



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

06 Haziran 2017 Salı

Dr. Ayfer Sakarya Güneş



06.06.2017
Olgu Sunumu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Ayfer Sakarya Güneş

- 3 günlük, kız bebek
- **Şikayet:** Nöbet geçirme

- Hikaye:

- 39 gebelik haftasında, sezaryen ile 3570 g olarak doğan kız bebek, doğumdan hemen sonra nöbet geçirmesi ve morarması üzerine perinatal asfiksi tanısı ile YDTBÜ'ne yatırılarak 'cool cap' tedavisi başlanmış.
- Hastaya fenobarbital yüklenip idame tedaviye geçilmiş.
- Nöbetlerinin devam etmesi üzerine fenobarbital tedavisine midozolam infüzyonu eklenmiş.
- İnfüzyona rağmen nöbetleri devam eden hasta tarafımıza danışıldı.

Özgeçmiş

Annenin **gebeliğinde, bebekte anormal hareketler** olduğu öğrenildi.

Soygeçmiş

Anne 35 yaşında, sağlıklı

Baba 35 yaşında, sağlıklı,

1. Çocuk: perinatal asfiksi nedeni ile ilk günlerde kaybedilmiş
2. Çocuk: dirençli nöbet ile takip edilip kaybedilmiş (yd döneminde dirençli nöbetleri nedeni ile tetkik edildi, kortikal displazi tanısı ile opere oldu ancak fayda görmedi ve izlenimde kaybedildi)
3. Çocuk: hastamız

Anne-baba arasında **3. derece akrabalık** mevcut.

Fizik Muayene:

Kilo: 3570 gr (50P) **Boy:** 48 cm (10-50P) **BÇ:** 35 cm (10-50P)

Genel durum: orta **Cilt:** Turgor-tonus doğal.

Baş-boyun: Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok.

Gözler: Göz hareketleri ile ağrı yok. Sklera ve konjonktivalar doğal.

Kulak-Burun-Boğaz: Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok.

Kardiyovasküler: S1-S2 doğal. Üfürüm yok. S3 yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor. Kalp tepe atımı 5. interkostal aralıkta.

Solunum sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.

Gastrointestinal sistem: Batın rahat. Hassasiyet yok. Defans, rebound yok. Hepatomegali, splenomegali yok. Barsak sesleri doğal.

Genitoüriner sistem: Haricen kız anomali yok.

Nöromusküler sistem: DTR normoaktif, Klonus yok. Yd refleksleri net değerlendirilemedi.

Ekstremiteler: Hipotonisite mevcut, kas kitlesi doğal, deformite yok.

(midazolam infüzyonu almaktaydı)

- **Patolojik bulgular**

- Doğumdan hemen sonra başlayan dirençli nöbetler
- Gebelikte bebekte anormal hareketler
- Anne-baba arasında 3. derece akrabalık
- Benzer kardeş öyküsü

Ön Tanı?

- Ön tanı;

Yenidoğanda nöbet nedenleri

- hipoksi-iskemi
- kafaiçi kanama ve enfarktüs
- travma
- enfeksiyonlar
- metabolik
- yapısal beyin anomalileri
- nörokütan sendromlar
- ani ilaç kesilmesi ve toksik nedenler
- doğum eyleminde uygulanan lokal anestezi
- idyopatik (genetik) benign neonatal nöbetler

- Yenidoğan döneminde dirençli nöbetlerin n doğumsal metabolik hastalıklar

- Pridoksin yanıtlı nöbetler
- PNPO eksikliği
- folinik aside yanıtlı nöbetler
- 3-fosfogliserat dehidrojenaz eksikliği (serin yanıtlı)
- molibden kofaktör eksikliği
- Non-ketotik hiperglisinemi

RUTIN
METABOLİK
HASTALIK
TARAMA
TESTLERİ
NORMAL

- İzlem:

- Hg, Bk, TİT, Laktat, Amonyak, KG

- Transfontanel

- Doğumsal Metabolik Hastalık tarama testleri

- Kranyal MR



NORMAL

- İzlem

- Pridoksin bağımlı epilepsiyi ekarte etme amacı ile 100 mg piridoksin intravenöz yapıldı.
- Pridoksin sonrası nöbetleri durdu, solunumunda MV gerektirecek bir baskılanma oldu.
- Amplitüd EEG'de epileptik aktivitede düzelme ve amplitüdlerde yaygın baskılanma olduğu dikkati çekti.
- Hastanın pridoksin tedavisi 30 mg/kg'dan idameye geçildi ve 400 mg/kg/gün arginin tedavisi eklendi.

ALDH7A1 gen analizi



p.S457I (c.1370G>T) / p.T502P (c.1504A>C)
(Birleşik heterozigot)

Pridoksin (B6 vitamini) Bağımlı Epilepsi

Pridoksin Bağımlı Epilepsi (PDE)

- Klasik olarak yenidoğan döneminde başlayıp, farmakolojik dozda B6 vitamini ile kontrol altına alınan nöbetlerle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır.
- Nadir görülür (sıklık??)
 - 1:20,000-1:276,000 ve 1:783,000... bildirilen sıklıklar mevcut

B6 Vitamin Bağımlı Epilepsi

- 1950'li yıllardan beri tanı B6 vitaminine yanıt ile konulmaktadır.
- 2006 yılında, lizin yıkılım yolunda görevli olan α -aminoadipik semialdehid (α -AASA) dehidrogenaz (antikütin=ATQ) enzim defektinin hastalıktan sorumlu olduğu gösterilmiştir.
- α -AASA dehidrogenaz, **ALDH7A1 geni** tarafından kodlanmaktadır.
- OR geçiş gösterir

Patogenez

- α -AASA dehidrogenaz enzim defekti sonucu hücre içinde α -AASA ve bu bileşikle denge içinde olan Δ^1 -piperidin-6-karboksilat (P6C) birikimini olur.
- Biriken P6C, hücrede aktif B6 vitaminini (piridoksal-5-fosfat=PLP) inaktif hale çevirir.
- PLP, birçok aminoasit sentezi ve yıkımı ile nörotransmitter sentezi gibi >140 enzimin kofaktörü olarak görev yapmaktadır.
- Özellikle PLP 'ın düşmesi, PDE patogenezinde çok önemli role sahiptir ve piridoksin ile tedavisi edilebilmesinin temelinde yatmaktadır.

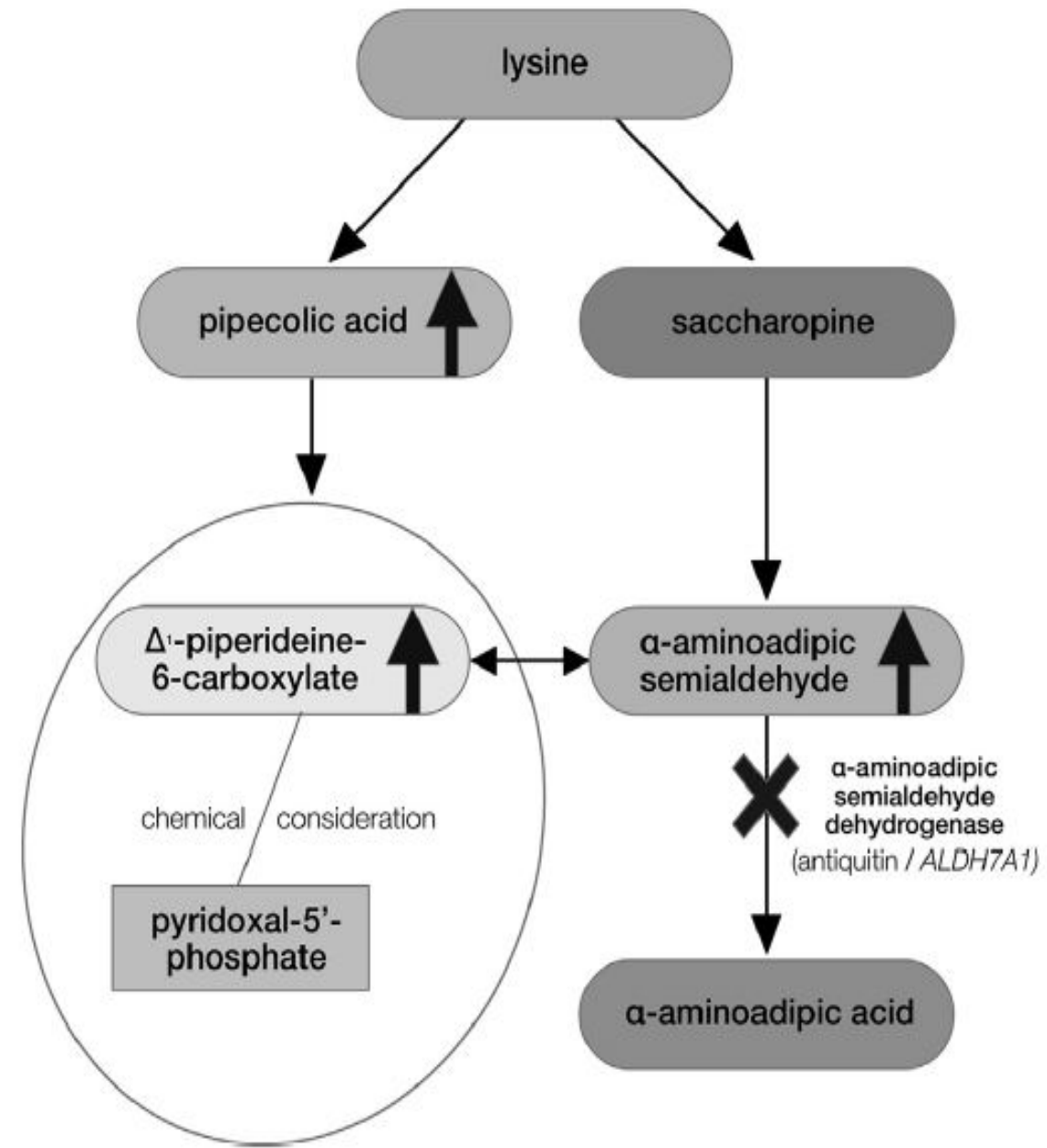


FIGURE 1.

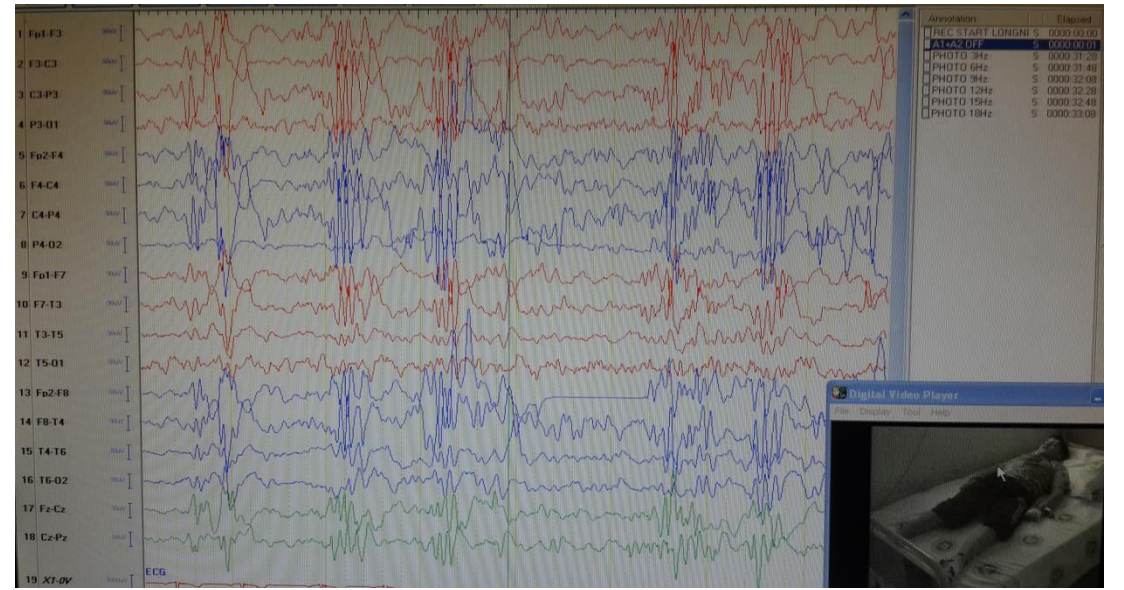
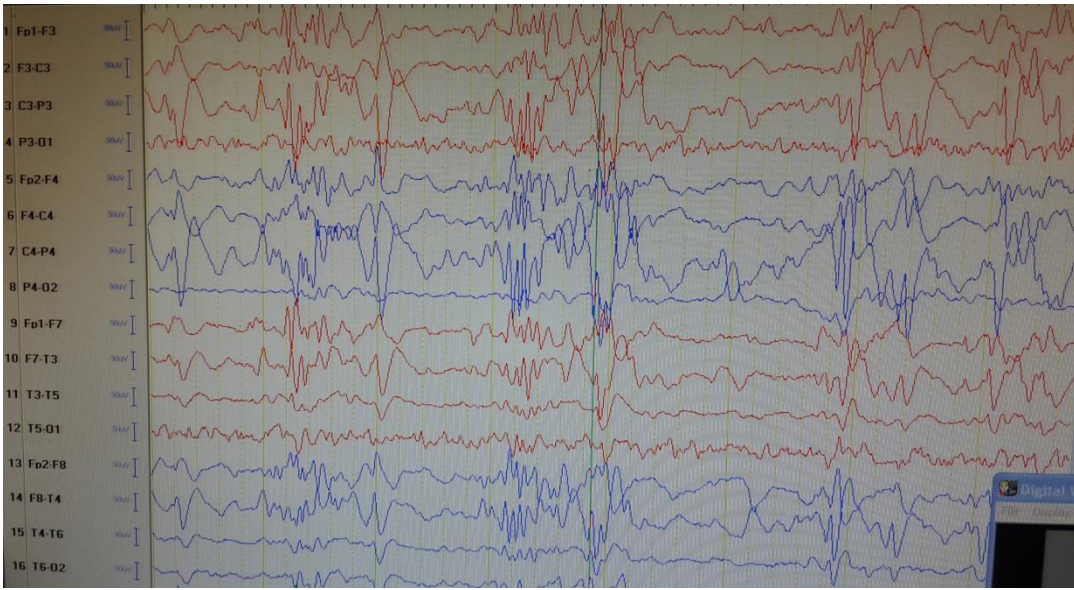
Role of antiquitin (ALDH7A1) in the catabolic pathway of lysine.

Klinik

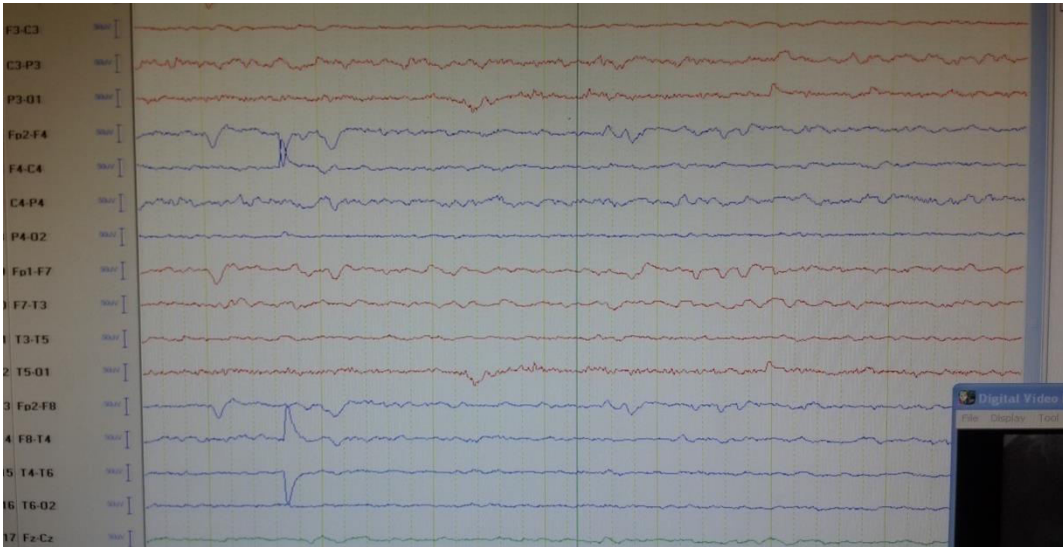
- Klasik prezentasyon,
 - Nöbetler tipik olarak <1 ay başlangıç
 - Antiepileptik ilaçlara dirençli nöbetler
 - Farklı nöbet tipleri görülebilir
 - Farmakolojik dozda B6 vitaminine yanıt (klinik ve EEG yanıtı)
 - Klinik olarak nöbetler durur, solunum depresyonu ve koma hali ortaya çıkabilir
 - EEG'de yaygın amplitüd baskılanması ortaya çıkar
 - Psikomotor gelişme geriliği
- Dikkat!!
 - Nöbetler bazen süt çocukluğu döneminde çıkabilir
 - Bazen geçici olarak antiepileptik yanıtı olabilir
 - B6 yanıtı gecikebilir veya tam nöbet kontrolü için tek başına yetmeyebilir
 - Bazen fizyolojik dozda B6 vitamini de nöbetleri durdurabilir

7 yař erkek hasta

- Süt çocukluğu döneminde epileptik spazmları nedeni ile başvurdu
- EEG'de hipsaritmi mevcuttu
- Antiepileptik tedavilere yanıtız
- İlk başvuruda oral B6 vitaminine kısmen yanıt?? (aile takiplere gelmedi)
- İzlemede myoklonik atonik nöbetleri nedeni ile tekrar başvurdu.
- Psikomotor geriliği mevcut.



Tedavi öncesi EEG bulguları



Tedavi sonrası EEG bulguları



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Pediatric Neurology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnu

Topical Review

Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum



Clara D.M. van Karnebeek MD, PhD^{a,b,c,*}, Sylvia A. Tiebout MD^a,
 Jikkemien Niermeijer MD^d, Bwee Tien Poll-The MD, PhD^e, Aisha Ghani BA^{a,c},
 Curtis R. Coughlin II MS, MBe^f, Johan L.K. Van Hove MD, PhD^f,
 Jost Wigand Richter MD^{g,h}, Hans Juergen Christen MD, PhD^{g,h},
 Renata Gallagher MD, PhDⁱ, Hans Hartmann MD^j,
 Sylvia Stockler-Ipsiroglu MD, PhD^{a,c,**}

^a Division of Biochemical Diseases, Department of Pediatrics, BC Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

^b Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

^c Treatable Intellectual Disability Endeavor in British Columbia (TIDE-BC), Vancouver, British Columbia, Canada

^d Department of Neurology, St Elisabeth Twee Steden Hospital, Tilburg, The Netherlands

^e Department of Pediatric Neurology, Emma Children's Hospital, University of Amsterdam, AMC, Amsterdam, The Netherlands

^f Section of Clinical Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics, University of Colorado, Aurora, Colorado

^g Department of Pediatrics, Children's Hospital auf der Bult, Hannover, Germany

^h Department of Neuropediatrics, Children's Hospital auf der Bult, Hannover, Germany

ⁱ Department of Medical Genetics, University of California San Francisco, San Francisco, California

^j Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany

2006-2015 yılları arasındaki literatürde yer alan ATQ eksikliği tanısı almış, 246 makaledeki 266 hastanın klinik başvuru şekilleri ve biyokimyasal özellikleri incelenmiş. Fenotipik spektrum belirleme amaçlanmıştır.

CLINICAL SPECTRUM OF PYRIDOXINE-DEPENDENT EPILEPSY DUE TO *ALDH7A1* DEFICIENCY

Seizure onset:

- Prenatal
- 0-2 months
- 2-6 months
- 6-12 months *

Seizure types:

- Partial
- Generalized
- Clonic
- Tonic
- Myoclonic jerks
- Infantile spasms
- Status epilepticus
- Visual seizures
- Associated with febrile illness

Neurologic:

- Hypotonia
- Hypertonia
- Dystonia
- Irritability
- Lethargy / encephalopathy
- Hyperalertness
- Sleep disturbances

Response to other therapy:

- Pyridoxal-5'-phosphate (PLP)
- (Partial) intitial respons to anticonvulsants monotherapy
- Folinic acid (?)
- Dietary lysine restriction
- Oral arginine supplementation

Classical symptoms:

- Rhythmic intrauterine movements
- Seizures (typical onset: <1 month of life)
- Seizures not responsive to anticonvulsants
- Seizures (partially) responsive to pyridoxine
- Global Developmental Delay / Intellectual Disability (in >75% of patients)
- ↑ α -AASA, P6C, pipercolic acid
- CSF Peak X¹
- ≥ 1 (likely) pathogenic mutation in *ALDH7A1*

Neuro-imaging:

- Normal
- Dysplasia/Hypoplasia corpus callosum
- Hemorrhage
- Ventriculomegaly
- Cortical atrophy
- White matter abnormality
- Incomplete/delayed myelination
- Hypoplasia optical chiasm/nerve
- Hypoplasia of cerebellum
- (Fossa) arachnoid cyst *
- Hydrocephalus *
- Hypoplasia brainstem and pons *

Other:

- (Hemat)emesis
- Poor feeding
- Strabismus
- Macrocephaly
- Hypotension
- Respiratory distress
- Microcephaly *
- Thrombosis *
- E.coli sepsis *
- Cataract *
- Roth spots *
- Hepatomegaly *
- Coagulopathy *
- Diabetes insipidus *
- Necrotizing enterocolitis *
- Jaundice *
- Hypothermia *

Other biochemical:

- Hypoglycemia
- Lactic acidosis
- Hypomagnesaemia & hypocalcaemia *
- Hypothyroidism *
- Hypoalbuminaemia *
- Plasma: ↑ threonine, glycine, taurine, histidine, 3-methoxytyrosine
- CSF: ↓ GABA, ↑ glutamate², threonine, glycine, taurine, histidine, 3-methoxytyrosine²

Behaviour/Psychiatric:

- Autism spectrum disorder
- Anxiety
- ADHD / hyperactivity
- Tics *
- OCD
- Mood disturbances

- Gen tanımlandıktan sonra >200 hastaya genetik analiz sayesinde tanı konulmuş olup, tanı konulan hasta sayısı artmaktadır
- Pridoksin bağımlı epilepsi (antikütün eksikliği) kompleks klinik ve biyokimyasal tablolar ile karşımıza çıkabilecek bir epileptik ensefalopatidir.
- Klasik klinik tablo çocuk nörolojisi ve yenidoğan uzmanlar tarafından iyi bilinmektedir ve tanı almaktadır.
- Ancak, çok farklı ve çok sayıda sistemik, nöroradyolojik ve biyokimyasal özellikleri olması nedeni ile farklı tanıları alabilmekte ve gerçek tanı gecikebilmektedir.

- Atipik klinik seyir

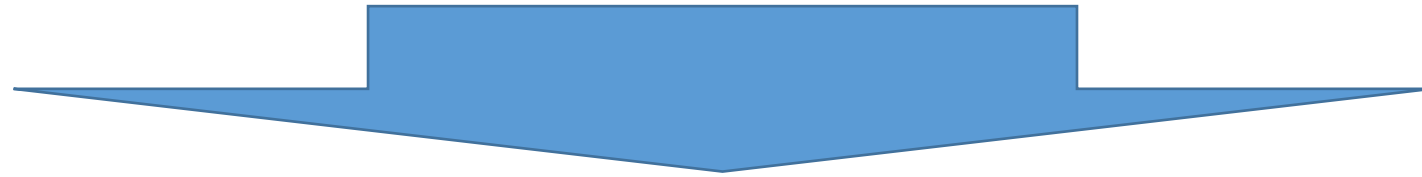
- **Yenidoğan** döneminde pridoksin yanıtı nöbet dışında;

- Myokloniler
- Aşırı uyarılabilirlik
- Uyku bozukluğu, uyumama
- Beslenme güçlüğü
- Kusma

bunlara eşlik edebilen



- Hipoglisemi
- Laktik asidoz
- Elektrolit dengesizlikleri
- Plazma ve BOS aa değişiklikleri



Yoksunluk
Toksikasyon
Doğımsal metabolik hastalıklar

- Atipik klinik seyir

- **Yenidoğan döneminden sonra nöbet!!**

- ilk 12 ay içinde başlayabileceği belirtilmektedir (12 aydan sonra başlayan vaka bildirilmemiş)
- Bu hastalarda biyokimyasal bulgular yanıltabilir direkt gen analizi istenmelidir

- **Antiepileptik ilaçlara kısmen ve/veya geçici yanıt**

2,5 aylık kız bebek,

- 40 günlükken sepsis benzeri tablo ve nöbet nedeni ile dış merkezde yatış öyküsü mevcut (prenatal-nanatl-postnatal özellik yok)
- İlk başvuruda antiepileptik tedavi ile 4 ay nöbetsizlik sağlandı
- İzlemede huzursuzluk, korkulu yüz ifadesi olan susturulamayan ağlama atakları ortaya çıktı. Bu dönemde ciddi uyku sorunu ve beslenme problemleri eklendi.
- Ataklar sırasında yapılan EEG kayıtlarında epileptiform bulgu saptanmadı. İnteriktal EEG'lerde bulgu saptanmadı.
- 8 aylıkken status nedeni ile ÇYBÜ yatışı sırasında tiopental infüzyonu ile nöbetleri durdurulabildi. Ancak tiopental kesilirken nöbetleri tekrarlaması üzerine intravenöz B6 vitamini (100 mg) uygulandı. Nöbetleri tamamen kesildi ve hemen ardından ciddi solunum depresyonu nedeni ile MV desteği yapıldı.

- Atipik klinik seyir

- **Nöroradyolojik bulgular**

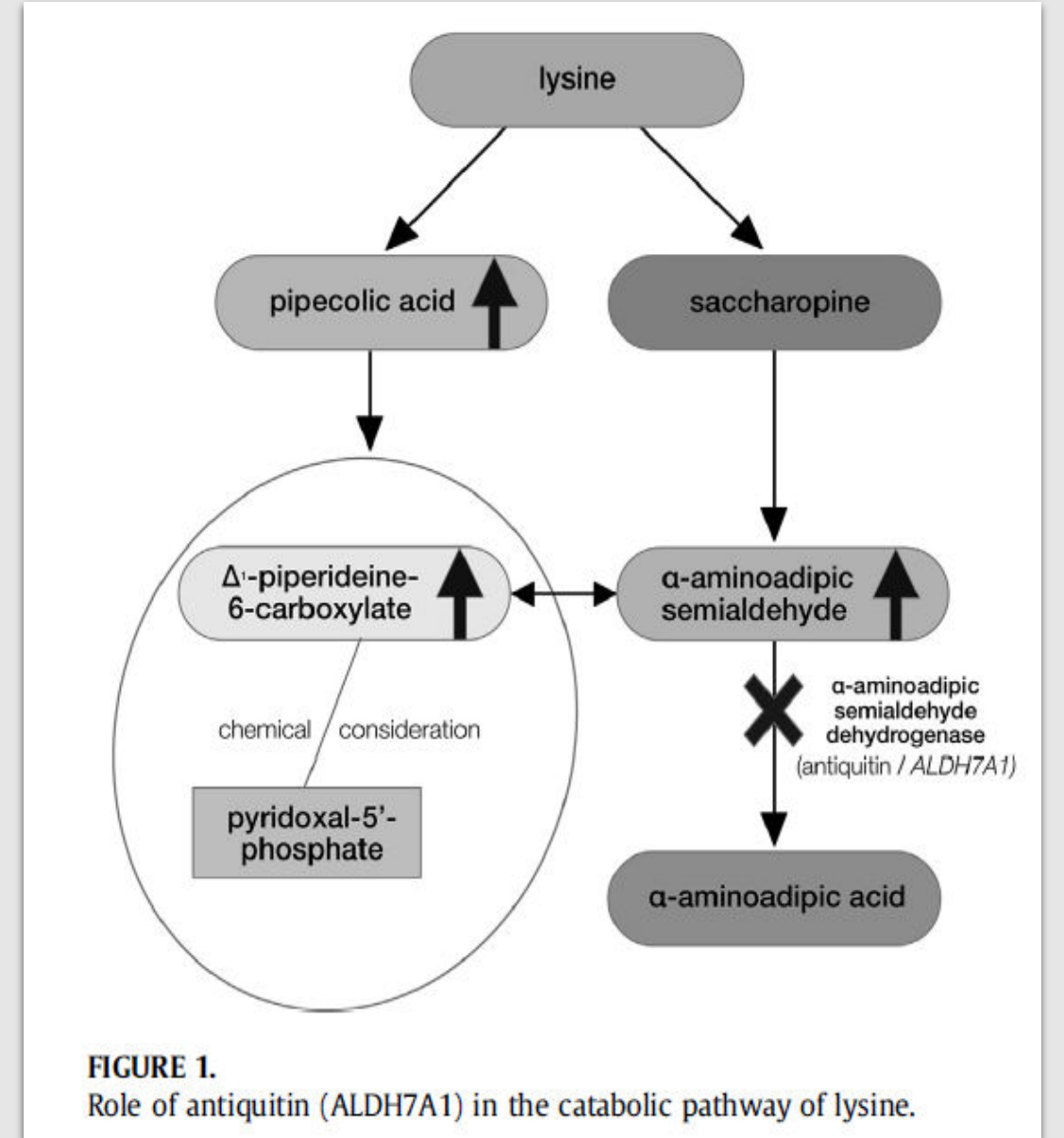
- Yenidoğan döneminde intraserebral hemoraji
- Korpus kallozum hipoplazisi
- Yaygın atrofi, ventrikülomegali/hidrocefali
- Serebral heterotopi, kortikal displazi (Bazı hastalardaki dirençli nöbetleri açıklayabileceği belirtilmekte)
- Ak madde değişiklikleri / PVL benzeri bulgular

- **İzole davranış anomalileri**

- Erken bebeklikte nöbetleri olan ve tanı konulamayan hastaların izlemde nöbetleri gerileyebileceği
- Erken çocukluk döneminde ön planda davranış sorunları ile başvurabileceği belirtilmektedir.

Tanı

- Klinik şüphe
 - 5 gün 100 mg iv pridoksin tedavisine yanıt (Klinik, EEG)
 - %14 hastada geç yanıt
- Plazma ve idrarda
 - Özellikle geç yanıt veren veya kısmi yanıt veren hastalarda yol gösterici
 - **α -aminoadipik semialdehit** ↑
 - **Piperidin-6-karboksilat** ↑
- Pipekolik asit ↑
daha kolay ulaşım
spesifik değil
- ALDH7A1 (ATQ) geni moleküler analizi ile kesin tanı



Tedavi

- B6 vitamini:
 - Yanıt için en az **önlem alınmalı!!**
 - İdame: 10-30 r
 - optimal nöbet k
 - erken tanı ve uy
 - psikomotor geli.
- Lizin kısıtlı diyet
 - Lizin katabolizm
 - üretilmesini azc
- Arginin: 150-400
 - Lizin dibazik bir
 - taşınmaktadır. l
 - olarak inhibisyo
 - engellemektedir
- Folinik Asit:
 - Etkinliği ile ilgil

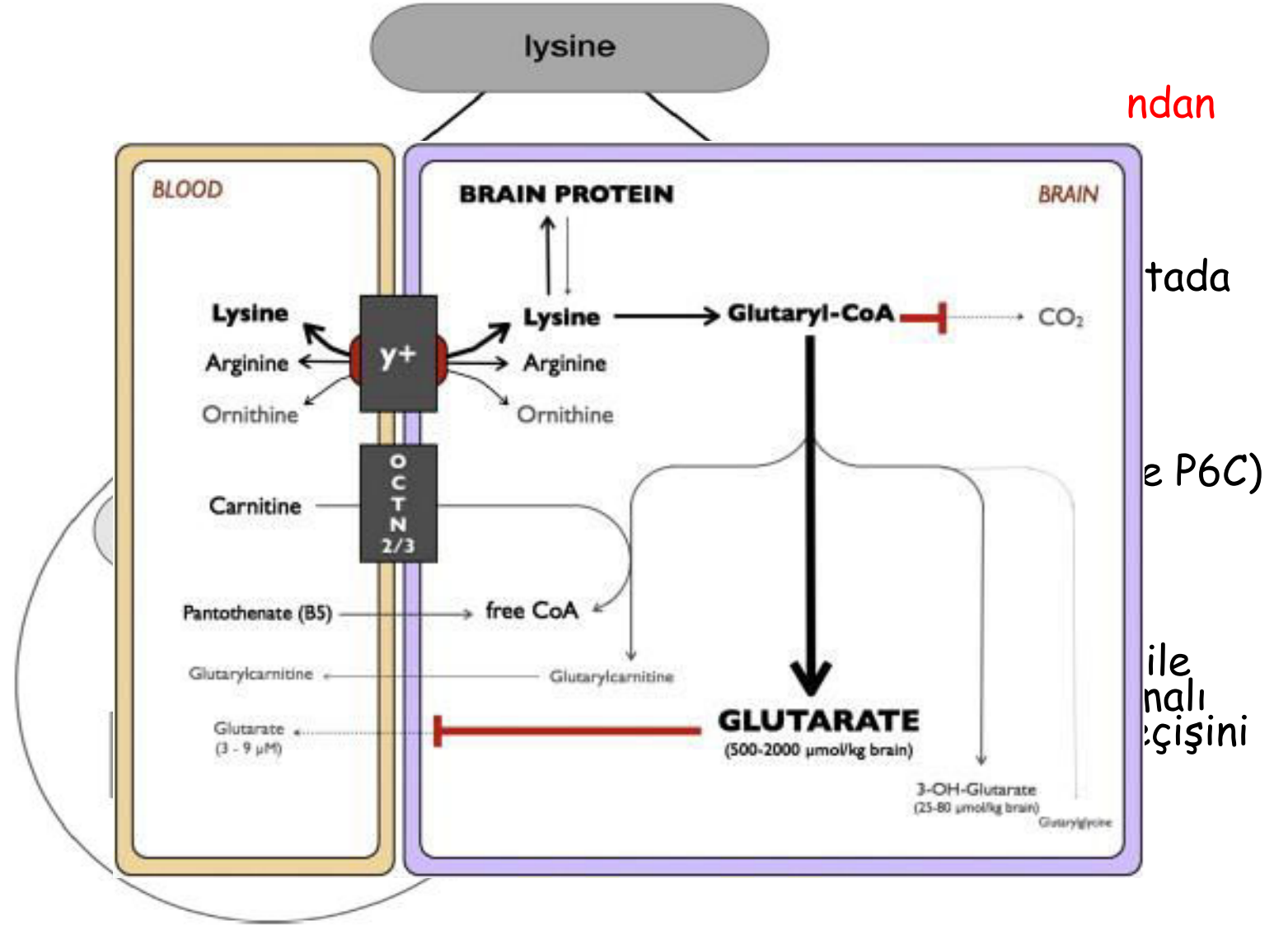


FIGURE 1. Role of antiquitin (ALDH7A1) in the catabolic pathway of lysine.

Sonuç

- Yenidoğan döneminde ortaya çıkan dirençli nöbetlerde
- Süt çocukluğu döneminde epileptik spazm (West Sendromu) ile başvuran her hastada
- Süt çocukluğu döneminde anti-epileptik ilaçlara dirençli nöbetlerde
- Nöbet dışında korkulu yüz ifadesi ve susturulamayan ağlama atakları olan hastalarda

tedavi edilebilir bir durum olan pridoksin bağımlı epilepsi akla gelmeli
en az 5 gün 100 mg iv pridoksin
geç yanıt ve kısmi yanıt akılda tutulmalı
klinik şüphe yüksek ise biyokimyasal testler veya moleküler analiz yapılmalı

- Olgumuzun son durumu
 - 1 yaşında
 - B6 vitamini ve arginin tedavilerini alıyor
 - Nöbetsiz
 - Sıralaması var
 - 3-4 anlamlı kelimesi var
 - Ortak dikkati ve sosyal gülümsemesi var

Teşekkürler...