinsiyet	2/1 Kadın	%80-90 erkek	K=E
Ağrı	%90 ağrı var	Ağrısız	Değişken
Başlangıç	Saatler-günler	Haftalar-aylar	Saatler-günler
Tek/çift taraflı	Genellikle tek	Bazen tek,ama genellikle çift	Genellikle çift
Fundoskopik muayene	1/3 inde papillit +	Peripapillar telenjektazi (hiperemik optik disk)	Papillit Makulada ödem,eksuda
Görme alan defekti	Santral skotom	Perifere uzanan santral skotom	Değişken
MRG optik sinir	Optik sinir inflamasyon + (1/3-1/2 sinde diğer demiyelezan bulgular da eşlik eder)	Normal	Genelde anormal
Prognoz	Genellikle iyi	1/3 biraz iyileşme+	Genellikle tam iyileşme

Kaynakça

- Shamsnajafabadi, Hoda, Robert E. MacLaren, and Jasmina Cehajic-Kapetanovic. "Current and future landscape in genetic therapies for leber hereditary optic neuropathy." *Cells* 12.15 (2023): 2013.
- Bi, R., Logan, I., Yao, YG. (2016). Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Mitochondrial Disease Unique in Many Ways. In: Singh, H., Sheu, SS. (eds) *Pharmacology of Mitochondria. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 240. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/164_2016_1
- On June 9, 2020, the team of Professor [Guan Minxin](#) from the School of Medicine, Institute of Genetics of Zhejiang University published the article titled as "PRICKLE3 linked to ATPase biogenesis manifested Leber's hereditary optic neuropathy" in [the Journal of Clinical Investigation](#).