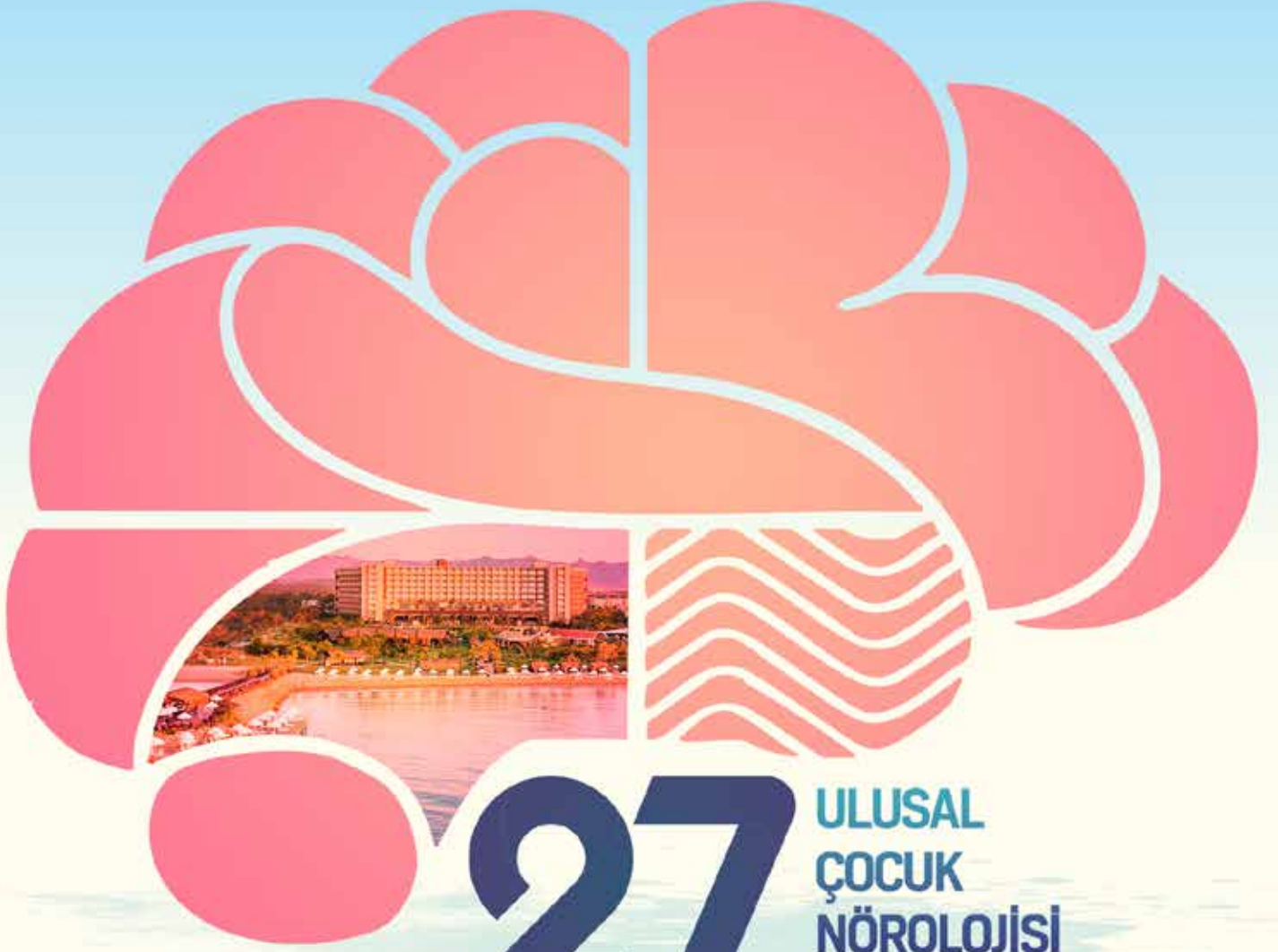




Türkiye
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
Derneği



27 ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

BİLDİRİ KİTABI

dt
Congress
Mice



KURULLAR

YÖNETİM KURULU

Başkan

Prof. Dr. Uluç Yiş

Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Deniz Yılmaz

Genel Sekreter

Prof. Dr. Kürşat Bora Çarman

Muhasip Üye

Prof. Dr. Mehmet Canpolat

Üye

Prof. Dr. Sema Saltık

DENETLEME KURULU

Başkan

Prof. Dr. Bülent Kara

Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Esra Serdaroğlu

Genel Sekreter

Doç. Dr. Miraç Yıldırım

BİLİM KURULU

Prof. Dr. Semra Saygı

Prof. Dr. Sanem Keskin Yılmaz

Prof. Dr. Edibe Pembegül Yıldız

Doç. Dr. Gökçen Öz Tuncer

Doç. Dr. Esra Serdaroğlu

SÖZLÜ BİLDİRİLER



SS - 01 ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİ HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL MİKROBİYOTA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Perihan Sezer¹, Arife Derda Yücel Şen², Özlem Uğur Aydın², Ahmet Baysal², Büşra Yemiş², Coşkun Yazar², Ener Çağrı Dinleyici³, Kürşat Bora Çarman²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Amaç

Epilepsi, çocukluk çağının en sık görülen kronik nörolojik hastalıklarından biri olup, tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir. Günümüzde epilepsi patofizyolojisine yönelik yaklaşımlar yalnızca merkezi sinir sistemi ile sınırlı kalmayıp, sistemler arası etkileşimleri de içerecek şekilde genişlemiştir. Bu bağlamda bağırsak-beyin aksı, son yıllarda nörolojik hastalıkların anlaşılmasında önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bağırsak mikrobiyotası; immün sistemin düzenlenmesi, nörotransmitter sentezi ve inflamatuvar süreçlerin kontrolünde rol oynayarak beyin fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin (disbiyozis), epilepsi dahil birçok nörolojik hastalıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak pediatrik yaş grubunda bu konuya ilişkin çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı, epilepsi tanısı alan çocukların gastrointestinal mikrobiyota özelliklerini sağlıklı çocuklarla karşılaştırarak hastalığa özgü potansiyel bir mikrobiyal imzanın varlığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmaya, 4–12 yaş aralığında 20 epilepsi tanılı çocuk ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 20 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Katılımcılardan alınan gaita örneklerinde mikrobiyota analizi, 16S rRNA gen dizileme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mikrobiyal çeşitlilik değerlendirmesinde alfa çeşitlilik (Chao1, Shannon, Observed OTU ve Inversed Simpson indeksleri) ve beta çeşitlilik (Bray–Curtis ve Weighted UniFrac analizleri) kullanılmıştır. Gruplar arası taksonomik farklılıkların belirlenmesi amacıyla LEfSe (Linear Discriminant Analysis Effect Size) analizi uygulanmıştır. Demografik ve klinik veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiş ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Alfa çeşitlilik indeksleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmezken, beta çeşitlilik analizlerinde de mikrobiyal topluluk yapısının genel dağılımı açısından belirgin bir ayrışma gözlenmedi. Taksonomik kompozisyonun ayrıntılı incelenmesinde ise gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Epilepsi grubunda Bacteroidota filumu ve bu filumun baskın üyesi olan *Bacteroides* sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştı. Buna karşılık, immün yanıtların düzenlenmesi ve intestinal bariyer bütünlüğü ile ilişkili *Bifidobacterium* ve *Akkermansia* epilepsi grubunda belirgin şekilde artmıştı. LEfSe analizi sonuçlarına göre sağlıklı kontrol grubunu en güçlü şekilde *Bacteroides vulgatus* karakterize ederken, epilepsi grubunda ayırt edici takson olarak *Bifidobacterium longum* ön plana çıktı.

Tablo 1. Epilepsi Grubu ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

		Epilepsi Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	p
Yaş (ay)		100.5 ± 38.5 108.5 (58.7 - 142)	83.8 ± 32.8 78.5 (53.7 - 98.2)	0.198**
Cinsiyet	Kız	6 (%30.0)	10 (%50.0)	0.333***
	Erkek	14 (%70.0)	10 (%50.0)	
Doğum ağırlığı (gram)		3054 ± 670 3200 (2790 - 3500)	3265 ± 374 3200 (2995 - 3525)	0.228*
Doğum şekli	Vajinal	7 (%35.0)	11 (%55.0)	0.203***
	Sezaryen	13 (%65.0)	9 (%45.0)	
VKİ Persentili		45.22 ± 39.29 47.30 (4.42 - 77.48)	61.26 ± 32.92 73.15 (48.65 - 83.75)	0.189**
AS ile Beslenme Süresi (ay)		10.85 ± 9.68 7.00 (5.00 - 16.25)	15.35 ± 8.22 17.50 (10.25 - 21.00)	0.121*
Birinci Derece Akrabada Epilepsi Varlığı		5 (%25.0)	0 (%0.0)	-

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (Q1 – Q3) şeklinde gösterilmiştir
*Bağımsız Örnek t Testi **Mann Whitney U Testi ***Pearson Ki-Kare Testi



Kaynaklar

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1349-97.
2. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:667-72.
3. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99:1877-2013.
4. De Caro C, Iannone LF, Citraro R, et al. Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:750-64.
5. Lum GR, Olson JK. The gut-brain axis in gastrointestinal and neurological diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2022;13:143-57.
6. Ravizza T, Volpedo G, Riva A, Striano P, Vezzani A. Intestinal microbiome alterations in pediatric epilepsy: Implications for seizures and therapeutic approaches. *Epilepsia Open*. 2025;00:1-14.
7. Aydemir Y, Carman KB, Yazar C. Screening for functional gastrointestinal disorders in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107267.
8. Iannone LF, Gualtieri F, Gagliardi M, et al. Gut microbiota composition is altered in drug-resistant epileptic patients. *Epilepsia*. 2024;65:1836.
9. Zhong C, Zhang Y, Li Y, et al. A specific strain of *Akkermansia muciniphila* protects against seizures in mouse models of epilepsy. *Cell Rep*. 2023;42:113521.
10. Duranti S, Ruiz L, Margolles A, Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, Del Duca S. Bifidobacterium and the gut-brain axis: A microbial perspective on human health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:749509.



SS - 02 Epileptik Ensefalopatilerde Klinik Heterojenlik: Generalize ve Fokal Fenotiplerin Genetik Temelleri

Büşra Aynekin¹, Cüneyd Yavaş¹, Nermin Akçalı¹, Adnan Yüksel¹

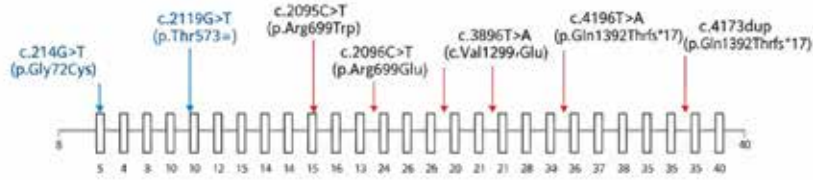
¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatiler (DEE), erken yaşta başlayan dirençli nöbetler ve buna eşlik eden kognitif/motor gerileme ile karakterize heterojen bir gruptur. Bu çalışmada, epilepsi tanısı ile izlenen geniş bir kohorttaki genetik tanı verimliliği ve klinik korelasyonların sunulması amaçlanmıştır.

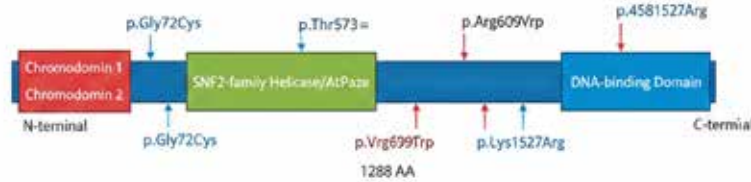
Yöntem: Çalışmaya 141 epilepsi hastası dahil edilmiştir. Hastaların klinik verileri, EEG ve radyolojik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Genetik analizler (WES/Gen Paneli) sonucunda saptanan varyantlar ACMG rehberliğine göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Genetik tanı alan 27 vakalık alt grupta, varyantların protein topolojisi üzerindeki dağılımı incelendiğinde; özellikle CHD2 ve SCN1A genlerinde patojenik varyantların (Şekil 1, kırmızı oklar) fonksiyonel domainler üzerinde anlamlı bir kümelenme gösterdiği saptanmıştır. Analizler, CHD2 proteininin DNA-bağlanma ve Helikaz domainleri ile SCN1A'nın voltaj-kapılı iyon kanalı gözenek bölgelerinde (pore regions) meydana gelen mutasyonların, proteinin katalitik aktivitesini veya kanal kinetiğini daha şiddetli düzeyde bozarak ağır epileptik fenotiplerle (Generalize EE ve Dravet Sendromu) doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir

(A) CHD2 Gene Structure & Variants (NM_001271.3)



(B) CHD2 Protein Domains & Variants (1828 Amino Acids)



Çalışmada en sık saptanan CHD2 varyantlarının protein üzerindeki dağılımı
Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatilerin Fenotipik Dağılımı

Klinik Ensefalopati Tipi	İlişkili Genetik Mekanizmalar	Yüzde (%)	Temel Klinik Karakteristik
Generalize Epileptik Ensefalopati	CHD2, SCN1A, GRIN1, ADGRV1	%73	Yaygın EEG deşarjları, absans ve miyoklonik nöbetlerin baskınlığı.
Fokal ve Multifokal Ensefalopati	DEPDC5, SCN1A (Bazı varyantlar)	%18	Belirli bir beyin odağından yayılan dirençli nöbetler, kortikal displazi ri
Progresif Nörodejeneratif Ensefalopati	PNPT1	%9	Erken yaşta beyin atrofisi, progresif motor ve kognitif yıkım.

Sonuç: Çalışmamız, epilepsi kohortumuzda her 5 hastadan 1'inin genetik bir temele sahip olduğunu göstermektedir. CHD2 ve SCN1A en sık saptanan genler olup, generalize fenotip baskındır. Genetik tanının erken konulması, özellikle PNPT1 gibi metabolik kökenli veya SCN1A gibi tedavi seçimi kritik olan vakalarda klinik yönetimi doğrudan etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler : Epileptik Ensefalopati , Genetik Spektrum , Nörogelişimsel Bozukluklar.



SS - 03 ACTH Tedavisinin Genetik Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati Tanılı Hastalarda Nöbet Kontrolüne Etkisi

Çisem Duman Kayar¹, Sinan Akbaş², Mehmet Akif Kılıç¹, Edibe Pembegül Yıldız¹

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı*

²*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı*

Amaç: Adrenokortikotropik hormon (ACTH), infantil epileptik spazm sendromunda (İESS) etkili bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, etki mekanizması yeterince aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada, genetik etiyolojiye sahip GEE olgularında ACTH tedavi yanıtının protein-protein etkileşimi düzeyinde değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: 2017–2025 yılları arasında merkezimizde izlenen 245 GEE hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Genetik etiyoloji saptanan 69 hastadan ACTH tedavisi almış (23/69), patojenik veya muhtemel patojenik varyanta sahip ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 10 hasta çalışmaya alındı. Klinik ve EEG yanıtları kısa (14. gün), orta (3. ay) ve uzun dönem (1. yıl) izlemde değerlendirildi. Genotip–tedavi yanıtı ilişkisini incelemek amacıyla Gen Ontolojisi ve protein–protein etkileşim ağ analizleri yapıldı.

Bulgular: SCN2A, ELOVL4, CACNA1E ve TRRAP varyantları taşıyan beş hastada 14. günde nöbetsizlik sağlandı. PIGT, SCN1A ve ZNF526 varyantları bulunan üç hastada nöbet sıklığında $\geq$ %50 azalma gözlemlendi. Üçüncü ay izleminde ise 8 hastanın %75'i yanıtı kabul edildi. SCN2A ve PIGT varyantı taşıyan hastalarda birinci yılda nöbet yükünde $>$ %50 azalma ile birlikte normal EEG zemin aktivitesi ve epileptiform deşarjların kaybolduğu saptandı. Klinik olarak anlamlı yanıt elde edilen hastalarda, genetik varyantlara ait proteinlerin ACTH'nin bilinen etki yolları ile olası ilişkisini ortaya koymak amacıyla protein-protein etkileşim analizi yapıldı. Bu analizde CALM–SCN2A/CACNA1E ve PRKAC–SCN1A arasında belirgin ağ bağlantıları saptanırken, TRRAP–ATF2 etkileşimi düşük güvenilirlikte kaldı ve PIGT geni için güvenilir bir ağ ilişkisi gösterilemedi.

Sonuç: Bu bulgular sonucunda, sodyum kanalının alt ünitelerini kodlayan SCN1A ve SCN2A genleri ile, CALM1-3 ile PRKACA-B-G proteinleri ile direkt ilişkisi gösterilmiştir. ACTH tedavisi, seçilmiş genetik etiyolojiye sahip GEE olgularında uzun dönemde kalıcı elektroklinik iyileşme ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Epileptik ensefalopati, Adrenokortikotropin hormon, Etiyoloji



SS - 04 EEG Çekimi Sırasında İktal Nöbet Saptanan Hastaların Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikleri: On Yıllık Retrospektif Çalışma

Dilek Akkurt Sönmezoğlu¹, Ayşe İpek Polat¹, Adem Aydın¹, Ayşe Semra Hız¹, Uluç Yiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İZMİR

Dilek Akkurt Sönmezoğlu / Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İZMİR

Amaç: Bu çalışmada, elektroensefalografi (EEG) incelemeleri sırasında iktal nöbet kaydı elde edilen epilepsi hastalarının klinik, demografik ve elektrofizyolojik özelliklerini tanımlamak ve EEG sırasında iktal nöbet gelişimini öngörebilecek potansiyel risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Yöntem: 01 Ocak 2015–31 Temmuz 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilen toplam 24.256 EEG kaydı retrospektif olarak incelendi. EEG çekimi sırasında iktal nöbet saptanan 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, epilepsi tanı ve takip süreleri, EEG öncesi son nöbet zamanı, nöbet sınıflandırması, nörolojik tanılar, etiyoloji, ailede epilepsi ve akrabalık öyküsü, eşlik eden manyetik rezonans görüntüleme bulguları, antiepileptik tedavi özellikleri, nöromotor gelişim durumu ve EEG çekim parametreleri analiz edildi.

Bulgular: Hastaların %46,1'i erkek, %53,9'u kız olup yaş ortalaması 7,3 yıl idi. Ortalama epilepsi tanı süresi ve takip süresi 23,3 ay olarak belirlendi. EEG çekiminden önceki son bir hafta içinde nöbet öyküsü hastaların %72,2'sinde mevcuttu. Çoklu antiepileptik ilaç kullanımı %47,8, ilaca direnç %33,0 ve nöromotor gelişim geriliği %34,8 oranında saptandı. Ailede epilepsi öyküsü %30,4, akrabalık öyküsü %19,1 idi. EEG çekimlerinin %56,5'i uyku ve uyanıklık dönemlerini içerirken, %73,9'u uyku deprivasyonu EEG olarak gerçekleştirildi. Tek EEG kaydında birden fazla iktal nöbet %32,2 oranında izlenirken, %21,7 hastada farklı günlerde rekürren iktal EEG kaydı saptandı. Rekürren iktal kayıtlar absans epilepsi tanılı hastalarda belirgin olarak daha sık izlendi.

İktal EEG Kaydı Saptanan Hastalarda Nöbet Sınıflandırması (n = 115)

A. Başlangıca Göre Nöbet Tipi

Nöbet başlangıcı	n (%)
Fokal	47 (%40,9)
Jeneralize	68 (%59,1)

B. Fokal Başlangıçlı Nöbetlerin Alt Grupları (n = 47)

bilincin korunduğu	41 (%87,2)
bilincin korunmadığı	41 (%87,2)

C. Jeneralize Başlangıçlı Nöbetlerin Alt Grupları (n = 68)

Tipik absans	33 (%48,5)
Jeneralize tonik	9 (%13,2)
Jeneralize miyoklonik	5 (%7,4)
Jeneralize tonik-klonik	5 (%7,4)
Jeneralize epileptik spazm	4 (%5,9)
Jeneralize klonik	3 (%4,4)
Miyoklonik-tonik-klonik	4 (%5,9)

Miyoklonik-atonik	2 (%2,9)
Atipik absans	2 (%2,9)
Göz kapağı miyoklonisi (absans ile/ olmadan)	2 (%2,9)
Miyoklonik absans	1 (%1,5)

Bazı hastalarda birden fazla nöbet tipi bulunabileceğinden, sınıflama baskın klinik fenotipe göre yapılmıştır.

Sonuç: EEG sırasında iktal nöbet gelişimi rastlantısal olmayıp, yakın dönem nöbet öyküsü, hastalık ağırlığını yansıtan klinik göstergeler ve EEG kayıt özellikleri ile ilişkilidir. Bu bulgular, EEG sırasında iktal nöbet gelişimini öngörebilecek risk faktörlerinin tanımlanmasına ve hedeflenmiş EEG kayıt stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: iktal EEG, nöbet, prediktör faktörler



SS - 05 From Diagnostic Void to Therapeutic Catalyst: Clinical Impact of the ILAE 2022 Classification on Lennox-Gastaut Syndrome in a Quaternary Referral Center

Elif Nalan Taş¹, Huriye Çetin¹, Parvana Amrahova¹, Fatma Bozdağ², Zeynep Öztürk¹, Esra Serdaroğlu¹, Tuğba Hirfanoğlu¹, Ercan Demir¹, Ebru Arhan¹

¹Department of Pediatric Neurology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

²Department of Public Health, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical utility of the ILAE 2022 epilepsy syndrome classification in resolving diagnostic uncertainty and its impact on medical and surgical management in a cohort of previously unclassified drug-resistant epilepsy patients.

Methods: This retrospective cohort study was conducted at the **Gazi University specialized epilepsy unit**. We re-evaluated 115 pediatric patients (mean age 12.1±4.5; 62.6% male) with drug-resistant epilepsy who were previously categorized as “unclassified” or did not meet the full 1989 LGS criteria. Patients were re-classified using the ILAE 2022 “diagnostic alerts” and “Syndrome-in-evolution” (SIE) frameworks.

Results: Re-evaluation of 106 unclassified patients resulted in 100% syndromic resolution: **59.4% (n=63)** were diagnosed with **Definitive LGS** and **40.6% (n=43)** as **SIE**. A median “**diagnostic gap**” of **28.5 months** was identified between the initial seizure onset (mean: 20.7 months) and the maturation of the full electro-clinical triad (mean: 51.6 months). The presence of ≥2 diagnostic alerts significantly correlated with the final diagnosis. Following syndromic clarification, surgical referral rates jumped from a baseline of 15.1% to **88.9%** in the Definitive LGS group and 39.5% in the SIE group (p<0.001). Vagus Nerve Stimulation (VNS) was implemented in 80.4% of the definitive group. Furthermore, contraindicated sodium channel blockers were discontinued in 27% of LGS patients (n=17).

Conclusions: The ILAE 2022 criteria effectively bridge the 2.4-year diagnostic latency in LGS by identifying the “Syndrome-in-evolution.” At major referral centers like Gazi University, this syndromic clarity acts as a decisive catalyst, accelerating the path to potentially life-changing neuromodulation and optimizing pharmacological safety.

KEY WORDS: Lennox-Gastaut Syndrome; ILAE 2022 Classification; Syndrome-in-evolution; Diagnostic Gap; Vagus Nerve Stimulation; Epilepsy Surgery.

ÖZET

Amaç: Daha önce sınıflandırılmamış ilaç dirençli epilepsi hastalarından oluşan bir kohortta, tanısal belirsizliği gidermede ILAE 2022 epilepsi sendromu sınıflandırmasının klinik faydasını ve tıbbi ve cerrahi yönetim üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Yöntemler: Bu retrospektif kohort çalışması Gazi Üniversitesi uzman epilepsi ünitesinde yürütüldü. Daha önce “sınıflandırılmamış” olarak kategorize edilen veya 1989 LGS kriterlerinin tamamını karşılamayan ilaç dirençli epilepsili 115 pediyatrik hasta (ortalama yaş 12,1±4,5; %62,6 erkek) yeniden değerlendirildi. Hastalar, ILAE 2022 “tanısal uyarılar” ve “Gelişim Halindeki Sendrom” (SIE) çerçeveleri kullanılarak yeniden sınıflandırıldı.

Sonuçlar: Sınıflandırılmamış 106 hastanın yeniden değerlendirilmesi sonucunda %100 sendromik çözümleme elde edildi: %59,4’ü (n=63) kesin LGS tanısı alırken, %40,6’sı (n=43) SIE tanısı aldı. İlk nöbet başlangıcı (ortalama: 20,7 ay) ile tam elektro-klinik üçlünün olgunlaşması (ortalama: 51,6 ay) arasında ortalama 28,5 aylık bir “tanısal boşluk” tespit edildi. ≥2 tanısal uyarının varlığı, nihai tanı ile anlamlı derecede ilişkililiydi. Sendromik açıklamanın ardından, cerrahi sevk oranları kesin LGS grubunda %15,1’den %88,9’a ve SIE grubunda %39,5’e yükseldi (p<0,001). Kesin gruptaki hastaların %80,4’ünde Vagus Sinir Stimülasyonu (VNS) uygulandı. Ayrıca, LGS hastalarının %27’sinde (n=17) kontrendike sodyum kanal blokerleri kesildi.

Sonuç: ILAE 2022 kriterleri, “evrim halindeki sendromu” tanımlayarak LGS’deki 2,4 yıllık tanı gecikmesini etkili bir şekilde ortadan kaldırıyor. Gazi Üniversitesi gibi büyük sevk merkezlerinde, bu sendromik açıklık, potansiyel olarak yaşamı değiştirebilecek nöromodülasyona giden yolu hızlandıran ve farmakolojik güvenliği optimize eden belirleyici bir katalizör görevi görüyor.

ANAHTAR KELİMELEER: Lennox-Gastaut Sendromu; ILAE 2022 Sınıflandırması; Evrim halindeki sendrom; Tanısal boşluk; Vagus sinir stimülasyonu; Epilepsi cerrahisi.



SS - 06 DİSEMBRİYOPLASTİK NÖROEPİTELYAL TÜMÖR İLE İLİŞKİLİ DİRENÇLİ EPİLEPSİ VE REZEKTİF CERRAHİSİ SONUÇLARI

Ülkühan Öztoprak¹, Ceren Günbey¹, Gulistan Musayeva¹, Ahmet İlkey Işıkkay², Rahşan Göçmen³, Figen Söylemezoğlu⁴, Dilek Yalınzoğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET), çocukluk çağında ilaca dirençli fokal epilepsiye neden olabilen, patolojik olarak DSÖ derece I kortikal gli-onöronal bir tümördür. Epilepsi ile ilişkili diğer düşük dereceli tümörlerde olduğu gibi total rezeksiyon sonrası nöbet prognozu genellikle olumludur. Bu çalışmada, çocukluk çağında DNET ve ilaca dirençli fokal epilepsi nedeniyle rezektif cerrahi uygulanan hastalarda nöbet sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bilim Dalımızda 2015–2025 yılları arasında tümör ile ilişkili epilepsi cerrahisi uygulanan 35 hastadan, patolojik olarak DNET tanısı doğrulanan 11 hasta retrospektif olarak incelendi. Beş hasta operasyon sonrası bir yıl izlem süresini tamamlamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Üçü erkek (%50) altı hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara faz 1 epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme yapıldı. Cerrahi teknik ve postoperatif birinci yıl ILEA prognoz sınıflaması kaydedildi.

Bulgular

Epilepsi tanı yaşı ortancası 83,5 ay, cerrahi yaşı ortancası 117 ay, rezektif cerrahi sonrası izlem süresi ortancası 72,5 ay idi. Dört hastada bilincin bozulduğu, iki hastada bilincin korunduğu fokal nöbetler mevcuttu. Cerrahi öncesi üç hasta politerapi, üç hasta tekli nöbet önleyici ilaç kullanıyordu. Beş hastaya total, bir hastaya sağ temporal lobda kritik korteks yerleşimli ve bazal ganglionlara uzanım gösteren geniş lezyon nedeniyle subtotal rezeksiyon uygulandı. Rezeksiyon üç hastada sol hemisferdeydi, lokalizasyonu dört hastada temporal bölgedeydi. Birinci yıl değerlendirmesinde tüm hastaların nöbet prognozu hasta ILEA 1 olarak sınıflandı.

Sonuç

Pediyatrik DNET ile ilişkili ilaca dirençli epilepside total rezeksiyon başarılı nöbet prognozunu belirlemede önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Dirençli epilepsi, disembriyoplastik nöroepitelyal tümör, epilepsi cerrahisi



SS - 07 Çocukluk Çağı Oksipital Lob Epilepsisinde İnteriktal Epileptik Deşarj Yükünün Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkisi

Chakan Tsakir¹, Mehpare Sarı Yanartaş², Hande Aygün¹, Boran Şekeroğlu³, Özlem Yayıcı Köken¹, Burçin Şanlıdağ⁴, Şenay Haspolat¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Yakın Doğu Üniversitesi, Yapay Zeka ve Bilişim Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Lefkoşa, KKTC

⁴Yakın Doğu Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Beyin ve Bilişim Düzeyleri Araştırma Merkezi, Lefkoşa, KKTC

Amaç: Uzun dönem kontrolsüz epilepside ve pre-iktal kayıtlarda santral otonomik ağ regülasyonundaki bozulmaların, kardiyak otonomik disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmada, çocukluk çağı oksipital epilepsisi olan hastalarda interiktal elektroensefalografik (EEG) deşarj yükünün kalp hızı değişkenliği (heart rate variability, HRV) üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 37 hasta ve 37 kontrol dahil edilmiştir. Seksen altı HRV parametresi ile 12 EEG deşarj metriği analiz edilmiştir. Tüm HRV– epileptik deşarj parametre kombinasyonları (n=1032) için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırmalara bağlı hata olasılığını azaltmak amacıyla Benjamini–Hochberg oranı düzeltmesi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık eşiği $q < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmazken, hasta grubu içerisinde ortalama deşarj süresi, HRV parametrelerinden IALS(Index of Average Local Symmetry), PIP(Percentage of Inflection Points), PAS(Percentage of Alternating Segments) ve PSS(Percentage of Short Segments) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir ($p = 0,522-0,644$; $q < 0,05$). Toplam deşarj sayısı ApEn(Approximate Entrophy) ile pozitif korelasyon göstermiştir ($p = 0,5536$; $q = 0,0326$). Uyku N2 evresine özgü toplam deşarj sayısı ise SDANN1(Standard Deviation of Normal-to-Normal Intervals) ile negatif korelasyon göstermiştir ($p = -0,5487$; $q = 0,0376$).

Sonuç: Nörokardiyak ağ, çocukluk çağı oksipital epilepsisi olan olgularda interiktal epileptiform aktivitenin sıklığı ve süresinden anlamlı düzeyde etkilenmektedir. Epileptik deşarj sıklığındaki artışın santral otonomik ağı daha sık aktive ederek otonomik instabiliteye yol açabileceği; N2 evresindeki deşarj yoğunluğunun artmasının ise uzun süreli HRV'yi baskılayabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda HRV analizinin erken dönem otonomik etkilenmenin saptanmasında klinik değeri olan bir parametre olabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı oksipital epilepsisi , interiktal epileptiform deşarj yükü , kalp hızı değişkenliği (HRV)



SS - 08 İnfantil Epileptik Spazm Sendromlu Bir Kohortta Erken ve Uzun Dönem Prognoz Çalışması: Bir EEG Biyobelirteci BASED Skorunun Değeri

Özlem Acar¹, Seda Kanmaz¹, Burcu Güliz Çırpanlı Arı¹, Nur Özkan², Kübra Aytemur³, Erdem Şimşek¹, Sanem Keskin Yılmaz¹, Hasan Tekgül¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye.

Amaç: İnfantil Epileptik Spazm Sendromu (İESS) tanılı hastalarda bir elektroensefalografide (EEG) biyobelirteci olan Amplitüd Yüğü ve Supresyon Derecesi (Burden of Amplitudes and Suppression of EEG – BASED*) skorunun prognostik değerini araştırmaktır.

Yöntem: Bu tek merkezli çalışmada İESS tanısı almış 112 hastadan oluşan bir kohort analiz edildi. BASED skorunun > 3 olmasının erken ve geç dönemde prognozu öngörü değeri araştırıldı. Hastalara ait klinik özellikler, etiyolojik faktörler, başlangıç tedavileri (vigabatrin, ACTH/steroid veya kombine tedavi), EEG paternleri ile erken dönem prognoz 14. gün, 42. gün ve 1. yıldaki nöbet kontrol oranları ile değerlendirildi. Uzun dönem prognoz ise 2 yaşındaki “olumlu” veya “olumsuz” nörogelişimsel durum değerlendirilmesi ile belirlendi.

Bulgular: İnfantil spazm başlangıç yaşının ortalaması 8,49 ay olarak saptandı. BASED skoru > 3 olan hastaların (n=54) %87,0’inde “olumsuz” nörolojik gelişim belirlendi. İESS için en sık etiyoloji özgül tanı olarak yapısal nedenler belirlendi (%47,3). Bu grup %94,3 oranında “olumsuz” nörolojik gelişim saptandı. İnfantil spazm kontrol oranları değerlendirildiğinde ise 14. günde %57 ve 1. yılda %68,8 ‘oranlarında spazm kontrolü sağlanabilmiştir Ancak, 14. günde sağlanan erken nöbet kontrolünün, uzun dönemli “olumlu” nörolojik gelişim ile anlamlı bir ilişki göstermediği saptandı.

Sonuç: Yüksek BASED skoru (> 3), erken nöbet yanıtından bağımsız olarak, İESS’te uzun dönemli “olumsuz” nörolojik sonucun güçlü bir belirleyicisidir. Bulgularımız, BASED skorunun İESS yönetiminde risk sınıflandırması ve prognostik danışmanlık açısından değerli bir EEG biyobelirteci olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: infantil epileptik spazm, BASED skoru, epilepsi



SS - 09 Çocukluk Çağı Epilepsisinde Galektin-3, N-Kaderin ve E-Kaderinin Potansiyel Biyobelirteç Olarak Klinik Önemi

Peren Perk^{1,2}, Arzu Yüksel³, Gülsen Şener³, Sevinç Mertoğlu¹, Merve Çakmak¹,

Zeynep Öz Dağdelen⁴, Şeyda Doğan⁵, Rahime Koç⁵, Pınar Arıcan¹, Alper Gümüş⁵

¹Çocuk Nöroloji Kliniği, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul/ Türkiye

²Tıbbi Fizyoloji Doktora Programı, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne / Türkiye

³Tıbbi Biyokimya Kliniği, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul/Türkiye

⁴Çocuk Nöroloji Kliniği, Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Şehir Hastanesi, İstanbul/Türkiye

⁵Çocuk Romatoloji Kliniği, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul/ Türkiye

Giriş

Çocukluk çağında sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsi, anormal nöronal deşarjlarla karakterizedir. Hastaların bir kısmında ise tedaviye dirençli epilepsi gelişmektedir. Hastalığın mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için yeni biyobelirteçlerin tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Galektin-3 (Gal-3), galektin ailesi içinde yer alan özgün bir kimerik protein olup inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynar. Makrofajlardan interlökin-1 β salınımına yol açan NLRP-3 inflamozomunun aktivasyonu, proinflamatuvar süreçte önemli bir işlev üstlenir. Ayrıca, Alzheimer hastalığı ve non-konvülsif status epileptikus gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda hayvan modelleri üzerinden incelenmiştir. Buna karşın, epilepside Gal-3'ün temel patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kaderinler ise yaklaşık 100 farklı üyesi bulunan transmembran protein ailesidir ve kalsiyum iyonları aracılığıyla hücreler arası bağlantıyı kurarak işlev görürler. Bu moleküller, çeşitli organ ve dokuların morfolojisinin belirlenmesinde kritik rol oynar. Bu gruptan biri olan N-kaderin nöronal göç, akson oluşumu ve aksonal yol seçimi süreçlerinde yer alır. Buna karşılık, E-kaderin yetişkin insan beyinde genellikle araknoid membrandan düşük miktarlarda salınır. N-kaderin mevcut olmakla birlikte, E-kaderin proteini beyin tümörlerinde veya normal nöral dokularda nadiren tespit edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, galektin-3'ün dirençli epilepsi üzerindeki temel etkilerini araştırmak, pediatrik popülasyonda kaderin düzeylerini değerlendirmek ve artmış galektin-3 düzeyleri ile kaderinler arasındaki ilişkiyi ve kontrolsüz nöbetlerin ortaya çıkışı ile bağlantısını incelemektir.

Yöntem

Çalışmaya, Aralık 2024 ile Haziran 2025 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği'nde ayaktan izlenen toplam 129 pediatrik hasta dahil edildi. Kontrol grubu, febril ya da afebril nöbet öyküsü bulunmayan, nörolojik hastalığı olmayan ve kronik tıbbi rahatsızlığı olmayan 66 sağlıklı çocuktan oluştu. Katılımcılar iki alt gruba ayrıldı: Grup 1, sodyum valproat, levetirasetam, karbamazepin, topiramat ve lamotrijin gibi tekli antiepileptik ilaç kullanan hastalardan; Grup 2 ise iki veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanan dirençli epilepsisi olan çocuklardan oluşmaktaydı. Demografik veriler (yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve kültürel özellikler) ile epilepsi semiyolojisi ve kranial MR bulguları kaydedildi. Dışlama kriterleri; 5 yaş altı ve 18 yaş üstü bireyler, posttravmatik süreçlere bağlı semptomatik epilepsisi olanlar, nörometabolik veya nörodejeneratif hastalığı bulunanlar ve epileptik olmayan paroksizmal olayları olan bireyleri kapsamaktaydı. Serum Gal-3 düzeyi Sunred Human Galectin-3 ELISA kiti (katalog numarası: 201-12-1952, duyarlılık: 0.186 ng/ml, ölçüm aralığı: 0.2-60 ng/ml) ile Serum N-kaderin ve E-kaderin düzeyleri ise Sunred Human N-cad ELISA / E-cad ELISA kitleri (sırasıyla katalog numaraları: N-cad/E-cad: 201-12-0306, 201-12-0210; duyarlılık: 0.138 ng/ml, ölçüm aralığı: 15-40 ng/ml; E-cad için duyarlılık: 2.638 ng/ml, ölçüm aralığı: 3-900 ng/ml) kullanılarak değerlendirildi. Uygun süpernatant serum örnekleri ELISA plaklarına yerleştirilerek anti-Gal-3 antikollarıyla karıştırıldı. Ardından plaklar 36.5-37 °C'de 2 saat inkübe edildi. Sonrasında yıkama tamponu ile 3 kez yıkama yapıldı. Oda sıcaklığında horseradish peroksidaz (HRP) konjuge antikolları ile inkübasyon yapıldı. Daha sonra kuyucuklara sırasıyla 100 μ L tetrametilbenzidin (TMB) reaktif ve stop solüsyonu eklendi. Her bir kuyucuktaki absorbans 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Diagnostic Automation Inc. DAR 800 analizörü ve KC Junior yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler (tedavi grupları ve cinsiyet gibi) arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile incelendi. Tedavi grubunu etkileyen öngörücü faktörler lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Ayırt edici performans ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi ve değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımı kutu grafikleri ile gösterildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 20.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 30 dirençli epilepsi hastası, 33 monoterapi alan epilepsi hastası ve yaş-cinsiyet uyumlu 66 sağlıklı kontrol dahil edildi. Serum Gal-3, N-cad ve E-cad düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü ve gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Gal-3 düzeyleri epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (monoterapi: 12.77 ± 8.49 ng/mL, politerapi: 14.04 ± 9.27 ng/mL, kontrol: 5.58 ± 5.42 ng/mL; $p < 0.001$) ve en yüksek değerler politerapi grubunda saptandı (Tablo 1)



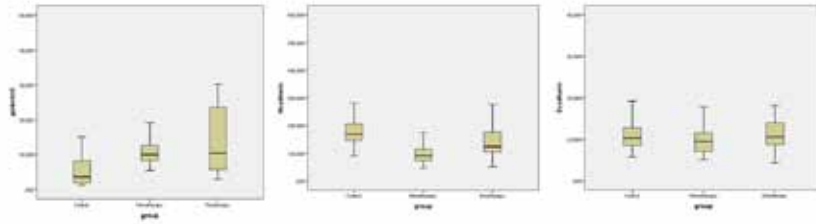
Table 1. Clinical and Laboratory Features of Study Groups

Parameters	Group 1 (monotherapy)	Group 2 (polytherapy)	Control	P value#
Gender (N, %)				
Female	14 (42.4%)	9 (30.0%)	40 (60.6%)	
Male	19 (57.6%)	21 (70.0%)	26 (39.4%)	<0.05
Age (years)				
Mean $\pm$ SD	10.94 ($\pm$ 3.33)	12.30 ($\pm$ 3.76)	11.65 ($\pm$ 3.80)	0.342
Galectin3 (ng/mL, mean SD)	12.77 $\pm$ 8.49	14.04 $\pm$ 9.27	5.58 $\pm$ 5.42	<0.001
N-cadherin (ng/mL, mean SD)	119.85 $\pm$ 100.20	145.75 $\pm$ 59.85	182.99 $\pm$ 64.81	<0.001
E-cadherin (ng/mL, mean SD)	10.69 $\pm$ 5.49	11.79 $\pm$ 5.52	11.70 $\pm$ 5.21	0.630

#Chi-square and TUKEY tests were performed.

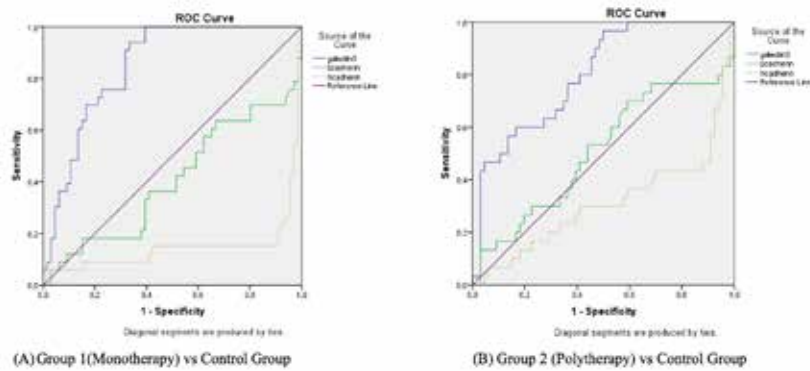
N-kaderin düzeyleri epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (monoterapi: 119.85 $\pm$ 100.20 ng/mL, politerapi: 145.75 $\pm$ 59.85 ng/mL, kontrol: 182.99 $\pm$ 64.81 ng/mL; $p < 0.001$) (Şekil 1, Tablo 1). E-kaderin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.630$).

Figure 1. Serum Biomarker Levels by Study Group



Lojistik regresyon analizinde Gal-3 düzeyindeki artışın epilepsi varlığı ve tedavi direnci ile pozitif ilişkili olduğu ($OR \approx 1.6$), N-kaderin düzeylerindeki artışın ise ters yönde ilişkili olduğu gösterildi. Ayrıca Gal-3'ün hasta ve kontrol gruplarını ayırt etmede iyi bir diskriminatif güce sahip olduğu saptandı (Şekil 2).

Figure 2. Diagnostic Performance of Gal-3 and Cadherins



Sonuç olarak, artmış Gal-3 düzeyleri tedavi direnci ile güçlü şekilde ilişkili bulunurken, azalmış N-kaderin düzeyleri epilepsinin patofizyolojisini yansıtabilir. Bu bulgular, Gal-3 ve N-cad'in çocukluk çağı epilepsisinde hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını öngörmeye potansiyel biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

Bu çalışma, pediatrik refrakter epilepside Galektin-3 (Gal-3) ve N-kaderin düzeylerinin potansiyel biyobelirteç rolünü değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bulgularımız, çoklu antiepileptik tedavi alan hastalarda serum Gal-3 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını, N-kaderin düzeylerinin ise azaldığını göstermektedir. Bu durum, epilepside inflamatuvar süreçler ile sinaptik yeniden yapılanma arasındaki olası etkileşime işaret etmektedir.

Literatürde, Gal-3'ün mikrogial aktivasyon ve inflamatuvar yanıt süreçlerinde rol aldığı ve epileptik aktivite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde, N-kaderin sinaptik organizasyon ve nöronal bağlantıların stabilizasyonunda kritik bir molekül olarak tanımlanmıştır. Deneysel modellerde epileptogenez sırasında N-kaderin ekspresyonunda artış bildirilmesine rağmen, çalışmamızda gözlenen azalma, kronik hastalık süreci, tekrarlayan nöbetler veya antiepile-



leptik ilaçların uzun dönem etkilerine bağlı adaptif veya maladaptif nöroplastik değişiklikleri düşündürmektedir.

E-kaderin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış olması, bu molekülün pediatrik refrakter epilepside sınırlı bir rol oynayabileceğini veya değişimlerin serum düzeylerinde tespit edilemeyecek kadar minimal olabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak, elde edilen veriler Gal-3 ve N-kaderinin epilepsinin farmakoresistan formunda nöroinflamasyon ve sinaptik bütünlük ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin klinik kullanımda doğrulanabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve uzun dönem takip içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki araştırmalar, Gal-3 ve kaderin yollarını hedefleyen yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, Galectin-3, N-cadherin, E-cadherin, pediatric, biyobelirteç

Kaynakçalar

1. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7(4):348–354. doi:10.1007/s11910-007-0053-z.
2. Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(5):a022392. doi:10.1101/cshperspect.a022392.
3. Aboul Ezz HS, et al. Neurochemical effects of sleep deprivation in epilepsy model. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24(1):85–91. doi:10.22038/ij-bms.2020.49277.11023.
4. Curia G, et al. Pathophysiogenesis of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Med Chem.* 2014;21(6):663–688. doi:10.2174/0929867320666131119152201.
5. Tiwari P, et al. Cytokines and drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;101:261–267. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.04.020.
6. Dong R, et al. Galectin-3 as biomarker and therapeutic target. *Int J Mol Med.* 2018;41(2):599–614. doi:10.3892/ijmm.2017.3311.
7. Simovic Markovic B, et al. Galectin-3 and inflammasome activation. *J Crohns Colitis.* 2016;10(5):593–606. doi:10.1093/ecco-jcc/ijw012.
8. Tian PC, et al. Elevated serum galectin-3 in intractable epilepsy. *Neurol India.* 2016;64(2):233–236. doi:10.4103/0028-3886.177608.
9. Banerjee J, et al. Mechanisms of drug-resistant epilepsy. *Indian J Neurosurg.* 2013;2:71–76.
10. Togashi H, et al. Cadherin regulation in synaptic plasticity. *Neuron.* 2002;35:77–89. doi:10.1016/S0896-6273(02)00748-1.
11. Shan W, et al. N-cadherin in seizure-induced plasticity. *J Neurosci Res.* 2002;69:292–304. doi:10.1002/jnr.10286.
12. Fujita M, et al. N-cadherin in kainic acid epilepsy model. *Neurosci Lett.* 2001;297(1):13–16. doi:10.1016/S0304-3940(00)01667-0.
13. Paik JH, et al. N-cadherin and vascular stabilization. *Genes Dev.* 2004;18:2392–2403. doi:10.1101/gad.1219404.
14. Fiedlerling A, et al. E-cadherin at inhibitory synapses. *Neurosci Lett.* 2011;501:167–172. doi:10.1016/j.neulet.2011.07.011.
15. Garcia-Revilla J, et al. Galectin-3 in neuroinflammation and neurodegeneration. *Cell Death Discov.* 2022;13:628.



SS - 10 Epilepsi cerrahisinde stereo EEG ile invazif monitorizasyon

Uğur Işık¹, Bahattin Tanrıkulu², Memet Özek²

¹Altunizade Acıbadem Hastanesi Pediatrik Nöroloji Bölümü

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Pediatrik Nöroşirürji BD

Amaç: Dirençli epilepsi hastalarında epilepsi cerrahisi en etkili ve ilk düşünülmesi gereken tedavi yöntemidir. Bu hastalarda klinik, görüntüleme ve EEG bulguları örtüşmediğinde invazif EEG yapmak gerekir. Eskiden yapılan subdural EEG incelemesi tüm dünya ülkelerinde ve ülkemizde geride bırakılmıştır. Bu çalışmada 7 dirençli epilepsisi olan çocuk hastada stereo EEG (SEEG) incelemesi ile yapılan invazif EEG ve operasyon sonuçları bildirilecektir.

Yöntem: Son 1,5 yılda dirençli epilepsi nedeniyle polikliniğimize başvuran 7 hastada klinik, EEG ve görüntüleme bulgularının uyumlu olmaması nedeniyle invazif EEG yapılmasına karar verilmiştir. Bu hastalarda geçmişte kullanılan subdural grid yöntemi yerine SEEG yöntemi kullanılmıştır

Bulgular: Yaşları 2 ile 16 arasında değişen toplam 7 hasta (2 kız, 5 erkek) dirençli epilepsi nedeniyle çocuk nöroloji polikliniğine başvurmuştur. Bir hastada menenjitte bağlı sekel lezyon, bir hastada düşmeye bağlı bilateral ensefalomalazik alan, üç hastada frontal lob fokal kortikal displazisi, bir hastada Rasmussen ensefaliti, bir hastada hipoksik iskemik sekel ensefalomalazi saptandı. Hastalar video EEG monitorizasyonu, MRI, PET ve klinik bulgular ile epilepsi cerrahisi konseyinde değerlendirildi. Hastalar preoperatif MRI ile değerlendirildikten sonra, ameliyathanede stereotaktik yöntem ile derinlik elektrodları yerleştirildi. İntraoperatif EEG kayıtları yapıldı. Sonrasında hastalar uzun süreli video EEG'ye alındı (2-10 gün arasında). Hastaların postop izlem süresi 2 ay ile 17 ay arasında değişti. Bir hastada erken postoperatif (ilk 24 saat) nöbet görüldü, bu hastanın nöbetleri devam etmedi. Bir hastada supplemter motor alan rezeksiyonuna bağlı geçici hemiparezi görüldü.

Hasta	Operasyon yaşı (yıl)	Cinsiyet	MRI	EEG	PET	Postoperatif izlem	Postoperatif izlem süresi (ay)
1	3	E	FKD	Bilateral frontosentral	Normal	Nöbetsiz	17
2	2	K	FKD	Lateralize edilemiyor	Normal	Nöbetsiz	5
3	10	E	RE	Lateralize edilemiyor	Sol frontoparietal hipometabolizma	Nöbetsiz	9
4	4,5	K	Travma-Bilateral ESM	Sol santrotemporal	Yok	Nöbetsiz	4
5	16	E	Menenjit-Bilateral ESM	Lateralize edilemiyor	Yok	Nöbetsiz	4
6	5	E	Yaygın HIE	Sol temporooksipital	Sol frontotemporo-oksipital hipometabolizma	Nöbetsiz	4
7	7,5	E	FKD	Sol frontal		Nöbetsiz	2

FKD:Fokal kortikal displazi

RE:Rasmussen ensefaliti

ESM:Ensefalomalazi

HIE:Hipoksik iskemik ensefalopati

Sonuç: Epilepsi cerrahisinde son yıllarda hem yan etkilerinin daha az olması hem de başarı oranının daha fazla olması nedeniyle subdural elektrod kullanımı, yerini SEEG'ye bırakmıştır. Biz burada pediatrik yaş grubunda ülkemizde bu teknikle opere olan ilk hastaların sonuçlarını özetlemek istedik.

Anahtar Kelimeler : çocuk , dirençli epilepsi , stereo EEG



SS - 11 Pediatrik/Adolesan Başlangıçlı Multipl Skleroz (MS) Hastalarında Kognitif Değerlendirme: Tek Merkez Deneyimi

Burçin Gönüllü Polat¹, Meltem Çobanoğulları Direk¹, Eysan Sevimli¹, Çetin Okuyaz¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD

Giriş/Amaç: Pediatrik/adolesan başlangıçlı multipl sklerozda (MS) kognitif etkilenme; işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, bellek ve görsel-motor entegrasyon gibi farklı alanları içeren heterojen bir klinik tablodur. Bu çalışmada pediatrik/adolesan başlangıçlı MS olgularında SDMT, Stroop-TBAG ve WAIS/WISC sonuçlarının klinik hastalık yükü ve MRG lezyon yükü ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde 2019–2026 yılları arasında izlenen pediatrik/adolesan başlangıçlı MS olguları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 35 hasta dahil edildi. Değerlendirme yaşı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, toplam atak sayısı, son 12 ayda atak varlığı, kullanılan hastalık düzenleyici tedavi ve MRG lezyon özellikleri kaydedildi. MRG lezyon yükü düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldı. Kognitif değerlendirmede SDMT yazılı/sözlü uygulamaları, Stroop-TBAG Bölüm 1–5 ve yaşa uygun olgularda WAIS veya WISC-IV kullanıldı. Stroop için her bölüm normal/anormal olarak kodlandı ve toplam anormal bölüm sayısı analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede Spearman korelasyon analizi, Mann–Whitney U testi ve uygun kategorik karşılaştırmalar kullanıldı.

Bulgular: Olguların değerlendirme yaşı 18.27 ± 3.57 yıl, hastalık başlangıç yaşı 15.40 ± 2.32 yıl idi. Hastalık süresi medyan 41 ay, toplam atak sayısı medyan 1 idi. Stroop-TBAG'de en az bir bölümde anormallik 18/35 olguda (%51.4) saptandı. Stroop anormal bölüm sayısı; yaş ($\rho=0.490$, $p=0.003$), hastalık süresi ($\rho=0.508$, $p=0.002$), toplam atak sayısı ($\rho=0.448$, $p=0.007$) ve MRG lezyon yükü ($\rho=0.367$, $p=0.030$) ile pozitif korelasyon gösterdi. SDMT-yazılı değerlendirmede olguların %50.0'si normal, %43.3'ü norm zayıf ve %6.7'si norm gerisi kategorisindeydi. SDMT-sözlü değerlendirmede %63.3 normal, %36.7 norm zayıf bulundu. SDMT-sözlü norm kategorisine göre MRG lezyon yükü karşılaştırıldığında, normdan sapma gösteren olgularda lezyon yükü daha yüksek bulundu (Mann–Whitney U, $p=0.039$). WAIS total puanı 89.0 ± 14.4 , WISC-IV tüm ölçek zeka puanı 75.4 ± 16.0 idi.

Sonuç: Pediatrik/adolesan başlangıçlı MS olgularında kognitif etkilenme sık görülmektedir. Bu çalışmada en belirgin ilişki, Stroop-TBAG ile değerlendirilen yürütücü işlev/inhibitör kontrol alanında saptanmıştır. Stroop anormal bölüm sayısının yaş, hastalık süresi, toplam atak sayısı ve MRG lezyon yükü ile ilişkili olması, yürütücü işlev etkileniminin klinik ve radyolojik hastalık yükünü yansıtabileceğini düşündürmektedir. SDMT-sözlüde normdan sapma gösteren olgularda MRG lezyon yükünün daha yüksek bulunması, işleme hızı bileşeninin de radyolojik hastalık yüküyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bu nedenle pediatrik/adolesan başlangıçlı MS olgularında SDMT, Stroop-TBAG ve Wechsler ölçeklerini içeren çok boyutlu kognitif değerlendirme, riskli alt grupların belirlenmesi ve izlemin hedeflenmesi açısından yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kognitif değerlendirme, Pediatrik multipl skleroz, Stroop-TBAG



SS - 12 Genetik Distoni Tanısı Alan Hastaların Klinik Ve Genetik Bulguları İle Değerlendirilmesi

¹.Dilek Türkmen,².Neslihan Çelikoğlu,³.Sevda Asadova,⁴.Ayten Güleç,⁵.Mehmet Canpolat,⁶.Hakan Gümüş,⁷.Murat Erdoğan,⁸.Stephanie Efthymiou,⁹.Hüseyin Per

GİRİŞ: Distoni, sürekli veya aralıklı kas kısılmalarının neden olduğu anormal hareketler veya postürler ile karakterize nörolojik bir durumdur.¹ Distoni sınıflaması, iki eksenli bir yapı temelinde ele alınmıştır. Eksen I (Klinik Özellikler), distoninin fenotipik özelliklerini tanımlar ve başlangıç yaşı, vücut dağılımı, zamansal özellikler, fenomenoloji ve eşlik eden bulguları içerir. Klinik açıdan önemli bir diğer ayırım ise izole distoni ve kombine distoni sınıflamasıdır. İzole distonide distoni tek baskın motor bulgu iken, kombine distonide distoniye kore, miyoklonus, tremor, parkinsonizm veya ataksi gibi diğer hareket bozuklukları ya da epilepsi, gelişimsel gecikme ve sistemik bulgular eşlik eder. Eksen II (Etiyoloji ve Patogenez) ise distoninin genetik veya edinsel nedenlerini, nöroanatomik bulgularını ve altta yatan biyolojik mekanizmaları (gelişimsel, dejeneratif, metabolik, immün/inflamatuvar) tanımlar.²

AMAÇ: Erciyes Üniversitesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde 2015-2025 yılları arasında distoni bulgusuyla takip edilen ve genetik tanı alan izole distoni ve kombine distonili 51 hastamızı retrospektif olarak klinik ve genetik özellikleriyle inceleyerek sizlere sunmak istedik.

BULGULAR: Distoni semptomlarıyla başvuran veya takiplerinde distonisi gelişen 51 vakamızın 1 tanesini izole distonisi mevcuttu. Hastamızın genetik incelemesinde VPS 16 gen mutasyonu saptandı. Diğer vakalarımızı kombine distoni olarak değerlendirdik.VPS16 mutasyonu olan hastamızda başlangıçta izole distonisi mevcut olup hastanın takiplerinde distonisi jeneralize oldu. Hastanın takiplerinde psikiyatrik bulguları ortaya çıktı.

Distoniye kore, atetoz, miyoklonus veya paroksizmal hiperkinetik hareketlerin eşlik ettiği hastalarda, ADCY5 mutasyonu(2 vaka), PRRT2 mutasyonu(2vaka), SGCE mutasyonu(3vaka) saptandı. Dopamin sentezi veya BH4 metabolizması ile ilişkili, dopa-yanıtlı veya parkinsoniyen özelliklerin eşlik ettiği olgularda, GCH1 mutasyonu (6vaka), TH mutasyonu (1 vaka), SPR mutasyonu (6 vaka), DHPR mutasyonu(1vaka), PTPS mutasyonu(2 vaka),DDC mutasyonu(1 vaka), tespit edildi.Özellikle GCH1,TH,SPR mutasyonu olan hastalar levodopa tedavisinden belirgin fayda gördü. DDC mutasyonu olan hastamızda okulerlik krizleri vardı. Distoninin gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik veya epilepsi ile birlikte görüldüğü olgularda ise WARS2 mutasyonu (1vaka), CHD3 mutasyonu(-1vaka), BCL11A mutasyonu(1vaka),TCF20 mutasyonu(1vaka), NKX2 mutasyonu (1vaka), NTNG2mutasyonu(2 vaka), GABRB2mutasyonu (1vaka), TBCD2B mutasyonu (1vaka), tespit edildi.Bu hastalarımızda değişen şiddette bilişsel gerilik mevcuttu.Özellikle GABRB2 gen mutasyonu olan hastamızda şikayetleri 8 yaşında başlamıştı. Distoni ve dirençli nöbetleri ortaya çıktıktan sonra hızlı ilerleyen bilişsel gerilik görüldü. ATP7B gen mutasyonu olan Wilson hastalığı ile takipli 3 vaka, Glutarik asidüri tanısı ile takipli GCDH gen mutasyonu 4 vakada ve L2HGDH gen mutasyonu olan 3 vakada, Tay-Sachs tanısı ile takipli HEXA gen mutasyonu olan 1vakada, nörodejenerasyon seyreden PANK2 mutasyonu olan 3 vakada ve ACER3 gen mutasyonu olan 1vakada da takipte distoni gelişti. Wilson,Glutarik asidüri ve Tay Sachs tanısı ile takipli hastalarda distoni metabolik hastalığın seyri sırasında ortaya çıktı.Distoninin parkinsonizm ve ataksi gibi ek motor bulgularla birlikte görüldüğü 2 vakada ATP1A3 gen mutasyonu tespit edildi.

Tablo:1 Distoni Vaka Grubunun Eksen 1 ve Eksen 2'ye Göre Sınıflandırılması

Genetik Mutasyon / Grup	Eksen 1: Başlangıç Yaşı	Eksen 1: Vücut Dağılımı	Eksen 1: Eşlik Eden Özellikler	Eksen 2: Kalıtım ve Etiyoloji	Eksen 2: Nöropatoloji
VPS16 (1 vaka)	Çocukluk (5 yaş)	Jeneralize	İzole Distoni	Kalıtsal (Otozomal Dominant)	Belirgin patoloji yok / Hücresel
ADCY5 (2 vaka)	İnfant (1-1.5 yaş)	Segmental	Kombine Distoni (Kore eşlikli)	Kalıtsal (AD / De novo)	Belirgin patoloji yok
PRRT2 (2 vaka)	Çocukluk (3-10 yaş)	Segmental	Kombine Distoni (Paroksizmal)	Kalıtsal (AD)	Belirgin patoloji yok
SGCE (3 vaka)	Çocukluk (2-3 yaş)	Fokal / Segmental / İzole	Kombine Distoni (Miyoklonus)	Kalıtsal (AD - İmprinting)	Belirgin patoloji yok
GCH1 (6 vaka)	İnfant - Çocukluk (6 ay-11 yaş)	Segmental / Jeneralize / İzole	Kombine veya İzole (Dopa-yanıtlı)	Kalıtsal (AD)	Belirgin patoloji yok
TH (1 vaka)	Çocukluk (2 yaş)	Jeneralize	Kombine Distoni (Dopa-yanıtlı)	Kalıtsal (AR)	Belirgin patoloji yok
SPR (6 vaka)	İnfant - Çocukluk (6 ay-5 yaş)	Jeneralize / Multifokal	Kombine / Kompleks Distoni	Kalıtsal (AR / AD)	Belirgin patoloji yok
DDC, QDPR, PTS(1,1,2 vaka)	Çocukluk (3-4 yaş)	Jeneralize / Multifokal	Kombine Distoni (BH4 ilişkili)	Kalıtsal (AR)	Belirgin patoloji yok
WARS2, CHD3, BCL11A, TCF20,NKX-2,NTNG2, GABRB2 (1,1,1,1,1,2,1 vaka)	İnfant - Çocukluk	Değişken (Jeneralize / Multifokal / Fokal)	Kompleks Distoni (Nörogelişimsel)	Kalıtsal (AD veya AR)	Gelişimsel gerilik,epilepsi
ATP7B (Wilson Hast.) (3 vaka)	Çocukluk - Adolesan (6-15 yaş)	İzole / Multifokal / Jeneralize	Kompleks Distoni (Sistemik bulgu)	Kalıtsal (AR)	Dejenerasyon
GCDH (Glutarik Asidüri)(4 vaka)	İnfant - Çocukluk (8 ay-3 yaş)	Hemidistoni / Jeneralize / Değişken	Kompleks Distoni (Metabolik)	Kalıtsal (AR)	Yapısal Lezyon (Striatum hasarı)
PANK2 (3 vaka)	Çocukluk (3-9 yaş)	Jeneralize / İzole	Kompleks Distoni (Nörodejeneratif)	Kalıtsal (AR)	Dejenerasyon (Demir birikimi)
HEXA, L2HGDH, ACER3(1,3,1 vaka)	İnfant - Çocukluk	Multifokal / Fokal	Kompleks Distoni (Metabolik)	Kalıtsal (AR)	Dejenerasyon
ATP1A3 (2 vaka)	İnfant - Çocukluk (7 ay-2 yaş)	Hemidistoni / Jeneralize	Kombine Distoni (Parkinsonizm/Ataksi)	Kalıtsal (AD)	Belirgin patoloji yok



TARTIŞMA: VPS16 gen mutasyonu literatürde **DYT-VPS16** olarak tanımlanan, genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlayan ve zamanla jeneralize olma eğilimi gösteren nadir bir otozomal dominant distoni formudur. Bazı hastalarda bazen hafif entelektüel yetersizlik veya psikiyatrik belirtilerle olabilir.³ İzole distonisi olan bir hastada ağrı veya psikiyatrik özelliklerin sık görülmesi, hastanın izole distoniden kombine distoniye sınıflandırılmasını değiştirmedeği belirtilmiştir.²Bizimde vakamızda takiplerinde majör depresyonla seyreden psikiyatrik bulguları ortaya çıktı.Bu durumun hastalığın seyrine bağlı olarak distoninin ilerleyici olması ve hastanın günlük işlerini dahi distonileri nedeniyle gerçekleştirememesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Distoni ve Hiperkinetik Hareketler; SGCE saptadığımız vakalar, literatürde tipik olarak boyun ve üst ekstremiteleri tutan, ani “elektrik çarpması” benzeri sıçramalarla karakterize miyoklonus-distoni sendromuna uymaktadır.PRRT2 mutasyonu genellikle ani hareketlerle tetiklenen kısa süreli distonik veya koreik ataklarla seyreden paroksizmal kinesijenik diskinezi ile ilişkilidir.Bizimde vakalarımızda benzer şekilde diskinezileri mevcuttu.4ADCY5 mutasyonunda distoniye eşlik eden jeneralize kore, miyoklonus ile karakterizedir. Benzer şekilde iki hastamızda da distoniğe eşlik eden kore ve myoklonusları vardı.5

Dopamin Metabolizması ve Dopa-Yanıtlı Distoniler;GCH1 ve TH : GCH1 mutasyonları en yaygın dopamin yanıtı distoni nedenidir. ve genellikle çocuklukta izole distoni ile başlayıp gün içi dalgalanma gösterir.6TH mutasyonları ise daha nadir görülen otozomal resesif bir formdur ve bazen parkinsoniyen özellikler eşlik edebilir. Sepiapterin redüktaz (SPR) eksikliği olan vakalarda distoniye sıklıkla entelektüel gerilik ve gelişimsel gecikme eşlik eder. 7DDC mutasyonu (AADC eksikliği) ise ağır hipotoni ve okulerjik krizlerle seyreden karmaşık bir tablodur. Benzer şekilde DDC mutasyonu ile takip ettiğimiz vakanın ciddi okulerjik krizleri olmaktadır.8

Gelişimsel Gecikme, Epilepsi ve Metabolik Hastalıkların Eşlik ettiği kombine distoniler;ATP7B (Wilson Hastalığı): Bakır metabolizması bozukluğu olan bu hastalıkta distoni, vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür ve fokalden jeneralizeye ilerleyebilir.GCDH (Glutarik Asidüri Tip 1): Bu metabolik hastalık, genellikle ateşli bir hastalık sonrası gelişen akut ensefalopatik krizleri takiben striatal hasar ve sabit distoni ile sonuçlanır.PANK2 , beyinde demir birikimi ile seyreden bu nörodejeneratif bozuklukta, distoni temel bir bulgudur ve sıklıkla yürüme bozuklukları ile birlikte ilerler.6 Bizim vakalarımızda Wilson ve glutarik asidüri tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda distoni mevcut metabolik hastalık seyri sırasında görüldü,PANK2 mutasyonu ile takip ettiğimiz hastalarda ile distoniçok daha erken dönemde ortaya çıktı.

ATP1A3 ile ilişkili distonide literatürde hızlı başlangıçlı distoni-parkinsonizm bildirilmiştir.Literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımızda da distoniye eşlik eden parkinsonizm bulguları vardı 9 Serimizde dikkat çekici bir diğer bulgu, BH4 ve dopamin metabolizması ile ilişkili genlerin (GCH1, TH, SPR, DHPR, PTPS) yüksek oranıdır. Bu olguların önemli bir kısmında levodopaya belirgin yanıt elde edilmesi, distoni ile başvuran hastalarda erken genetik ve metabolik değerlendirme yapılmasının klinik önemini vurgulamaktadır.

SONUÇ:Distoni olgularında geniş bir klinik ve genetik heterojeniteye sahiptir.Distoni ile başvuran hastalarda erken genetik ve metabolik değerlendirme yapılmasının klinik önemini vurgulamaktadır.

Kaynaklar:

1. Jinnah HA. The Dystonias. Continuum (Minneapolis). 2019;25(4):976-1000.
2. Albanese A, Bhatia KP, Fung VSC, et al. Definition and Classification of Dystonia. Mov Disord. 2025;40(7):1248-1259.
3. Steel D, Zech M, Zhao C, et al. Loss of function variants in HOPS complex genes VPS16 and VPS41 cause early onset dystonia associated with lysosomal abnormalities. Annals of neurology. 2020;88(5):867-877.
4. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. Mov Disord. 2014;29(9):1108-1116.
5. Kozon K, Łysikowska W, Olszewski J, et al. ADCY5-related dyskinesia - case series with literature review. Neurol Neurochir Pol. 2024;58(2):161-166.
6. Stephen CD, Dy-Hollins M, Gusmao CM, et al. Dystonias: Clinical Recognition and the Role of Additional Diagnostic Testing. Semin Neurol. 2023;43(1):17-34.
7. Balint B, Bhatia KP. Isolated and combined dystonia syndromes - an update on new genes and their phenotypes. Eur J Neurol. 2015;22(4):610-617.
8. Rizzi S, Spagnoli C, Frattini D, et al. Clinical Features in Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Systematic Review. Behav Neurol. 2022;2022:2210555.
9. Brashear A, Sweadner K, Cook J, et al. GeneReviews®. 1993.



SS - 13 PEDIATRİK MOGAD TANILI HASTALARDA KLİNİK SPEKTRUM VE PROGNOZ

Ezgi EREM¹, Meryem Hilal ALTAŞ³, Sevinç KESKİN KEÇECİOĞLU¹, Nadide Başak GÜLLEROĞLU², Ayşegül Neşe ÇITAK KURT¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Radyoloji Kliniği

³İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü

Amaç: Myelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGAD), çocukluk çağında farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen nadir bir demiyelinizan hastalıktır ve pediatrik olgularda prognostik belirteçler halen sınırlıdır. Bu çalışmada, pediatrik MOGAD olgularının klinik spektrumu ile hastalık seyrini etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, merkezimizde MOG antikor pozitifliği saptanan 18 pediatrik hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik prezentasyonları, radyolojik ve BOS bulguları, tedavi yaklaşımları ile takip verileri incelendi. İlk atak klinik fenotipleri güncel MOGAD tanı yaklaşımına uygun olarak sınıflandırıldı; hastalar monofazik ve relapsing seyir açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 18 hastanın 10' u kız, 8' i erkekti. İlk atakta 6 hasta transvers miyelit, 5 hasta optik nörit, 4 hasta akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM), 1 hasta beyin sapı tutulumu, 1 hasta kortikal ensefalit ve 1 hasta ADEM-transvers miyelit birlikteliği ile başvurdu. İlk atak yaşı optik nörit ile başvuran hastalarda ortalama 12.4 yıl, transvers miyelit ile başvuranlarda 8.8 yıl ve ADEM ile başvuranlarda 6.3 yıl olarak saptandı. On yaş altında ADEM daha sık izlenirken, 10 yaş üzerinde optik nörit ve transvers miyelit ön plandaydı. Nörogörüntüleme incelemelerinde kranial MRG'de en sık subkortikal ve kortikal/juxtakortikal yerleşimli lezyonlar, spinal MRG'de ise çoğunlukla uzun segment tutulum izlendi. Akut dönemde tüm hastalara yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulanırken, 6 hastada IVIG ve/veya plazmaferesis gereksinimi oldu. Takipte 13 hastada uzun dönem immünoterapi başlandı. Olguların 11' i monofazik, 7' si relapsing seyir gösterdi; transvers miyelit ile başvuran hastalarda relapsing seyir oranı daha yüksekti. Takipte 6 hastada MOG antikoruna negatifleşirken, ADEM ile başvuran hastalarda seronegatifleşme gözlenmedi.

Sonuç: Bulgularımız, pediatrik MOGAD'da başlangıç klinik fenotipinin yaş dağılımı, hastalık seyri ve MOG antikorunun serolojik gidişi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Başlangıç klinik özellikleri, hastalık seyrinin öngörülmesinde klinik açıdan yol gösterici olabilir. Bu bulguların daha geniş, çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: pediatrik MOGAD, akut dissemine ensefalomiyelit, optik nörit, transvers miyelit



SS - 14 PEDIATRİK DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARDA PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE VE YAŞAM KALİTESİ: PİLOT ÇALIŞMA

Rabia Bodur¹, Gülbahar Kurt Bayır², Feyza Nur Topçu Yenerçağ³, Gökçen Öz Tunçer², Tuğba Ayçiçek⁴, Koray Karabekiroğlu¹, Ayşe Aksoy²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Samsun

³Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Samsun

⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Samsun

Giriş: Çocukluk çağı merkezi sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları, immün aracılı inflamasyon ve nörodejenerasyon ile karakterize çoklu ve akut nörolojik tablolar ile başvururken eşlik eden bilişsel ve psikiyatrik komorbid tabloların eşlik edebileceği bilinmektedir.

Amaç: Demiyelinizan hastalık tanılı çocuk ve ergenlerde klinik hastalık özellikleri ile yaşam kalitesini etkileyen komorbid psikiyatrik tanılarının kontrol grupları ile karşılaştırılmasını içeren kesitsel bir çalışma amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 8–18 yaş arası, en az 6 ay takip edilen demiyelinizan hastalık tanılı 21 çocuk (multiple skleroz (MS): 14, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM): 7) ile 23 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılara Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi, Pediatrik Yaşam Kalitesi Envanteri (PedsQL)-Çocuk Formu; ebeveynler tarafından PedsQL-Ebeveyn Formu ve Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri, takip süresine denk gelen zamanlarda kesitsel olarak dolduruldu. ADEM ve MS gruplarında ilk atak yaşı, hastalık takip süresi, atak sayısı ve genişletilmiş özürölülük durum ölçeği (EDSS) skoru ile psikiyatrik tanılar ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiler analiz edildi.

Bulgular: MS grubunda en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk oranı (%64,3), kontrol grubuna göre (%17,4) daha yüksek bulundu ($p=0,01$). ADEM tanılı çocukların PedsQL-Ebeveyn Formu'nun, bedensel işlevsellik ($p=0,04$) ve toplam puanları ($p=0,009$) kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük izlendi. PedsQL-Çocuk Formu puanları incelendiğinde, ADEM grubu için hastalık takip süresi ile bedensel işlevsellik ($r=0,802$, $p=0,030$) ve ölçek toplam puanları ($r=0,795$, $p=0,033$) arasında; MS grubu için duygusal işlevsellik ($r=0,548$, $p=0,043$), okuldaki işlevsellik ($r=0,544$, $p=0,044$), psikososyal işlevsellik ($r=0,564$, $p=0,036$) ve ölçek toplam puanları ($r=0,565$, $p=0,035$) arasında pozitif korelasyon saptandı. MS grubu yönetici işlev becerilerinin kurulum ve değiştirme ($p=0,03$) alanında kontrol grubuna göre daha düşük performans sergiledi. ADEM grubunda ilk atak yaşı ve takip süresi ile yaşam kalitesi puanları arasında güçlü pozitif korelasyonlar saptandı. MS grubunda EDSS skoru sosyal işlevsellik ile negatif korelasyon gösterirken, takip süresi ile yaşam kalitesi arasında pozitif ilişkiler bulundu.

Sonuç: Çocuklarda demiyelinizan hastalıkların uzun dönem takiplerinde eşlik eden psikiyatrik durumların erken tanınmasının yaşam kalitesinde olumlu etki yaratacağı bilinmektedir. Çalışmamız, küçük bir grup olmasına rağmen çocukluk çağı demiyelinizan hastalıkların izleminde nörolojik pronozun yanı sıra bilişsel, psikiyatrik ve yaşam kalitesi değerlendirmelerinin de bütüncül olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Demiyelinizan, Psikiyatrik işlevsellik, Yaşam kalitesi



SS - 15 Teriflunomid Tedavisi Altındaki Pediatrik Başlangıçlı Multipl Sklerozda Sessiz Beyin Atrofisi: Longitudinal Volümetrik Analiz

Zeynep Öztürk¹, Merve Yazol³, Huriye Çetin¹, Esra Serdaroğlu¹, Ebru Arhan¹, Tuğba Hırfanoğlu¹, Öznur Leman Boyunağa³, Kıvılcım Gücüyener², Ercan Demir¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bilim Dalı

Amaç: Pediatrik başlangıçlı multipl sklerozda (POMS) hastalık erken yaşta başlamasına rağmen klinik seyir çoğu zaman hafif izlenebilir. Bununla birlikte, klinik olarak sessiz seyreden nörodejeneratif süreçlerin standart klinik ölçütlerle yeterince saptanamadığı bilinmektedir. Beyin volümetrik manyetik rezonans görüntüleme, inflamatuvar aktivitenin ötesinde nörodejenerasyonu değerlendirmede önemli bir araçtır. Bu çalışmada, teriflunomid tedavisi alan POMS hastalarında uzun dönem beyin volümetrik değişikliklerin değerlendirilmesi ve bu değişikliklerin klinik parametrelerle ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Tedavi almamış POMS tanılı hastaların başlangıç ve iki yıllık takipte çekilmiş standart 1.5T beyin MRG'leri retrospektif olarak analiz edildi. Beyin volümleri tam otomatik volBrain yazılımı kullanılarak hesaplandı. Klinik veriler yıllık atak oranı (ARR), Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) skorları ve teriflunomid tedavisini içermekteydi.

Bulgular: Çalışmaya 16 hasta (medyan yaş: 15 yıl; %62,5 kız) dahil edildi. Tüm hastalar teriflunomidi birinci basamak hastalık modifiye edici tedavi olarak aldı. Takip süresince ortalama ARR anlamlı olarak 2,1'den 0,53'e gerilerken, medyan EDSS skoru stabil kaldı (0). Buna karşın total beyin hacminde ($p=0,02$) ve talamus ($p=0,02$), gri cevher ($p=0,01$), amigdala ($p=0,02$) ve limbik korteks ($p=0,004$) gibi alt yapılarda anlamlı volüm kaybı saptandı. Volümetrik atrofi ile klinik parametreler arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Sonuç: POMS hastalarında teriflunomid ile klinik hastalık aktivitesi etkin şekilde baskılanmasına rağmen beyin hacim kaybının devam ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, pediatrik hastalarda nörodejenerasyonun fokal inflamasyondan bağımsız ilerleyebileceğini düşündürmekte ve volümetrik MRG izleminin klinik değerlendirmeye eklenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik başlangıçlı multipl skleroz, Teriflunomid, Beyin atrofisi



SS - 16 Çocukluk Çağı Entelektüel Yetersizliğinde Genetik Testlerin Tanı Verimliliği ve Sürdürülebilirlik Değerlendirmesi: On Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Amaç

Çocuk nöroloji pratiğinde entelektüel yetersizlik (EY), epilepsi ve dismorfik özellikler sık karşılaşılan fenotipik bulgular olup farklı genetik ve edinsel hastalık gruplarında izlenmektedir. Nadir nörojenetik hastalıklarda tanı süreci çoğu zaman uzun, maliyetli ve çok aşamalıdır. Bu çalışmada, EY tanılı hastalarda uygulanan genetik testlerin tanı verimliliğini değerlendirmek ve klinik pratikte en etkin ve maliyet-etkin genetik test yaklaşımını belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem

2016–2026 yılları arasında tek merkezde takipli bölüm dosyaları olan 6300 hasta retrospektif olarak tarandı. EY tanısı bulunan ve en az bir genetik test uygulanmış 319 hasta çalışmaya dahil edildi. Kromozom analizi, fluorescence in situ hybridization (FISH), mikroyarray (array-CGH), MLPA, tek gen dizi analizi, klinik ekzom sekanslama (CES), tüm ekzom sekanslama (WES), tüm genom sekanslama (WGS) ve mitokondriyal DNA dizilemesi (mtDNA) uygulanan testlerdi. Genetik test sonuçları ACMG/AMP kriterlerine göre değerlendirildi; patojenik ve olası patojenik varyant saptanan hastalar genetik tanılı kabul edildi. Hasta demografik ve klinik özellikleri kaydedildi.

Bulgular

EY tanılı hastaların %78,1'inde (n=219) herhangi bir genetik test ile moleküler tanı elde edildi. En sık uygulanan testler CES (%36,4), WES (%35,4) ve kromozom analizi (%30,7) idi. Kohortun %35,4'ünde (n=113) WES uygulanmış olup, WES yapılan hastaların %82,3'ünde (n=93) patojenik/olası patojenik varyant saptandı. Tek değişkenli otizm varlığı tanı oranını artırdı (p=0,017); çok değişkenli analizlerde bağımsız klinik prediktör saptanmadı. WES ile tanı alan hastalarda tanıya ulaşmadan önce ortalama 1,23 ek genetik test uygulanmış; en sık CES (%26,9; n=25), kromozom analizi (%25,8; n=24) ve array-CGH (%19,4; n=18) kullanılmıştır.

Sonuç

WES, EY tanılı hastalarda yüksek tanı verimliliği sağlamaktadır. Uygun hastalarda erken WES kullanımı, tanı sürecini hızlandıran ve maliyet-etkin bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca gereksiz testlerin azaltılması; kaynak kullanımını, hasta başvurularını ve tanısal süreçlerin çevresel etkisini azaltarak sağlık hizmetlerinde sürdürülebilirliği ve eşit erişimi destekleyen bir yaklaşım sunmaktadır.



SS - 17 Pediatrik Sistemik Lupus Eritematozus'ta Nöropsikiyatrik Tutulumun Öngörülmesinde Serum Ferritinin Rolü

Nihal YILDIZ¹, Sevim ŞAHİN²

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, pediatrik sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında serum ferritin düzeylerinin nöropsikiyatrik tutulum ile ilişkisini ve nöropsikiyatrik SLE'nin öngörülmesindeki potansiyel rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışmaya pediatrik SLE tanısı ile izlenen toplam 482 hasta dahil edildi. Hastalar, nöropsikiyatrik tutulum varlığına göre nörolupus (n=91) ve nörolupus olmayan SLE (n=391) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivitesi SLEDAI-2K skoru kullanılarak değerlendirildi.

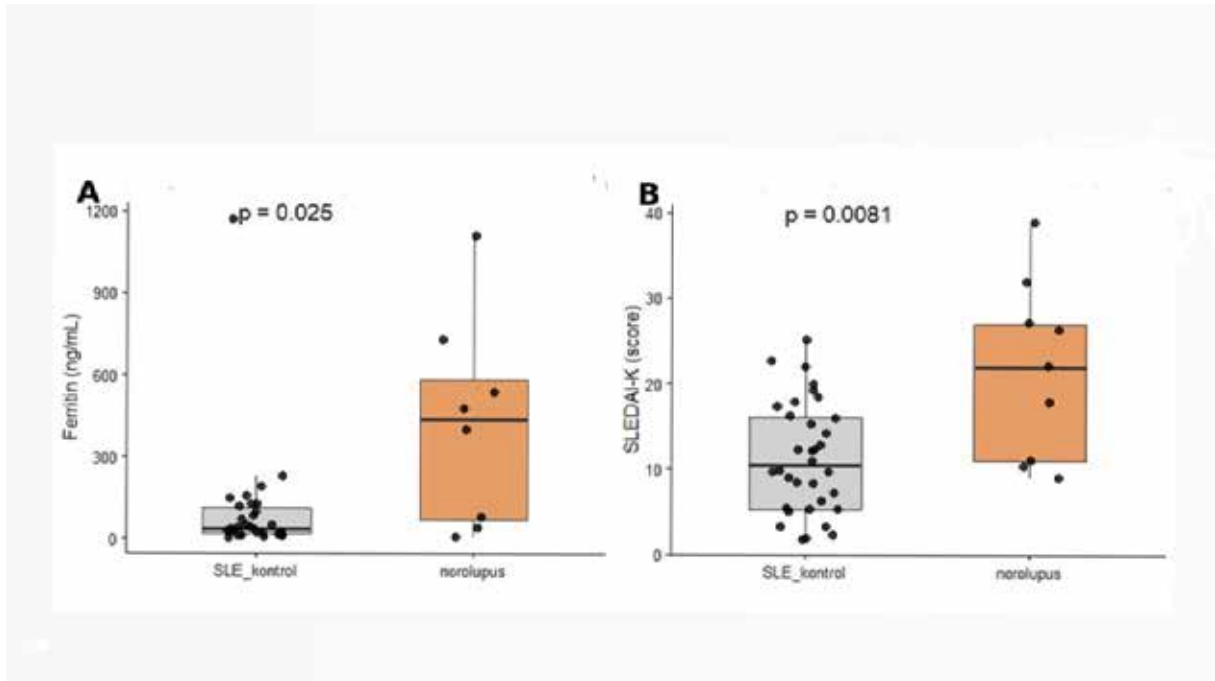
Bulgular: Nörolupus grubunda serum ferritin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Figür-1a). Hastalık aktivitesi, nörolupus grubunda SLEDAI-2K skorları ile değerlendirildiğinde anlamlı derecede yükseldi (Figür-1b). Sedimentasyon hızı nörolupus grubunda anlamlı olarak artmışken (p=0,011), C-reaktif protein düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Nörolupus grubunda ferritin düzeyleri ile SLEDAI-2K skorları arasında orta derecede pozitif korelasyon eğilimi gözlenirken (r=0,67;p=0,083), lökosit sayısı ile serum ferritin düzeyleri arasında güçlü negatif korelasyon eğilimi gözlenirken (r=-0,71;p=0,058), lökosit sayısı ile nötrofil/lenfosit oranı (NLR) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0,70;p=0,043).

ROC analizinde serum ferritinin nöropsikiyatrik tutulumu ayırt etmede iyi tanısal performans gösterdiği belirlendi. Buna karşılık, serum IgG düzeyleri nörolupus grubunda daha düşük bulunmuş, ayırt edici olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Pediatrik SLE hastalarında artmış serum ferritin düzeyleri, nöropsikiyatrik tutulum ve artmış hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Serum ferritin, pediatrik nörolupusun öngörülmesinde kolay ulaşılabilir ve pratik bir biyobelirteç olarak klinik değerlendirmeye katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Pediatrik sistemik lupus eritematozus, Nöropsikiyatrik lupus, Serum ferritin, Hastalık aktivitesi, SLEDAI-2K



Şekil 1. Nöropsikiyatrik SLE'de Serum Ferritin ve Hastalık Aktivitesi

Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus (nörolupus) hastaları ile nörolupus olmayan SLE (kontrol) grubunda serum ferritin düzeyleri ve hastalık aktivitesinin karşılaştırılması. (A) Nörolupus grubunda serum ferritin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p = 0,025). (B) Hastalık aktivitesi SLEDAI-2K skorları ile değerlendirildiğinde, nörolupus grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek skorlar izlenmiştir (p = 0,0081).



SS - 18 Pediatrik nörolojide terapötik plazma değişimi: Tek merkez deneyimi

Nilay Aktar Ulukapı¹, Bahadır Konuşkan¹, İsmail Solmaz¹, Emrah Gün², Zeynelabidin Öztürk², Kıvanç Terzi², Burak Balaban², Şükriye Yılmaz³, Berna Uçan³, Nilgün Eroğlu⁴, Deniz Yüksel¹

¹Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği;

²Çocuk Yoğun Bakım;

³Çocuk Radyoloji;

⁴Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği

Amaç: Terapötik plazma değişimi (TPD), immün aracılı nörolojik hastalıklarda patojenik antikorlar, immün kompleksler ve sitokinlerin dolaşımından uzaklaştırılmasını hedefleyen bir destekleyici tedavi yöntemidir. Pediatrik yaş grubunda endikasyon çeşitliliği, uygulama zamanlaması ve klinik sonuçlara ilişkin gerçek yaşam verileri sınırlıdır. Kliniğimizde TPD uygulanan pediatrik nöroloji olgularında endikasyon tanıları, TPD öncesi tedaviler, ilk semptomdan TPD'ye kadar geçen süre, seans özellikleri, komplikasyonlar ve taburculukta klinik yanıt oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Tek merkezli, retrospektif gözlemsel çalışmaya 1 Ekim 2022–1 Nisan 2025 tarihleri arasında Ankara Etik Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği'nde nörolojik bir endikasyonla en az bir seans TPD uygulanan 0–18 yaş arası hastalar dahil edildi. Tanılar iki katmanlı sınıflandırıldı; bulgu temelli olanlar (izole optik nörit, transvers miyelit) ve etiyolojik olanlar (MS, MOGAD, GBS/MFS, otoimmün ensefalit, NORSE/FIRES, ADEM, enfeksiyöz ensefalit, CIDP) ayrıştırıldı. Birincil sonuç taburculukta Modifiye Rankin Skoru (mRS) veya GBS dizabilite skorunda ≥ 1 puan azalma olarak tanımlandı.

Bulgular: Toplam 52 hasta değerlendirildi; ortalama yaş 11,5 yıl (IQR 7,8–14,0; aralık 1–17) olup hastaların %51,9'u erkekti. Etiyolojik tanı dağılımında multipl skleroz (MS, n=12; %23,1), GBS ve Miller Fisher varyantlarını birleştiren GBS/MFS grubu (n=9; %17,3; 6 klasik GBS ve 3 MFS), MOGAD (n=7; %13,5) ve otoimmün ensefalit (n=7; %13,5; anti-NMDA-R=4, limbik/anti-Hu/RANBP2=3) öne çıkarken bulgu temelli olarak izole transvers miyelit ve izole optik nörit her biri 4 olguda (%7,7), NORSE/FIRES 3 olguda (%5,8), enfeksiyöz ensefalit 2 olguda (%3,8) ve ADEM, CIDP, ANEC ile tanısı netleşemeyen birer olgu saptandı. İlk semptomdan ilk TPD seansına kadar geçen süre ortalama 10 gün (IQR 6–17; aralık 1–180) olup hastaların %71,2'sine pulse metilprednizolon ve yine %71,2'sine IVIG, TPD öncesinde uygulanmış, TPD olguların %57,7'sinde ikinci, %28,8'inde üçüncü ve %7,7'sinde ilk basamak tedavi olarak tercih edilmişti. Ortanca seans sayısı 5,5 (IQR 5–7; aralık 2–10) ve ortalama tedavi süresi 7 gün (IQR 5–8,8; aralık 2–23) iken replasman sıvısı 18 hastada albümin (%34,6), 9 hastada taze donmuş plazma (%17,3) ve 19 hastada karışık (%36,5) olarak kullanılmıştı. Yoğun bakım döneminde 16/50 hastada (%32,0) entübasyon ihtiyacı gelişmiştir. TPD sonrasında hemoglobin 12,6'dan 10,4 g/dL'ye ($p<0,001$), trombosit 310'dan 231 $\times 103/\text{mm}^3$ 'e ($p<0,001$) ve fibrinojen 285'ten 199 mg/dL'ye ($p<0,001$) anlamlı şekilde azalırken lökosit sayısında hafif bir artış gözlenmiştir (10,5'ten 13,5 $\times 103/\text{mm}^3$ 'e; $p=0,026$). En az bir komplikasyon 20 hastada (%38,5; %95 GA 26,5–52,0) kayıt altına alınmış olup en sık kateter ilişkili olaylar (n=7; %13,5), alerjik reaksiyon (n=6; %11,5) ve hipotansiyon (n=6; %11,5) bildirilmiş, TPD'ye bağlı ölüm ise 1 hastada transfüzyon ilişkili TRALI şeklinde gözlenmiştir. Ortanca takip süresi 7,2 ay (IQR 4,0–21,8; n=50) iken taburculukta klinik iyileşme 33 hastada (%63,5; %95 GA 49,8–75,4) saptanmış, 18 hastada (%34,6) değişiklik olmamış ve 1 hastada (%1,9; tanısı netleşemeyen olgu, takipte exitus) kötüleşme izlenmiştir.

Sonuç: Pediatrik nörolojide TPD, geniş bir immün aracılı endikasyon yelpazesinde uygulanabilen etkili bir adjuvan tedavidir. Merkezimizin üç yıllık deneyiminde taburculukta %63,5 genel klinik iyileşme oranı sağlanırken, özellikle GBS/MFS, MOGAD ve transvers miyelit olgularında yüksek yanıt oranları izlenmiş, primer enfeksiyöz ve antikor-dirençli tablolarda ise TPD'nin faydası sınırlı bulunmuştur. Tanıya özgü etkinlik farklılıklarını netleştirmek için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazma değişimi, nöroimmünoloji, pediatrik nöroloji, kurtarma tedavisi, otoimmün ensefalit, MOGAD, Guillain-Barré sendromu.



SS - 19 İnterferon Tedavisi Alan Pediatrik Başlangıçlı Multipl Skleroz Hastalarında Tedavi Deneyimi ve Cinsiyetin Prognosa Etkisi: 15 Yıllık Tek Merkez Verileri

Seda Sönmez Kurukaya¹, Zeynep Ece Kaya Güleç², Yasemin Sancak¹, Esmâ Şengenç¹, Melih Tütüncü², Sabahattin Saip², Uğur Uygunoğlu², Aksel Siva², Cengiz Yalçınkaya², Sema Saltık¹

¹İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Çocuk Nöroloji B.D.

²İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Nöroloji A.B.D

Amaç: Tüm MS olgularının yaklaşık %3–10'unu oluşturan pediatrik başlangıçlı multipl skleroz (POMS)^{1,2}, erişkin başlangıçlı MS'e kıyasla daha yüksek relaps hızı ve erken yaşta engellilik birikimi ile karakterizedir^{3,4}. Prepubertal dönemde cinsiyet oranı eşitken, postpubertal dönemde belirgin kız baskınlığı ortaya çıkmaktadır^{5,6}. Erişkin MS'de erkek cinsiyetin daha hızlı engellilik progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, cinsiyetin tedavi yanıtı üzerine etkisi tartışılmaktadır^{7,8}. İnterferon beta (IFNβ) preparatları, POMS tedavisinde uzun süre birinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır^{9,10}. Ancak farklı IFNβ formlarının pediatrik popülasyondaki karşılaştırmalı etkinliğine ilişkin veriler sınırlıdır^{11,12}. Erişkin MS'de yapılan gerçek yaşam çalışmalarının meta-analizi, üç IFNβ preparatının benzer etkinlik gösterdiğini bildirmiştir¹³; bununla birlikte INCOMIN¹⁴ ve EVIDENCE¹⁵ gibi baş başa karşılaştırmalı çalışmalar farklı sonuçlar rapor etmiştir. Bu çalışma, tek merkezde IFNβ-1a ve IFNβ-1b ile tedavi edilen POMS hastalarının cinsiyet dağılımı dahil klinik özelliklerini karşılaştırmayı ve relaps hızını etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada, 12- 18 yaş arası MS tanısı konulmuş ve birinci basamak tedavi olarak IFNβ başlanmış 88 hasta (51 kız [%58], 37 erkek [%42]) değerlendirildi. Tanı aldıkları tarihe göre tanıları McDonald 2010/2017/2024 kriterlerine göre doğrulandı. Hastalar tedavi tiplerine göre gruplandırıldı: IFNβ-1a grubu; IFNβ-1a İM (n=33), IFNβ-1a SC (n=22) ve pegIFNβ-1a SC (n=2); IFNβ-1b grubu; IFNβ-1b SC (n=33) (6 hasta tedavi sürecinde birden fazla IFNβ formülasyonu almıştır). Demografik, klinik, radyolojik ve tedavi verileri hasta dosyalarından ve hastanede verilerinden yararlanarak toplandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Pearson ki-kare ve Fisher kesin testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Yıllık relaps hızları (ARR) negatif binomial regresyon ile hesaplandı; aşırı dağılımı kontrol etmek amacıyla her hastanın toplam relaps sayısı sonuç değişkeni, takip süresinin doğal logaritması offset terimi olarak modele dahil edildi. Tanı yaşı, tedavi başlangıcındaki EDSS skoru ve serebellar semptom varlığı kovaryat olarak eklendi. Düzeltilmiş ARR değerleri emmeans paketi ile elde edildi ve insidans hız oranları (IRR) %95 güven aralıkları ile raporlandı. İki grup karşılaştırmasında her iki ilaç grubunu eş zamanlı alan 4 hasta analiz dışı bırakıldı. Üç formülasyon karşılaştırmasında pegIFNβ-1a SC alan 2 hasta ek olarak dışlanarak çoklu karşılaştırmalar Tukey yöntemi ile düzeltildi. Cinsiyet analizlerine 88 hastanın tamamı dahil edildi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 88 hastanın %58'i kız (n=51), %42'si erkek (n=37) olup, kız/erkek oranı 1.38:1 idi. Bu oran, literatürde bildirilen 1.95:1 oranından belirgin olarak düşüktü⁵. Ortalama tanı yaşı 15.36±1.60 yıl, medyan EDSS 0.00 (0.00–5.00) idi. Başlangıç semptomları arasında en sık beyin sapı bulguları (%39), duyuşal semptomlar (%34), görsel semptomlar (%33) ve motor semptomlar (%32) saptandı. Oligoklonal bant (OKB) pozitifliği, LP yapılan 75 hastadan 60'ında (%80) saptandı. Tüm hastalarda periventriküler lezyon mevcuttu; kortikal/jukstakortikal (%76), posterior fossa (%69) ve spinal lezyon (%69) saptandı. Başlangıç hastalık modifiye edici tedavi dağılımı; IFNβ-1b SC 37 hasta (%42), IFNβ-1a İM 33 hasta (%38), IFNβ-1a SC 22 hasta (%25) ve pegIFNβ-1a SC 2 hasta (%2.3) şeklindeydi (4 hasta IFNβ-1a İM + IFNβ-1b SC, 1 hasta IFNβ-1b SC + pegIFNβ-1a SC, 1 hasta IFNβ-1a SC + pegIFNβ-1a SC olmak üzere 6 hasta tedavi sürecinde birden fazla IFNβ formülasyonu almıştır).

IFNβ-1a (n=51) ve IFNβ-1b (n=33) grupları karşılaştırıldığında; IFNβ-1b grubunda başlangıç EDSS anlamlı olarak daha yüksek (medyan 1.00 vs 0.00; p=0.006), OKB pozitifliği daha fazla (p=0.007), serebellar semptom sıklığı daha yüksek (%27 vs %9.8; p=0.036) ve kortikal/jukstakortikal lezyon oranı daha düşük (%48 vs %96; p<0.001) saptandı (Tablo 1). Tedavi sonuçları açısından IFNβ-1b grubunda medyan takip süresi anlamlı olarak daha kısa (1.41 vs 3.21 hasta-yıl; p<0.001), hasta relaps hızı daha yüksek (0.50 vs 0.13; p=0.019) ve tedavi değişimi sırasındaki EDSS daha yüksek (1.50 vs 1.00; p=0.019) bulundu. IFNβ-1b grubunda radyolojik + klinik relaps nedeniyle tedavi değişikliği oranı %48 iken, IFNβ-1a grubunda %27 idi (p<0.001). Negatif binomial regresyon ile düzeltilmiş ARR, IFNβ-1a grubunda 0.44 (%95 GA: 0.28–0.69), IFNβ-1b grubunda 0.81 (%95 GA: 0.50–1.31) olarak hesaplandı. IRR 1.85 (%95 GA: 1.01–3.38; p<0.05) olup IFNβ-1b grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek relaps hızı saptandı.

IFN alt grupları değerlendirildiğinde (IFNβ-1a İM n=29, IFNβ-1a SC n=22, IFNβ-1b SC n=33), en kısa takip süresi (medyan 1.4 hasta-yıl; p=0.001), en yüksek relaps hızı (0.50; p=0.040) ve en yüksek radyolojik + klinik relaps nedeniyle tedavi değişikliği oranı (%48; p=0.002) IFNβ-1b SC grubunda görüldü. Ancak düzeltilmiş ARR'ler arasında (IFNβ-1a İM: 0.41, IFNβ-1a SC: 0.46, IFNβ-1b SC: 0.80) Tukey düzeltmesi sonrasında hiçbir ikili karşılaştırmada istatistiksel anlamlılığa ulaşılamadı (IFNβ-1a İM vs IFNβ-1b SC: p=0.127; IFNβ-1a SC vs IFNβ-1b SC: p=0.300; IFNβ-1a İM vs IFNβ-1a SC: p=0.951).

Cinsiyet analizinde erkek hastalarda başlangıç EDSS anlamlı olarak daha yüksek (medyan 1.00 vs 0.00; p=0.023), kortikal/jukstakortikal lezyon oranı daha yüksek (%89 vs %67; p=0.014) iken, spinal lezyon oranı kızlarda daha yüksek (%78 vs %57; p=0.030) saptandı. Düzeltilmiş ARR, kızlarda 0.65 (%95 GA: 0.42–1.00), erkeklerde 0.52 (%95 GA: 0.32–0.85) olarak hesaplandı. Cinsiyetler arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (IRR=1.26; %95 GA: 0.70–2.26; p=0.437). Erişkin MS'de erkek cinsiyetin daha hızlı engellilik progresyonu ile ilişkilendirildiği bilinmektedir^{7,8}; ancak bu çalışmada cinsiyetin relaps hızını anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür. Bu durum, örneklem büyüklüğünün sınırlılığı veya pediatrik MS'de cinsiyet etkisinin erişkinlerden farklı olabileceği ile açıklanabilir^{6,17}.

Univaryant negatif binomial regresyon analizinde; düşük tanı yaşı (IRR=0.83, %95 GA: 0.68–0.99, p=0.037), serebellar semptom varlığı (IRR=2.56, %95 GA: 1.20–5.55, p=0.013) ve IFNβ-1b SC tedavisi (IFNβ-1a İM'e göre IRR=2.02, %95 GA: 0.99–4.12, p=0.043) relaps hızını anlamlı düzeyde etkileyen faktörler olarak belirlendi (Tablo 2). Erken tanı yaşının daha yüksek relaps hızı ile ilişkili olması, önceki çalışmalarla tutarlıdır^{2,4,16}. CONNECT çalışması, pediatrik MS'de IFNβ-1a İM'e kıyasla dimetil fumaratın üstünlüğünü göstermemiş olup¹⁸, IFNβ'nin POMS'de halen geçerli bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir^{9,11}.



Tablo 1. IFNβ-1a ve IFNβ-1b Grupları Arası Seçilmiş Başlangıç ve Tedavi Özellikleri

	IFNβ-1a (n=51)	IFNβ-1b (n=33)	p
Cinsiyet (K/E)	26/25	22/11	0.156
Tanı yaşı, medyan	15.95	15.88	0.522
EDSS, medyan	0.00	1.00	0.006
OKB pozitifliği, n (%)	30 (59)	27 (82)	0.007
Serebellar semptom, n (%)	5 (9.8)	9 (27)	0.036
Kortikal/jukstakortikal lezyon	49 (96)	16 (48)	<0.001
Takip süresi (hasta-yıl)	3.21	1.41	<0.001
Relaps hızı, medyan	0.13	0.50	0.019
Düzeltilmiş ARR (%95 GA)	0.44 (0.28–0.69)	0.81 (0.50–1.31)	<0.05
Tedavi değişim EDSS	1.00	1.50	0.019

Anamlı p değerleri kalın olarak gösterilmiştir. K: kız, E: erkek, OKB: oligoklonal bant, EDSS: Expanded Disability Status Scale, ARR: yıllıklandırılmış relaps hızı, GA: güven aralığı

Tablo 2. Relaps Hızını Etkileyen Faktörlerin Univaryant Analizi (Seçilmiş Değişkenler)

Değişken	IRR (%95 GA)	p
Cinsiyet (Erkek)	0.74 (0.39–1.40)	0.329
Tanı yaşı	0.83 (0.68–0.99)	0.037
Serebellar semptom	2.56 (1.20–5.55)	0.013
IFNβ-1b SC (ref: IFNβ-1a İM)	2.02 (0.99–4.12)	0.043
EDSS	1.07 (0.75–1.51)	0.679
OKB pozitif (ref: negatif)	0.69 (0.29–1.61)	0.362

IRR: İnsidans Hız Oranı, GA: Güven Aralığı. Anamlı p değerleri kalın olarak gösterilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, POMS hastalarında IFNβ preparatları arasında klinik sonuçlar açısından önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. IFNβ-1b SC alan hastalarda düzeltilmiş relaps hızının daha yüksek (IRR=1.85) ve tedavi değişikliğinin daha sık olduğu saptanmıştır; ancak bu grup başlangıçta daha yüksek hastalık yüküne sahipti¹⁶. IFNβ-1a İM, IFNβ-1a SC ve IFNβ-1b SC arasındaki üçlü karşılaştırmada ise Tukey düzeltmesi sonrasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kohortumuzda kız/erkek oranının (1.38:1) literatürün altında kalması, çalışma popülasyonumuzun farklı demografik yapısını yansıtabilir⁶. Cinsiyetin relaps hızını anlamlı olarak etkilemediği görüldü de, daha geniş kohortlarda araştırılmalıdır. Erken tanı yaşı ve serebellar semptomlar relaps riskini artıran bağımsız faktörler olarak belirlenerek, POMS'de kişisel tedavi stratejilerinin önemini vurgulamaktadır. Cinsiyet etkisinin ve IFNβ preparatları arası farkların daha net ortaya konabilmesi için, çok merkezli ve daha yüksek hasta sayısına sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Pediyatrik multipl skleroz, interferon beta, cinsiyet, relaps hızı*

KAYNAKÇA

1. Yan, K., Balijepalli, C., Druyts, E., Nathoo, S., & Torisu, H. (2020). Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 44, 102260. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102260>
2. Renoux, C., Vukusic, S., Mikaeloff, Y., Edan, G., Clanet, M., Dubois, B., ... & Confavreux, C. (2007). Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *New England Journal of Medicine*, 356(25), 2603–2613. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067597>
3. Lechner, C., Schoedl, C., Breu, M., Peternell, A., & Baumann, M. (2025). Pediatric-onset multiple sclerosis in Tyrol, Austria: Epidemiology, clinical profile and treatment patterns from a single center (2015–2024). *Children*, 12, 1677. <https://doi.org/10.3390/children12121677>
4. Simone, I. L., Carrara, D., Tortorella, C., Liguori, M., Lepore, V., Pellegrini, F., ... & Livrea, P. (2002). Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology*, 59(12), 1922–1928. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000036907.37650.8E>
5. Belman, A. L., Krupp, L. B., Olsen, C. S., Rose, J. W., Aaen, G., Benson, L., ... & Casper, T. C. (2016). Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics*, 138(1), e20160120. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0120>
6. Chitnis, T. (2013). Role of puberty in multiple sclerosis risk and course. *Clinical Immunology*, 149(2), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.04.004>
7. Magyari, M., & Koch-Henriksen, N. (2022). Quantitative effect of sex on disease activity and disability accumulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93(7), 716–722. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-328994>
8. Brasanac, J., et al. (2025). A review of sex differences in neurodegeneration and psychological comorbidities in multiple sclerosis and related disorders. *Neurodegenerative Diseases*, 25, 21–35.
9. Chitnis, T., Tenenbaum, S., Banwell, B., Krupp, L., Pohl, D., Rostasy, K., ... & Ghezzi, A. (2012). Consensus statement: Evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(1), 116–127. <https://doi.org/10.1177/1352458511430704>
10. Ghezzi, A., Amato, M. P., Annovazzi, P., Capobianco, M., Gallo, P., La Mantia, L., ... & Comi, G. (2009). Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience. *Neurological Sciences*, 30(3), 193–199. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0083-1>



11. Krysko, K. M., Graves, J. S., Rensel, M., Weinstock-Guttman, B., Rutatangwa, A., Aaen, G., ... & Casper, T. C. (2020). Real-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 88(1), 42–55. <https://doi.org/10.1002/ana.25737>
12. Wright, M. A., Barney, B. J., Peterson, S., Waltz, M., Rose, J., Rensel, M., ... & Casper, T. C. (2025). Evaluating efficacy outcomes in pediatric multiple sclerosis patients while using Avonex or Plegridy via USNPMSC Registry. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*.
13. Einarson, T. R., Bereza, B. G., & Machado, M. (2017). Comparative effectiveness of interferons in relapsing–remitting multiple sclerosis: A meta-analysis of real-world studies. *Current Medical Research and Opinion*, 33(3), 579–593. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1276895>
14. Durelli, L., Verdun, E., Barbero, P., Bergui, M., Versino, E., Ghezzi, A., ... & Zaffaroni, M. (2002). Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: Results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *The Lancet*, 359(9316), 1453–1460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08430-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08430-1)
15. Panitch, H., Goodin, D. S., Francis, G., Chang, P., Coyle, P. K., O'Connor, P., ... & Weinshenker, B. (2002). Randomized, comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE trial. *Neurology*, 59(10), 1496–1506. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000034080.43681.DA>
16. de Chalus, A., Carra-Dalliere, C., Menjot de Champfleury, N., Bauchet, L., Homeyer, P., Labauge, P., & Gille, M. (2026). Prognostic factors and predictive model for severe multiple sclerosis at first onset in a pediatric French cohort. *European Journal of Paediatric Neurology*, 60, 71–77.
17. Margoni, M., Rinaldi, F., Perini, P., & Gallo, P. (2021). Therapy of pediatric-onset multiple sclerosis: State of the art, challenges, and opportunities. *Frontiers in Neurology*, 12, 676095.
18. Chitnis, T., Ghezzi, A., Baier, M., Pohl, D., Pelletier, J., Waubant, E., ... & CONNECT investigators. (2022). Effect of dimethyl fumarate vs interferon β -1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: The CONNECT randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 5(9), e2230439. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30439>



SS - 20

GİRİŞ

Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikor ilişkili Hastalık (MOGAD), merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları içerisinde son yıllarda ayrı bir klinik ve patofizyolojik antite olarak tanımlanmıştır¹. Klinik, radyolojik ve immünolojik özellikleri bakımından Multipl Skleroz (MS) ve nöromiyelitis optika spektrum bozukluklarından (NMOSD) belirgin farklılıklar göstermektedir¹.

MOGAD geniş bir klinik spektrum ile prezente olabilir; optik nörit, transvers miyelit, beyin sapı sendromları ve ensefalit benzeri tablolar hastalığın en sık görülen klinik fenotipleri arasındadır^{2,3}. Bununla birlikte, hastalığın klinik sunumu ve radyolojik özellikleri yaşa bağlı olarak belirgin değişkenlik göstermektedir. Pediatrik hastalarda sıklıkla akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) benzeri yaygın beyin parankim tutulumu ön planda iken, erişkin hastalarda optik nörit ve spinal tutulum daha baskın olarak izlenmektedir^{2,3}.

Son yıllarda yapılan kohort çalışmaları, MOGAD'ın yalnızca klinik fenotip açısından değil, aynı zamanda hastalık seyri, nüks paterni ve fonksiyonel sonuçlar açısından da yaşa özgü farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymuştur²⁻⁴. Özellikle pediatrik hastalarda daha iyi fonksiyonel iyileşme ve daha düşük kalıcı engellilik oranları bildirilirken, erişkin hastalarda daha yüksek engellilik birikimi dikkat çekmektedir^{3,4}. Bu durum, hastalığın immüno patogenezi ve remiyelinizasyon kapasitesinin yaşa bağlı farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir.

Bu nedenle, MOGAD'ın yaş gruplarına göre klinik, radyolojik ve prognostik özelliklerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, hastalık yönetimi ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

BULGULAR

İlk Atak Fenotipi: Çocuklarda ilk atak en sık ADEM (%44) ve kranyal tutulum (%52) şeklinde izlenirken, erişkinlerde optik nörit (%62.9) baskın saptanmıştır. Unilateral ON erişkinlerde %40 iken çocuklarda sadece %12'dir.

Klinik Şiddet ve İyileşme: İlk atak sırasındaki EDSS skorları erişkinlerde (medyan 3.0), pediatrik gruba (medyan 1.0) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası tam düzelme oranı çocuklarda belirgin şekilde daha yüksektir; erişkinlerde kalıcı sekel oranı %74.3 iken, çocuklarda bu oran sadece %4'tür.

Radyolojik (MRG) Özellikler: Çocuklarda ADEM-tipi lezyonlar (%64), tüysü (fluffy) infratentoryal tutulum (%48) ve kortikal/meningeal kontrastlanma (%44) erişkinlere göre anlamlı düzeyde daha sık saptanmıştır.

BOS Bulguları: Çocuklarda BOS protein yüksekliği (>45 mg/dL) oranı (%44), erişkinlere (%15) göre anlamlı düzeyde daha fazladır.

Tedavi: İlk atak sonrası pediatrik hastaların tamamı (%100) hastalık modifiye edici tedavi (DMT) alırken (en sık %80 oral steroid), erişkinlerde DMT kullanım oranı %65.7'dir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, MOG antikor ilişkili hastalığın (MOGAD) pediatrik ve erişkin hastalarda belirgin klinik, radyolojik ve prognostik farklılıklar gösterdiği ortaya konmuştur. Bulgularımız, MOGAD'ın yaşa bağlı olarak farklı fenotipler sergileyen heterojen bir hastalık spektrumu olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda pediatrik hastalarda ilk atak sıklıkla ADEM ve kranyal tutulum şeklinde izlenirken, erişkin hastalarda optik nöritin baskın fenotip olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde bildirilen geniş kohort çalışmalarıyla uyumludur. Cobo-Calvo ve arkadaşları da pediatrik hastalarda ADEM benzeri sunumların daha sık olduğunu, erişkin hastalarda ise optik nöritin ön planda olduğunu göstermiştir². Benzer şekilde Xu ve arkadaşlarının çalışmasında da yaşa bağlı klinik fenotip farklılıkları vurgulanmıştır³.

Radyolojik bulgular açısından, pediatrik grupta ADEM-tipi lezyonlar, fluffy infratentoryal tutulum ve kortikal/meningeal kontrastlanmanın erişkinlere göre anlamlı derecede daha sık görülmesi, çocukluk çağında daha yaygın ve diffüz inflamatuvar beyin tutulumu olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, MOGAD'ın klinik ve radyolojik heterojenitesini vurgulayan çalışmalarla uyumludur⁴.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, relaps oranlarının pediatrik ve erişkin gruplar arasında benzer olmasına rağmen, erişkin hastalarda belirgin derecede daha yüksek kalıcı engellilik (sekel) gelişmesidir. Bu durum, hastalık aktivitesi ile engellilik birikimi arasındaki ilişkinin yaşa göre farklılaşabileceğini göstermektedir. Pediatrik hastalarda daha iyi fonksiyonel iyileşme, çocukluk çağında daha yüksek nöroplastisite ve remiyelinizasyon kapasitesi ile açıklanabilir. Bu görüş, MOGAD patofizyolojisini ele alan çalışmalarla uyumludur¹.

Tedavi yaklaşımları incelendiğinde, pediatrik hastalarda hastalık modifiye edici tedavi (DMT) kullanım oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, erişkin hastalarda DMT alan bireylerde daha yüksek sekel oranı saptanması, tedavi etkinliğinden ziyade hastalık şiddetine bağlı seçim yanlılığı (confounding by indication) ile açıklanabilir. Bu durum, retrospektif kohort çalışmalarında sık karşılaşılan bir sınırlılıktır.

BOS bulguları değerlendirildiğinde, pediatrik hastalarda protein yüksekliğinin daha sık görülmesi, bu grupta daha belirgin inflamatuvar yanıtı düşündürmektedir. Bununla birlikte, oligoklonal bant pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması, MOGAD'ın klasik multipl sklerozdan farklı immünolojik özellikler taşıdığını desteklemektedir¹.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız MOGAD'ın çocukluk ve erişkin dönemde yalnızca klinik sunum açısından değil, aynı zamanda hastalık şiddeti ve engellilik birikimi açısından da belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Benzer relaps oranlarına rağmen erişkin hastalarda daha yüksek kalıcı engellilik gelişmesi, hastalığın yaşa özgü biyolojik farklılıklar taşıdığını düşündürmektedir. Bu nedenle, MOGAD yönetiminde yaşa özgü yaklaşımların geliştirilmesi önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):89–102.
2. Cobo-Calvo A, et al. Clinical features and risk of relapse in children and adults with MOGAD. *Ann Neurol*. 2021;89(1):30–41.
3. Xu J, Liu L, Xiong J, Zhang L, Huang P, Tang L, et al. The clinical, radiologic, and prognostic differences between pediatric and adult patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2021;12:679430.
4. Brown AM, et al. Clinical characteristics of pediatric and adult MOGAD. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;92:105950.



SS - 21 Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Sultiam Kullanımında Gerçek Yaşam Deneyimi: Tek Merkezli Kohortun Klinik, Elektrofizyolojik Sonuçlar

Alper TAŞKIN¹, Hande AYGÜN¹, Chakan TSAKİR¹, Özlem YAYICI KÖKEN¹, Şenay HASPOLAT¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Amaç: Akdeniz Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda Sultiam (Ospolot®) tedavisi başlanan epilepsi tanılı çocuk hastalar arasında self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (SeLECTS) ve uykuda elektriksel status epileptikus/continuous spike-and-wave during sleep (ESES/CSWS) tanılı olgularda klinik nöbet yanıtı, konvansiyonel EEG bulgularındaki değişim ve yan etki profilinin karşılaştırılması amaçlanmıştır

Yöntem: Son 10 yılda sultiam başlanan epilepsi tanılı 104 çocuğun demografik/klinik verileri ve konvansiyonel EEG kayıtları retrospektif değerlendirildi. Kohorttan SeLECTS ve ESES/CSWS tanılı hastalar alt gruplar olarak belirlenerek 3. ve 12. aylardaki klinik özellikler (nöbet sıklığı/süresi/semiyolojisi), EEG bulguları, ilaç yan etkileri ve yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılması karşılaştırıldı (SeLECTS: n=20; ESES/CSWS: n=21).

Bulgular: SeLECTS'te son 3 ay nöbeti olan 12 hastanın 3. ayda %83'ü nöbetsizdi; %8'inde $\geq$ %50 azalma, %8'inde artış izlendi. On ikinci ayda %72 nöbetsizdi; 3. ayda nöbetsiz olanların %20'sinde 12. ayda relaps gözlemlendi. EEG'de %45 olguda diken-dalga indeksinde azalma, %15 olguda kötüleşme izlendi. ESES/CSWS'de son 3 ay nöbeti olan 9 hastada 3. ayda %55 nöbetsizlik izlendi; %11 olguda $\geq$ %50 azalma ve %11 olguda artış saptandı (2 olgu < 3 ay kullanım: birinde nöbet artışı, birinde hırçınlık nedeniyle kesilme). Üçüncü ayda nöbetsiz olan 5 hastanın 12. ayda %60'ı nöbetsiz kalırken %40'ında relaps gelişti. EEG'de tam düzelme %52, kısmi düzelme %14, düzelme yok %9 idi. EEG'de tam düzelme olmasına rağmen klinik nöbetlerin devam ettiği olgular izlendi. Tüm kohortta yan etki %7 (3 hasta) olup iki olguda uyku hali, bir olguda hırçınlık saptandı.

Sonuç: Sultiam yanıtı SeLECTS ve ESES/CSWS'de farklılık gösterdiğinden, özellikle ESES/CSWS'de EEG düzelmesinin klinik nöbet kontrolünden bağımsız olabileceği göz önünde bulundurularak tedavi etkinliği klinik ve EEG bulgular birlikte değerlendirilmelidir

Anahtar Kelimeler: ESES/CSWS , SeLECTS , Sultiam



SS - 22 Epilepsi Cerrahisi Uygulanan İlaça Dirençli Epilepsili Çocuklarda Etyoloji, Uzun Dönem Cerrahi Sonuçlar ve Prognostik Faktörler

Ayfer Sakarya Güneş¹, Nubar Hacıyeva², Hülya Maraş Genç³, Emek Uyur⁴, Adnan Deniz¹, Ömer Karaca¹, Defne Alikılıç¹, Merve Öztürk¹, Gökçe Cırdı¹, Anıl Gök¹, Leman Tekin Orgun¹, Serkan İşgören⁵, Yonca Anık⁶, Nerses Bebek⁷, Candan Gürses⁹, Bülent Kara¹, Altay Sencer⁸

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD

⁴Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

⁵Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD

⁶Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD

⁷İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji BD

⁸İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD

⁹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

Giriş

İlaça dirençli epilepsi (İDE), pediatrik yaş grubunda nöbet kontrolünün ötesinde nörogelişimsel, bilişsel ve psikososyal yük oluşturan önemli bir klinik sorundur (1). Fokal epilepsili çocukların yaklaşık %15'i cerrahi adaydır ve uygun seçilmiş olgularda epilepsi cerrahisi nöbetsizlik açısından kanıtla dayalı, etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (3-5). Buna karşın cerrahiye yönlendirme süreçlerinde belirgin gecikmeler yaşanmakta; cerrahi sıklıkla son seçenek olarak değerlendirilmektedir. Hasta seçimindeki heterojenite ve cerrahi sonuçları öngören klinik, elektrofizyolojik, görüntüleme ve histopatolojik belirteçlerin tam olarak aydınlatılamamış olması, klinik karar verme süreçlerini güçleştirmektedir. Bu çalışmada, tek merkezde epilepsi cerrahisi uygulanmış pediatrik İDE olgularının uzun dönem nöbet sonuçlarının değerlendirilmesi ve olumlu prognozu öngörebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Ocak 2007 – Aralık 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde takip edilen, İLAE tanı kriterlerine göre ilaça dirençli epilepsi tanısı alan ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Epilepsi Cerrahisi Konseyi tarafından multidisipliner olarak cerrahi adaylığı onaylanan 0–18 yaş arası 50 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Cerrahi öncesi tüm hastalara kraniyal MRG, interiktal ve video-EEG monitörizasyonu uygulandı; seçilmiş olgularda PET ve SPECT incelemeleri yapıldı. Noninvaziv verilerin yetersiz veya uyumsuz olduğu olgularda saf rezektif cerrahi (lezyonektomi, lobektomi, amigdalohipokampektomi); yaygın veya çok odaklı patoloji olan olgularda ise rezektif girişime ek olarak tamamlayıcı diskoneksiyon prosedürleri içeren kompleks kuratif cerrahi (korpus kallozotomi, fonksiyonel hemisferotomi, multilober rezeksiyon) uygulandı. Rezeksiyon materyalleri fokal kortikal displazi (FKD) için güncel İLAE sınıflaması, tümör ve diğer patolojiler için DSÖ sınıflaması esas alınarak tek nöropatolog tarafından değerlendirildi. Postoperatif en az 12 ay izlemi tamamlanan hastalarda nöbet sonuçları Engel ve İLAE postoperatif nöbet sınıflamaları ile değerlendirildi; antikonvülzan ilaç sayısındaki ve nöbet sıklığındaki değişimler analiz edildi. Erken başlangıçlı, nörogelişimsel gerilikle seyreden ya da cerrahi sonrası nöbet kontrolü sağlanamayan olgularda klinik endikasyonla genetik inceleme yapıldı. İstatistiksel analizlerde ki-kare/Fisher kesin testi, Mann-Whitney U testi ile ünvaryant ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanıldı; p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların %60'ı erkekti; medyan nöbet başlangıç yaşı 28 ay (0–200), medyan cerrahi yaşı 81 ay (4–217) ve medyan izlem süresi 65 aydı (5–198). Cerrahi öncesi olguların %84'ünde günlük nöbet, %86'sında fokal nöbet semiyolojisi mevcuttu; %88'i en az iki antikonvülzan ilaç kullanıyor ve %34'ünde nörogelişimsel gerilik bulunuyordu. MRG'de belirgin epileptojenik lezyon oranı %32; PET yapılan 29 olgunun %55,2'sinde tek odaklı hipometabolizma saptandı. İnteriktal EEG'de lateralizasyon %63,4, iktal EEG'de lokalizasyon %75,7 ve interiktal–iktal EEG uyumu %94,6 idi. Cerrahi işlemlerin %90'ı saf rezektif (lezyonektomi %56, lobektomi %32, amigdalohipokampektomi %2), %10'u kompleks kuratif cerrahi niteliğindeydi. Cerrahi lokalizasyon dağılımında temporal bölge (%46) en sık yer aldı; bunu frontal (%32), oksipital (%6), parietal (%4), hemisferik (%4), multilober (%2) ve hipotalamik (%2) bölgeler izledi. Erken komplikasyon %12, geç komplikasyon %4 (görme alanı defekti) olarak saptandı; cerrahiye bağlı mortalite görülmedi. Histopatolojide en sık etiyolojiler gelişimsel epilepsi ile ilişkili tümörler (%31,3), FKD (%29,2), etiyolojisi belirlenemeyen olgular (%16,7), gliosis/skar (%8,3) ve mezial temporal skleroz (%6,3) idi. Medyan 65 aylık izlemde hastaların %61'inde Engel Sınıf I nöbetsizlik sağlandı; %30,8'inde antikonvülzan ilaç tedavisi tamamen kesildi, %30,4'ü monoterapiye geçti (p<0.001). Olumlu nöbet sonuçları nöbet başlangıç yaşının >24 ay olması (%80'e karşı %31,6), normal nörogelişim (%85,7'ye karşı %38,9; p=0.001), belirgin MRG lezyonu (%73,3), interiktal EEG lateralizasyonu ve histopatolojide tümör (%85) veya MTS (%100) saptanması ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu. Temporal lob cerrahisi en yüksek Engel I oranını sağladı (%75); kompleks kuratif cerrahi grubunda bu oran %20'ye geriledi. Ünvaryant analizde nöbet başlangıcı >24 ay, normal nörogelişim (OR 9,20; p=0.002), PET pozitifliği ve interiktal EEG lateralizasyonu bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi. Çok değişkenli analizde tüm kohortta normal nörogelişim, PET yapılan alt grupta ise PET pozitifliği anlamlılığını korudu. Genetik incelemede STXPB1 ve GABRB3 varyantları cerrahi başarısızlık ile, FGF12 varyantı Engel I sonucu ile, TBC1D24+FKD-1A birlikteliği ise Engel II sonucu ile ilişkilendirildi.

Tartışma

Çalışmamızda hastaların %61'inde Engel I nöbetsizlik elde edilmiş olması, pediatrik epilepsi cerrahisinin etkinliğini bildiren güncel literatür ile uyumludur (3-5). Olumlu nöbet sonuçları açısından öne çıkan en güçlü öngörücüler; nöbet başlangıcının geç olması, cerrahi öncesi nörogelişimsel durumun korunmuş olması, MRG'de belirgin yapısal lezyon varlığı, interiktal EEG'de net lateralizasyon ve PET'te tek odaklı hipometabolizma olarak belirlenmiştir. Nörogelişimsel durumun multivaryant analizde de bağımsız prediktör olarak öne çıkması, cerrahi müdahalenin nörogelişimsel pencere kapanmadan, mümkün olan en erken dönemde planlanmasının önemini desteklemektedir. PET pozitifliğinin özellikle MRG bulgularının şüpheli olduğu olgularda epileptojenik odağın lokalizasyonuna belirgin katkı sağlaması ve bağımsız prognostik faktör olarak öne çıkması, ileri nörogörüntüleme yöntemlerinin cerrahi karar verme sürecine dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir (8). Histopatolojik olarak tümör ve mezial temporal skleroz gruplarında elde edilen yüksek nöbetsizlik oranları; iyi



sınırlanmış, rezeksiyona uygun lezyonların başarılı cerrahi sonuçların temel belirleyicilerinden biri olduğunu desteklemektedir (4,6,10). Buna karşın etiyo-
jisi belirlenemeyen ve hemimegalensefali gibi yaygın patolojisi olan olgularda nöbet kontrolünün sınırlı kalması, cerrahiye ek tamamlayıcı yaklaşımların ve
bireyselleştirilmiş cerrahi planlamanın gerekliliğini ortaya koymaktadır (7). Genetik etiyojiler özellikle erken başlangıçlı ve nörogelişimsel gerilikle seyreden
ogularda cerrahi öncesi değerlendirmenin bir bileşeni olarak dahil edilmeli; ancak yapısal lezyonun eşlik ettiği olgularda genetik varyant varlığı cerrahi
faydayı tek başına dışlamamaktadır (9). Tek merkezli, retrospektif tasarım, görece küçük örneklem büyüklüğü ve uzun çalışma döneminde tanılal-cerrahi
yaklaşımlardaki değişkenlik çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.

Pediyatrik dirençli epilepside iyi seçilmiş olgularda uygulanan cerrahi tedavi, hastaların yarısından fazlasında uzun dönem nöbetsizlik ve antikonvülzan ilaç
yükünde belirgin azalma sağlayan etkili bir tedavi seçeneğidir. Geç nöbet başlangıcı, normal nörogelişim, belirgin MRG lezyonu, interiktal EEG lateralizas-
yonu ve PET pozitifliği olumlu prognozun temel öngörücüleridir. Multidisipliner ve kapsamlı bir cerrahi öncesi değerlendirme, uygun hasta seçiminin ve
başarılı cerrahi sonuçların temel belirleyicisidir.

Anahtar Kelimeler: İlaça dirençli epilepsi; pediatrik epilepsi cerrahisi; nöbet sonucu; prognostik faktörler; nörogörüntüleme; histopatoloji.

Kaynaklar

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077.
2. Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282–286.
3. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1639–1647.
4. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, et al. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):748–757.
5. Widjaja E, Jain P, Demoe L, et al. Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: Systematic review and meta-analyses. *Neurology*. 2020;94(7):311–321.
6. Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1648–1656.
7. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. 2022;63(8):1899–1919.
8. Desai VR, Vedantam A, Lam SK, et al. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy. *Seizure*. 2020;81:117–123.
9. Stevelink R, Sanders MWC, Tuinman MP, et al. Importance of genetic testing in the presurgical evaluation of children with focal epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(7):1701–1716.
10. Barba C, Cossu M, Guerrini R, et al. Temporal lobe epilepsy surgery in children and adults: A multicenter study. *Epilepsia*. 2021;62(1):128–142.



SS - 23 FEBRİL KONVÜLSİYONDA LEVETİRASETAM ETKİNLİĞİ: GENİŞ OLGU SERİSİNDE TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aynur SHAHBALAYEVA¹, Sevdâ ASADOVA², Mehmet CANPOLAT³, Hüseyin PER³, Hakan GÜMÜŞ³

¹ Uzm. Dr., Azerbaycan Guba İl Merkez Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği,

²Yandal asistanı, EÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD., Çocuk Nöroloji BD,

³ Prof.Dr.,EÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD,

³ Prof.Dr.,EÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD,

³ Prof.Dr.,EÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD,

GİRİŞ

Febril konvülsiyon, çocukluk çağında ateşle ilişkili en sık nöbet nedeni olup, özellikle 6 ay–5 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir (1). Çoğu febril konvülsiyon benign seyirli olup, nörolojik sekel bırakmadan spontan olarak düzelmektedir; bu nedenle genellikle yalnızca izlem yeterli kabul edilmektedir (2). Bununla birlikte, tekrarlayan nöbetler, komplike febril konvülsiyon varlığı veya belirgin aile kaygısı gibi durumlarda tedavi yaklaşımları halen tartışmalıdır (3).

Febril konvülsiyonların büyük çoğunluğu basit tipte olsa da, komplike febril konvülsiyonlar (uzamış süre, fokal başlangıç veya 24 saat içinde tekrarlama) epilepsi gelişimi açısından artmış risk ile ilişkilidir (4). Bu nedenle, özellikle riskli hasta gruplarında profilaktik tedavi seçenekleri gündeme gelebilmektedir. Ancak uzun süreli antiepileptik tedaviye ilişkin öneriler net olmayıp, tedavi kararı bireyselleştirilmelidir (3, 5).

Son yıllarda levetiracetam, güvenli yan etki profili, minimal ilaç etkileşimi ve iyi tolere edilebilirliği nedeniyle pediatrik nörolojide sık tercih edilen bir antiepileptik ajan haline gelmiştir (6). Ayrıca bazı çalışmalar, levetiracetamın febril konvülsiyonların tekrarlamasını azaltmada etkili olabileceğini göstermiştir (7).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda kliniğimizde febril konvülsiyon tanısı ile izlenen ve levetiracetam tedavisine başlanmış çocuk hastalarda ilacın nöbet tekrarı ve nöbet sıklığı üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda 2016–2021 yılları arasında febril konvülsiyon tanısı ile izlenen ve levetiracetam tedavisine başlanmış 148 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, febril konvülsiyon tipi (basit/komplike), ilk nöbet yaşı, ateş süresi ve derecesi, nöbet süresi, aile öyküsü, elektroensefalografi (EEG) bulguları ve levetiracetam başlandıktan sonraki nöbet tekrarı değerlendirildi. İstatistiksel analizler uygun parametrik ve nonparametrik testlerle yapıldı.

BULGULAR

Hastaların %51,4'ü erkek, %48,6'sı kızdı. Olguların %50'si basit, %50'si komplike febril konvülsiyon olarak sınıflandırıldı. Komplike olguların küçük bir kısmı febril status epileptikus şeklinde başvurmuştu. Leveteracetam tedavisi sonrası hastaların %83'ünde nöbet tekrarı izlenmedi. Nöbet tekrarı görülen sınırlı sayıda hastada ise tekrar sayısının düşük olduğu ve nöbet sıklığında belirgin azalma sağlandığı saptandı. Komplike febril konvülsiyon grubunda EEG anormallikleri ve epilepsiye dönüşüm oranları daha yüksekti.

TARTIŞMA

Febril konvülsiyonlar, çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipi olup çoğunlukla benign seyirli olmasına rağmen, özellikle komplike febril konvülsiyon ve tekrarlayan nöbet öyküsü olan olgularda uzun dönem nörolojik sonuçlar açısından dikkatli değerlendirme gerektirmektedir (1). Çalışmamızda olguların %50'sinin komplike febril konvülsiyon olarak sınıflandırılması ve bu grupta EEG anormallikleri ile epilepsiye dönüşüm oranlarının daha yüksek bulunması, literatürde bildirilen risk faktörleri ile uyumludur (2, 8).

Febril konvülsiyonların büyük çoğunluğunda profilaktik antiepileptik tedavi önerilmemekle birlikte, sık tekrarlayan nöbetler veya belirgin aile kaygısı olan durumlarda farmakolojik tedavi seçenekleri gündeme gelebilmektedir (6). Bu bağlamda levetiracetam, düşük yan etki profili, minimal ilaç etkileşimi ve iyi tolere edilebilirliği nedeniyle pediatrik nörolojide giderek daha fazla tercih edilmektedir (9).

Çalışmamızda levetiracetam tedavisi sonrası hastaların %83'ünde nöbet tekrarı gözlenmemesi ve nöbet tekrarı olan hastalarda dahi nöbet sıklığında belirgin azalma saptanması, levetiracetamın febril konvülsiyon profilaksisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, Hu ve arkadaşlarının levetiracetamın febril nöbetlerin önlenmesinde etkinliğini gösteren çalışmalarıyla uyumludur (7). Benzer şekilde bazı randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerde levetiracetamın, özellikle rekürren febril konvülsiyonlarda nöbet sıklığını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (3).

Komplike febril konvülsiyon grubunda EEG anormalliklerinin daha sık saptanması ve epilepsi gelişim riskinin artmış olması, bu hasta grubunun daha yakın izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Literatürde komplike febril konvülsiyon, uzamış nöbet süresi, fokal özellikler ve ailede epilepsi öyküsü gibi faktörlerin epilepsi gelişimi için önemli belirleyiciler olduğu vurgulanmaktadır (2, 8).

Bununla birlikte, febril konvülsiyonlarda uzun süreli antiepileptik tedaviye ilişkin görüşler halen tartışmalıdır. Geleneksel ajanlar (fenobarbital, valproat) etkin olmakla birlikte, yan etki profilleri nedeniyle sınırlı kullanılmaktadır (3). Bu noktada levetiracetamın daha güvenli bir alternatif olarak öne çıktığı görülmektedir. Ancak mevcut çalışmaların büyük bir kısmı küçük örneklemli veya retrospektif tasarıma sahip olup, kesin önerilerde bulunabilmek için daha geniş, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (10).

SONUÇ

Çalışmamız levetiracetamın özellikle tekrarlayan ve komplike febril konvülsiyonlarda nöbet sıklığını azaltmada etkili ve güvenli bir seçenek olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, tedavi kararının hasta bazlı değerlendirilmesi ve gereksiz antiepileptik kullanımından kaçınılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Febril konvülsiyon, levetiracetam, çocukluk çağı nöbetleri, nöbet tekrarı, epilepsi



KAYNAKLAR

1. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281-6.
2. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002;17 Suppl 1:S44-52.
3. Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, Vracka K. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;6(6):Cd003031.
4. Eilbert W, Chan C. Febrile seizures: A review. *JACEP Open*. 2022;3(4):e12769.
5. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389-94.
6. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of levetiracetam in paediatrics: a systematic review. *PloS one*. 2016;11(3):e0149686.
7. Hu LY, Shi XY, Li H, Zhang MN, Ma SF, Zou LP. Intermittent oral levetiracetam reduced recurrence of febrile seizure accompanied by epileptiform discharge: a pilot study. 2018;44(1):70.
8. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(9):493-8.
9. D'Onofrio G, Riva A, Amadori E, Lattanzi S, Rose K, Verrotti A, et al. Pharmacokinetic considerations surrounding the use of levetiracetam for seizure prophylaxis in neurocritical care—an overview. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2022;18(9):575-85.
10. Ferretti A, Riva A, Fabrizio A, Bruni O, Capovilla G, Foidelli T, et al. Best practices for the management of febrile seizures in children. *Italian journal of pediatrics*. 2024;50(1):95.



SS - 24 Çocukluk Çağı Epilepsisinde Yolak Temelli Genotip-Fenotip Korelasyonu: Tek Merkez Deneyimi

Amaç

Epilepsi gibi karmaşık ve heterojen bir hastalıkta yalnızca tek bir gen üzerine odaklanmak çoğu zaman sınırlı bir bakış açısı sunmaktadır. Buna karşılık, epilepsiyle ilişkili biyolojik yolakların bütüncül biçimde incelenmesi; hastalığın moleküler, hücresel ve sistem düzeyindeki mekanizmalarını daha kapsamlı biçimde anlamamıza olanak tanımaktadır. Bu çalışmada epilepsi nedeniyle tüm ekzom dizileme (WES) yapılan olguların klinik-moleküler uyumu, yolak temelli bir yaklaşımla analiz edildi.

Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Çocuk Nörolojisi'nde izlenip epilepsi tanısıyla WES yapılan 347 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik-moleküler uyum değerlendirilmesi sonrasında, çoğunluğu patojenik (%40,3) ve muhtemel patojenik (%36,4) varyant taşıyan 129 hastadan homojen bir kohort oluşturuldu. Kohortun %23,3'ünü oluşturan önemi belirsiz varyant (VUS) taşıyıcılarının dahil edilme kararı; aile içi segregasyon analizi, ilgili genin bilinen penetrans ve ekspresivite özellikleri, hastanın klinik fenotipi ile genotipi arasındaki uyum düzeyi ve ilgili genin epilepsi literatüründeki kanıt düzeyi göz önünde bulundurularak multidisipliner klinik-moleküler değerlendirme sonucunda verildi. Olgular 7 fonksiyonel epilepsi yolağına sınıflandırılarak (kanalopatiler, metabolik epilepsiler, sinaptik fonksiyon bozuklukları, transkripsiyon/kromatin düzenlenme bozuklukları, nörogelişimsel ve immün ilişkili yolaklar, mTOR sinyal yolak bozuklukları, mitokondriyal fenotip, başlangıç yaşı, bilişsel durum ve tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldı. Yolaklar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenler için Fisher exact ve ki-kare testleri kullanıldı.

Bulgular

En sık saptanan yolak kanalopatilerdi (n=30, %23,3); bunu metabolik epilepsiler (n=28, %21,7), transkripsiyon/kromatin bozuklukları (n=27, %20,9), nörogelişimsel/immün ilişkili yolaklar (n=17, %13,2) ve sinaptik fonksiyon bozuklukları (n=16, %12,4) izledi. Daha az sıklıkta mTOR sinyal yolak bozuklukları (n=8, %6,2) ve mitokondriyal yolaklar (n=3, %2,3) saptandı.

Varyantların büyük çoğunluğu missense değişikliklerden oluşmakta olup (%52,8), bunu truncating varyantlar (%37,8) izledi. Kohortun %62,8'i otozomal dominant, %27,9'u otozomal resesif, %7,0'ı X-linked kalıtım modeli göstermekte olup, otozomal dominant olguların %24,7'sinde varyantın de novo olduğu saptandı.

Nöbet başlangıç yaşı yolaklar arasında genel olarak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte (Kruskal-Wallis H=9,89; p=0,129) belirgin bir eğilim gösterdi; median başlangıç yaşı kanalopati grubunda 9 ay ile en erken, transkripsiyon/kromatin grubunda 34 ay ile en geç olarak saptandı. İnfanıl başlangıç (<12 ay) açısından yapılan ikili analizlerde, kanalopati grubunda erken başlangıç riskinin diğer yolaklara kıyasla anlamlı derecede arttığı (OR=2,70; p=0,030), buna karşılık transkripsiyon/kromatin grubunda anlamlı derecede azaldığı dikkati çekti (OR=0,29; p=0,023).

Fenotipik dağılım değerlendirildiğinde, kanalopati ve mTOR gruplarında olgular büyük ölçüde izole nöbet ile başvurmuş olup; özellikle mTOR grubunda tüm olgularda (8/8, %100) klinik prezentasyon izole nöbet şeklindeydi. Buna karşılık metabolik ve transkripsiyon/kromatin gruplarında nöbete gelişim geriliği, bilişsel etkilenme ve/veya otizm spektrum bozukluğu eşlik etmekteydi. Transkripsiyon/kromatin grubunda olguların %36'sında otizm spektrum bozukluğu saptandı ve bu oran tüm yolaklar arasında anlamlı derecede yüksek bulundu (OR=4,33; p=0,012).

Epilepsi yolakları ile bilişsel durum arasında güçlü istatistiksel ilişki saptandı ($\chi^2=23,79$; p=0,0006). mTOR sinyal yolak bozukluklarında hastaların tamamı (7/7, %100) normal veya hafif düzeyde bilişsel etkilenme gösterirken (Fisher p=0,002), metabolik epilepsi grubunda olguların yalnızca %15'i normal/hafif bilişsel düzeyde kalmış ve bu grup en düşük bilişsel performansı sergileyen yolak olarak belirlenmiştir (OR=0,17; p=0,001). Kanalopati (%59) ve sinaptik fonksiyon (%50) gruplarında hastaların yarısından fazlası normal veya hafif bilişsel düzeyde seyretmiştir.

Son takipte kohortun %55,7'sinde tam nöbet kontrolü (nöbetsiz), %80,2'sinde iyi nöbet kontrolü (nöbetsiz veya >%75 azalma) sağlanmıştır. İlk tedavi yanıtında yolaklar arası farklılıklar gözlenmekle birlikte, tedavi optimizasyonu sonrasında son takipte tüm yolaklarda benzer düzeyde iyi yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Genetik tanı sonrasında olguların %11,4'ünde tedavi yaklaşımında doğrudan değişiklik yapılmıştır.

EEG bulguları yolaklara göre değerlendirildiğinde, kanalopati (%81) ve mTOR (%62) gruplarında fokal epileptiform aktivite baskın paterndi. Transkripsiyon/kromatin grubunda daha yaygın ve heterojen EEG paternleri izlenmiş; fokal epileptiform aktivitenin yanı sıra diffüz yavaşlama, ESES/CSWS ve hipsaritmi de gözlenmiştir. Metabolik epilepsilerde ise jeneralize epileptiform aktivite (%27) dikkat çekici oranda sık görülen paternlerden biriydi.

Tablo 1. Epilepsi yolaklarına göre klinik özelliklerin karşılaştırması

Epilepsi Yolağı	n (%)	Median Başlangıç (ay)	İnfan <12 ay (n/%)	Normal/Hafif Bilişsel (n/%)	Otizm (n/%)
Kanalopatiler	30 (23,3)	9	17/29 (59)*	16/27 (59)	5/30 (17)
Metabolik	28 (21,7)	18	12/27 (44)	4/27 (15)***	2/28 (7)
Transkripsiyon/Kromatin	27 (20,9)	34	5/26 (19)**	9/26 (35)	9/25 (36)*****
Nörogelişimsel/İmmün	17 (13,2)	21	5/16 (31)	7/14 (50)	0/17 (0)
Sinaptik Fonksiyon	16 (12,4)	23	7/16 (44)	7/14 (50)	3/16 (19)
mTOR Sinyal Yolağı	8 (6,2)	21	3/8 (38)	7/7 (100)****	0/8 (0)
Mitokondriyal	3 (2,3)	13	1/3 (33)	0/2 (0)	0/3 (0)

*OR=2,70; p=0,030 (kanalopati <12 ay, Fisher exact) **OR=0,29; p=0,023 (TC <12 ay, Fisher exact) ***OR=0,17; p=0,001 (metabolik, Fisher exact) ****Fisher p=0,002 (mTOR normal/hafif bilişsel) *****OR=4,33; p=0,012 (TC otizm, Fisher exact)

Bilişsel durum: $\chi^2=23,79$; p=0,0006. Nöbet başlangıç yaşı: Kruskal-Wallis H=9,89; p=0,129.



Tablo 2. Moleküler genetik özellikler

Parametre	Kategori	n	%
Varyant Tipi	Missense	67	52,8
	Truncating	48	37,8
	Diğer	12	9,4
ACMG Sınıfı	Patojenik	52	40,3
	Muhtemel Patojenik	47	36,4
	VUS	30	23,3
Kalıtım Paterni	Otozomal Dominant	81	62,8
	Otozomal Resesif	36	27,9
	X-linked	9	7,0
Segregasyon	De novo (AD içinde)	20/81	24,7

Sonuç

Yolak temelli sınıflama, çocukluk çağı epilepsilerinde farklı biyolojik mekanizmaların özgün klinik fenotiplerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, kanalopatiler çoğunlukla erken başlangıçlı, izole nöbet ağırlıklı ve görece korunan bilişsel fenotiple seyretme eğilimindeyken; transkripsiyon/kromatin düzenlenme bozuklukları daha geç başlangıçlı, ağır nörogelişimsel etkilenme ve belirgin yüksek otizm komorbiditesi ile, metabolik epilepsiler ise en ağır bilişsel etkilenmeyi gösteren grup olarak öne çıkmaktadır. Bu bulgular, yolak temelli analizlerin yalnızca hastalığın biyolojik temelini daha net ortaya koymakla kalmayıp, aynı zamanda hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için de güçlü bir bilimsel zemin oluşturduğunu desteklemektedir.



SS - 25 Göz Kapağı Miyoklonili Epilepside Lamotrijin: Klinik Pratikte Beklenenden Daha Güçlü Bir Seçenek mi?

Hande Aygün¹ , Chakan Tsakir¹ , Alper Taşkın¹ , Özlem Yayıcı Köken¹ , Şenay Haspolat¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada geniş bir pediatrik göz kapağı miyoklonili epilepsi (EEM) tanılı hasta grubunda demografik, klinik, elektrofizyolojik özelliklerin yanı sıra tedavide anti nöbet ilaç (ASM) yanıtı değerlendirilmesi ve klinik pratiğe sunulması hedeflenmiştir.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk nörolojisi bilim dalından EEM tanısı ile izlenen 28 çocuk hastanın dosya verileri ve EEG kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik, elektrofizyolojik özellikleri yanısıra hastalık yönetimine ilişkin tedavi şekli, kullanılan ASM sayısı, süresi, sırası ile ayrıntılı değerlendirildi. Tedavi yanıtı; nöbet kontrolü durumuna göre değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama tanı yaşı 10 olan hastaların 11'i monoterapi (levetirasetam (n:4), valproat (n:4), lamotrijin (n:3), 17 hasta politerapi almaktadır. Monoterapi alan hastalarda LEV (n:4) ve VPA (n:4) kullananların tümü nöbetsizdi. LTG monoterapisi alan 3 hastanın 2'sinde nöbetsizlik, 1'inde nöbetlerde $\geq$ %75 azalma sağlandı. Politerapi grubunda en sık kombinasyon levetirasetam+lamotrijin (n:8) olup, bu hastaların 4'ünde (%50) nöbetsizlik, 4'ünde (%50) $\geq$ %75 yanıt elde edildi. Bu grupta 6 hastada son eklenen ilacın LTG olduğu ve klinik yanıtın bu ekleme sonrasında ortaya çıktığı görüldü. VPA + LTG kombinasyonu alan 2 hastada nöbetsizlik sağlanmış olup her ikisinde de son eklenen ajan LTG idi. LTG içeren rejimlerde tedaviye eklendikten sonra belirgin klinik iyileşme dikkat çekiciydi. 22/28 hastada (%78,6) göz kapağı miyoklonisi tamamen kontrol altına alınırken, 6/28 (%21,4) $\geq$ %75 oranında azalma sağlandı.

Sonuç: Bu retrospektif çalışma, EEM'de lamotrijinin monoterapi ve kombinasyon tedavilerinde yüksek yanıt oranlarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bulgular, lamotrijinin erken basamakta değerlendirilmesini desteklemekle birlikte, sonuçların prospektif ve kontrollü çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: göz kapağı miyoklonili epilepsi , lamotrijin



SS - 26 İki Yaş Üzeri Epileptik Spazm Olgularında Video-EEG ve Elektrofizyolojik Verilerin Sistematiik Analizi ile Etiyolojik Sınıflamanın Belirlenmesi

Huriye Çetin¹, Ebru Arhan¹, Tuğba Hırfanoğlu¹, Esra Serdaroğlu¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Huriye Çetin / Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Amaç: Epileptik spazmlar geleneksel olarak infantil epileptik ensefalopatiler kapsamında değerlendirilmekle birlikte, iki yaş sonrası devam eden veya geç başlangıçlı spazmlar farklı etiyojik ve elektrofizyolojik özellikler gösterebilmektedir. Bu çalışmada, merkezimizde video-EEG monitorizasyonu yapılan ve nöbet başlangıç yaşı ≥ 2 yıl olan epileptik spazm olgularında, video-EEG ve elektrofizyolojik verilerin sistematiik olarak taranarak etiyojik sınıflamanın belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Merkezimizde yer alan iki ayrı video-EEG veri tabanı retrospektif olarak tarandı. Nöbet başlangıç yaşı ≥ 2 yıl olan ve epileptik spazm tanısı alan toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik özellikler, spazm semiyolojisi, video-EEG bulguları (zemin ritmi, iktal başlangıç paterni, uyku-uyanıklık ilişkisi), manyetik rezonans görüntüleme sonuçları ve tedavi yaklaşımları değerlendirildi. Etiyoloji; kortikal gelişim anomalileri, perinatal/edinsel yapısal hasar ve kriptojenik nedenler olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Epileptik spazm tanısı ile izlenen olguların tamamında altta yatan etiyojinin yapısal nedenlerle ilişkili olduğu saptandı. En sık saptanan yapısal etiyojiler arasında fokal kortikal displazi, polimikrogri ve perinatal hipoksik-iskemik beyin hasarı yer almaktaydı. Video-EEG kayıtlarında spazmların önemli bir kısmının fokal başlangıçlı veya sekonder jeneralize iktal paternler gösterdiği izlendi. Zemin EEG'sinde diffüz ya da hemisferik asimetrik yavaşlama sık olup, spazmların çoğunun NREM uyku sırasında belirginleştiği gözlemlendi. Hastaların önemli bir bölümünde çoklu anti-nöbet ilaç kullanımı mevcut olup, farmakorezistan seyir dikkat çekiciydi. Seçilmiş olgularda cerrahi girişim veya vagal sinir stimülasyonu ileri tedavi seçeneği olarak değerlendirildi.

Sonuç: Geç başlangıçlı epileptik spazmlar, klasik infantil spazm kavramından farklı olarak, sıklıkla yapısal ve fokal epileptojenik ağlarla ilişkili bir epilepsi fenotipini temsil etmektedir. Video-EEG ve elektrofizyolojik verilerin sistematiik analizi, bu hasta grubunda etiyojinin aydınlatılması ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Video EEG, Etiyoloji, Geç Başlangıçlı İnfantil Spazm



SS - 27 Pediatrik Fokal Kortikal Displazide İlaç Direncini Belirleyen Klinik, Elektroensefalografik ve Görüntüleme Faktörleri

Kıymet Keçelioğlu Binnetoğlu¹, İsmail Hakkı Akbeyaz¹, Burcu Karakayalı², Eda Almus³, Erhan Bıyıklı³, Özge Yapıcı⁴, Gazanfer Ekinci⁵, Buket Gedik⁶, Gülnur Takış⁷, Süheyla Bozkurt⁸, Rabia Lebriz Uslu Beşli⁹, Adnan Dağçınar¹⁰, Gülten Öztürk¹, Olcay Ünver¹, Dilşad Türkdogan¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Bingöl Devlet Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı

⁴İstanbul Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı

⁵Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

⁶Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı

⁷Klinik Psikolog, Özel Muayenehane, İstanbul

⁸İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

⁹Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

¹⁰Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

Amaç: Fokal kortikal displazi (FKD), çocukluk çağında ilaca dirençli epilepsinin (İDE) önde gelen nedenlerinden biridir. İlaç direnci (İD) için erken dönemde prediktif faktörlerin belirlenmesi, zamanında cerrahi değerlendirme ve tedavi stratejilerinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir. Bu çalışma, FKD'li epileptik çocuklarda ilaç direncinin bağımsız prediktörlerini tanımlamayı amaçlamıştır.

Yöntem: Radyolojik (n=25) veya histopatolojik (n=19) kriterlere göre FKD tanısı alan toplam 44 hastanın (% 54,6 kız) klinik özellikleri, EEG, MRG bulguları ve tedavileri retrospektif olarak analiz edildi. İD ile ilişkili faktörler çok değişkenli analizlerle değerlendirildi. Nöbet başlangıcından İD gelişimine kadar geçen süre Kaplan–Meier yaşam analizi ile incelendi.

Bulgular: İlaç dirençli grupta nöbet başlangıç yaşı anlamlı derecede daha erken (medyan 36 ay vs 74 ay; p=0.027), fokal nöbetler daha sık (p=0.015) ve bilişsel yetersizlik daha yaygındı (p=0.046) (İD n=19, %43; non-İD n=25, %56). EEG anormallikleri İDE grubunda diğer gruba göre anlamlı olarak daha sıktı (yüzde 92.0 vs yüzde 42.1; p=0.001). Daha erken dönemde nöbet başlangıcı (OR=0.982, p=0.040), multifokal EEG paterni (OR=18.9, p=0.028) ve jeneralize EEG anormallikleri (OR=7.0, p=0.029) bağımsız prediktörler olarak belirlendi. Nöbet başlangıcından ilaç direnci gelişimine kadar geçen medyan süre 8 aydı ve non-İD sağkalımının yüzde 50'ye düştüğü kritik dönem epilepsi başlangıcından itibaren 6–10 ay aralığıydı. Takip süresince 161. ayda tüm hastalarda İD gelişti.

Sonuç: Erken nöbet başlangıcı, fokal nöbetler, bilişsel gerilik ve EEG anormallikleri, FKD'li çocuklarda İD gelişiminin güçlü belirleyicileridir. Özellikle 3 yaş altı hastalarda İD'nin ilk yıl içinde hızla ortaya çıkması, yüksek riskli olguların yakın izlem ve erken cerrahi değerlendirmeye yönlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İlaç Dirençli Epilepsi, Pediatrik Fokal Kortikal Displazi



SS - 28 SCN1A GENİNDE VARYANT TAŞIYAN HASTALARDA VARYANTIN LOKALİZASYONU İLE FENOTİPİK BULGULARIN KORELASYONU

Amaç: Çalışmanın temel amacı, SCN1A geninde patojenik varyant taşıyan hastalarda, genetik değişikliğin proteindeki lokalizasyonu ile gözlenen klinik fenotip arasındaki ilişkinin sistematik olarak incelenmesidir. Elde edilecek bulguların, SCN1A ilişkili epilepsi spektrum bozukluklarının patogeneze yönelik bilimsel bilgi birikimine katkı sunması ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik kanıta dayalı bir zemin oluşturması öngörülmektedir.

Materyal-Metot: SCN1A geninde patojenik varyant saptanan epilepsi tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Genetik tanımlar, klinik süreçte uygulanan yeni nesil dizileme yöntemleri ile konmuş; gerekli olgularda Sanger dizileme ile doğrulama yapılmıştır. SCN1A varyantının belirsiz anlamlılıkta (VUS) veya olası patojenik olarak sınıflandırıldığı hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Bulgular: Hastaların %57,14'ü (n=12) erkek, %42,86'sı (n=9) ise kızdı. En sık görülen nöbet başlangıç yaşlarının 4 ay (%28,57; n=6) ve 3 ay (%23,81; n=5) olduğu belirlenmiştir. En sık rastlanan varyant türü %42,86 (n=9) oranıyla anlam değiştirici varyantlardır. Bunu %38,10 (n=8) oranıyla anlamsız (erken durdurucu) varyantlar takip etmiştir. SCN1A genindeki varyantların protein üzerindeki lokalizasyonları incelendiğinde, en sık etkilenen bölge Segment 1 olup olguların %23,81'inde (n=5) bu segmentte varyant saptanmıştır. Segment 4 (voltaj sensör bölgesi) %19,05 (n=4), Segment 5 (por bölgesi) ise %14,29 (n=3) oranında etkilenmiştir. Anlamsız (erken durdurucu) varyant taşıyan olguların %50'sinde nöbetlerin aylık sıklıkta tekrar ettiği belirlenmişken, anlam değiştirici varyant olan olguların %66,7'sinde ise iki yıldır nöbet gözlenmemektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,043). Anlamsız (erken durdurucu) varyant taşıyan olguların %50'sinde tedaviye direnç gözlenmiştir. Buna karşın, anlam değiştirici, kesim-birleştirme bölgesi ve çerçeve kayması varyant taşıyan tüm olgular tedaviye yanıtıdır (p=0,045) Bilişsel gerilik varlığı açısından yapılan değerlendirmede, anlamsız (erken durdurucu), kesim-birleştirme bölgesi ve çerçeve kayması varyant taşıyan olguların oranı anlam değiştirici varyant taşıyanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,014). Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri, cinsiyet farklılıklarının varyant dağılımındaki olası rolüdür. Kız olgularda anlamsız (erken durdurucu), erkek olgularda ise anlam değiştirici varyantların daha yüksek oranda saptanmıştır.

Sonuç: . Elde edilen bulgular, SCN1A ilişkili epilepsilerin oldukça geniş bir klinik spektruma sahip olduğunu ve varyant tipleri ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle anlamsız (erken durdurucu) varyantların, prematür stop kodonu oluşturarak NaV1.1 sodyum kanalında yapısal kayıplara yol açtığı; bunun da erken başlangıçlı nöbetler, ağır fenotipik özellikler ve tedaviye dirençli epilepsi sendromlarıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık anlam değiştirici varyantların, aminoasit değişiklikleri yoluyla kanal fonksiyonunu kısmen etkilemesi nedeniyle daha heterojen klinik tablolar oluşturduğu ve bazı olgularda daha hafif seyirli epileptik fenotiplerle ilişkili olabileceği belirlenmiştir.



SS - 29 YAPAY ZEKA DESTEKLİ VIDEO-EEG ANALİZİ İLE BEYİN MRG POZİTİF PEDIATRİK EPİLEPSİDE FOKALİTE TESPİTİ VE NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARIYLA KORELASYONU

Oktay Aktürk¹, Boran Şekeroğlu², Burçin Şanlıdağ³, Özlem Yayıcı Köken⁴, Alper Taşkın⁴, Chakan Tsakir⁴, Mehpare Sarı Yanartaş⁴, Şenay Haspolat⁴

¹akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²yakın Doğu Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Yapay Zeka Mühendisliği

³yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

⁴akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Amaç: Beyin MRG'de yapısal lezyonu bulunan pediatrik epilepsi hastalarında, 24 saatlik video-EEG monitorizasyon kayıtlarından elde edilen zaman ve frekans alanı özelliklerinin makine öğrenmesi algoritmaları ile analiz edilerek epileptojenik zonun non-invaziv ve otomatik olarak tahmin edilmesi temel amaçtır. Bu analizlerin, görsel yorumda bulunan epileptolog/gözetimci farklılıklarını azaltarak epileptik odak belirlemesine katkı sağlayabileceği öngörülmüştür.

Yöntem: Beyin MRG'yle yapısal lezyon doğrulanmış 22 pediatrik epilepsi hastası ve 10 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 32 çocuk değerlendirilmiştir. Welch yöntemiyle güç spektral yoğunluğu, mutlak bant güçleri, Hjorth mobilite ve kompleksite parametreleriyle zaman çarpıklığı ortalaması gibi özellikler hesaplanmıştır. Özellikler Decision Tree, Random Forest ve XGBoost modellerine uygulanarak; model performansları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: En yüksek tanılabilir performans XGBoost ile elde edilmiştir (doğruluk %75, duyarlılık %80, özgüllük %66). Özellikle Hjorth kompleksite, Hjorth mobilite ve ortalama zaman/çarpıklık parametrelerinin; epileptik lezyon çevresindeki nöronal eksitabilite, sinyal asimetrisi ve ağ karmaşıklığı kaybı değişimlerini yansıtarak modelin ayırt ediciliğine önemli katkı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca yapay zekâ ile oluşturulan aktivite topografileri, MRG lezyonlarıyla genel olarak anatomik uyum göstermiştir. Bununla birlikte, video-EEG'de epileptiform aktivite izlenmeyen bazı hastalarda subklinik odak varlığı (n=3) ve epileptik deşarj görülen bazı hastalarda propagasyona bağlı ek odak ihtimali (n=9) saptanmıştır.

Sonuç: Yapay zekâ destekli EEG analizi, pediatrik epilepside epileptojenik zon tespitine anlamlı katkı sağlayarak non-invaziv değerlendirmeyi güçlendirmektedir. Subklinik aktivitenin ve olası ikincil odakların belirlenmesi, cerrahi aday seçimini destekleyebilecek yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Yöntem, non-invaziv değerlendirmeyi güçlendirmekte ve klinik kararlara objektif katkı sağlamaktadır. Multimodal veri ve derin öğrenmenin de kullanıldığı yapay zekâ yaklaşımlarını içeren daha büyük ölçekli ileri çalışmalar, yöntemin klinik uygulanabilirliğini daha da artıracaktır.

Anahtar Kelimeler : Pediatrik epilepsi , Video-EEG , Yapay zekâ



SS - 30 Çocukluk Çağı Epilepsisinde Perikital Esneme: Nondominant Temporal Odağa İşaret Eden Göz Ardı Edilmiş Bir Semiyolojik İpucu

Yılmaz Akbaş¹, Habibe Koç Uçar¹, Zeynep Öztürk², Aslı Akyol³, Esra Serdaroğlu², Ercan Demir², İrem Yıldırım³, Ebru Petek Arhan², Tuğba Hırfanoğlu²

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bölümü

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Anahtar Kelimeler: perikital esneme, çocukluk çağı epilepsisi, nondominant hemisfer, lateralizasyon, Video-EEG, semiyoloji

AMAÇ: Perikital esneme (PiY); epileptik nöbetin hemen öncesinde (pre-iktal), sırasında (iktal) veya hemen ardından (post-iktal) ortaya çıkan, otonomik sinir sistemi kaynaklı, gözlemlenebilir bir fenomendir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalar, bu bulgunun ağırlıklı olarak sağ temporal lob—yani nondominant hemisfer—kaynaklı nöbetlerde görüldüğünü ortaya koymuştur; ancak pediatrik popülasyona özgü, Video-EEG ile doğrulanmış veriler son derece kısıtlıdır. Bu çalışma; çocukluk çağı epilepsilerinde PiY'nin prevalansını, nöbetle zamansal ilişkisini ve epileptojenik odak ile lateralizasyon özellikleriyle bağlantısını standart bir metodoloji çerçevesinde araştırmayı amaçlamaktadır.

YÖNTEM: Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Video-EEG Ünitesi'nde 1 Ocak 2019–31 Temmuz 2025 tarihleri arasında uzun süreli Video-EEG monitorizasyonu uygulanan, ilaç dirençli epilepsisi bulunan 210 çocuk hastanın 944 nöbeti geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastalar uluslararası 10–20 sistemine göre kayıt altına alındı; beyin MRG'ye ek olarak gerekli görülen vakalarda PET ve SPECT görüntülemeleri yapıldı. Hemisfer dominansı fonksiyonel MRG ve/veya nöropsikolojik değerlendirme ile belirlendi. Nöbet videoları ve EEG kayıtları, tanısal doğruluğu artırmak amacıyla iki bağımsız çocuk nörolojisi uzmanı tarafından incelendi. Uyku sırasındaki nöbetler çalışma dışı bırakıldı. PiY'nin zamansal sınıflaması şu şekilde standardize edildi: nöbet başlangıcının dan önceki 3 dakika → pre-iktal; nöbet aktivitesi süresince → iktal; nöbet bitiminden sonraki 3 dakika → post-iktal.

BULGULAR: PiY, 210 hastanın 29'unda (%13,8) ve 944 nöbetin 36'sında (%3,8) saptandı. PiY'li hastaların 16'sı kız (%55,2), 13'ü erkekti (%44,8); ortalama yaş 124,1 ± 48,7 ay (dağılım: 35–216 ay) olarak hesaplandı.

Zamansal dağılım incelendiğinde nöbetlerin %77,8'inde (n = 28) post-iktal, %19,4'ünde (n = 7) iktal ve %2,8'inde (n = 1) pre-iktal esneme saptandı. Hasta bazında değerlendirildiğinde post-iktal baskınlık daha belirgin şekilde ortaya çıkmaktaydı (%72,4).

Epileptojenik odak dağılımı açısından hastaların büyük çoğunluğu fokal kökenli idi (%72,4, n = 21); jeneralize odak %24,1 (n = 7), lokalize edilemeyen odak ise %3,5 (n = 1) oranında saptandı. Fokal nöbetlerde en sık lokalizasyon temporal lob oldu (%66,7, 14/21), bunu sırasıyla frontal, posterior ve santral bölgeler izledi. Lateralizasyon analizinde, fokal vakaların %80,9'unda (17/21) epileptojenik odağın nondominant hemisferde yer aldığı görüldü. Beyin MRG'de en sık saptanan patoloji fokal kortikal displaziydi (FKD; 10/23). Semiyolojik incelemede PiY'ye en sık eşlik eden nöbet tipi dialeptik nöbetler (12/36) olurken en az izlenen tipler hiperomotor ve atonik nöbetlerdi.

Tablo: Temel Bulgular Özeti

Parametre	Değer
Toplam kohort (hasta / nöbet)	210 / 944
PiY prevalansı — hasta bazlı	%13,8 (29/210)
PiY prevalansı — nöbet bazlı	%3,8 (36/944)
Ortalama yaş (ay)	124,1 ± 48,7 (35–216)
Post-iktal esneme (nöbet bazlı)	%77,8 (28/36)
Fokal epileptojenik odak	%72,4 (21/29)
Temporal lob lokalizasyonu (fokal grupta)	%66,7 (14/21)
Nondominant hemisfer lateralizasyonu (fokal grupta)	%80,9 (17/21)
En sık MRG bulgusu	Fokal kortikal displazi (10/23)

TARTIŞMA VE SONUÇ: Bu çalışma; literatürde yalnızca pediatrik popülasyonu kapsayan ve bu alanda yürütülmüş en geniş seriye (N = 29) sahip ilk çalışmadır. Mevcut yayınların aksine, çalışmamız temporal lob epilepsisiyle sınırlı kalmayıp tüm ilaç dirençli epilepsi alt tiplerini kapsamaktadır.

En kritik bulgumuz lateralizasyon verileridir: fokal nöbetlerin %80,9'unda epileptojenik odak nondominant hemisferde saptandı. Bu oran, PiY'nin lob düzeyinde lokalizan gücünün sınırlı kalmasına karşın son derece güçlü bir lateralizan değere sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Zamanlama açısından post-iktal baskınlık (%72,4), yetişkin serilerinden farklı bir patern ortaya koymakta; gelişmekte olan sinir sisteminde nöbet sonrası otonomik “rebound” aktivasyonunun ya da hipotalamik deşarjın farklı bir zamansal profil izlediğine işaret etmektedir.

Klinik açıdan bakıldığında, küçük yaş grubunda aura ve diğer subjektif deneyimleri ifade edemeyen çocuklarda PiY; eğitimli olmayan hasta yakınlarının dahi fark edebileceği, gözlemlenebilir ve **nesnel bir semiyolojik belirteç** niteliği taşımaktadır. İlaç dirençli çocukluk çağı epilepsilerinin semiyolojik değerlendirmesinde, nöbet videolarının esneme fenomeni açısından sistematik biçimde taranması önerilmektedir. Özellikle **post-iktal dönemde gözlemlenen esneme, klinisyeni doğrudan nondominant hemisferik odaklara yönlendirmeli** ve cerrahi planlama sürecinde non-invaziv bir lateralizasyon kriteri olarak değerlendirilmelidir.



SS - 31 Kromatin Düzenleyici Gen Bozukluklarında Klinik ve Genetik Spektrum

Anıl Gök¹, Gökçe Cırdı¹, Doğukan Seyran², Tolgahan Özer³, Ayfer Sakarya Güneş¹, Leman Tekin Orgun¹, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu³, Naci Çine³, Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli; ³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kocaeli

Amaç

Kromatin düzenleyici gen bozuklukları (kromatinopatiler / *Mendelian Disorders of the Epigenetic Machinery*, MDEM), kromatin yapısını ve histon modifikasyonlarını düzenleyen genlerdeki patojen varyantlara bağlı olarak ortaya çıkan heterojen bir nörogelişimsel hastalık grubudur (1,2). Güncel derlemelerde yaklaşık 150 gen ve 180'den fazla ilişkili sendrom bildirilmiştir (3). Bu hastalar çoğunlukla nörogelişimsel gerilik, epilepsi, otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve dismorfik bulgularla çocuk nörolojisi pratiğine yansır (4). Bu çalışmada merkezimizde izlenen kromatin düzenleyici gen bozukluğu tanımlı olguların klinik ve genetik özelliklerinin ortaya konması, genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi ve ayırıcı tanıda bu gen grubunun önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda son 10 yıl içerisinde başvuran hastalarda kromatin düzenleyici/histon modifiye edici genleri içeren genetik incelemeler (klinik ekzom, tüm ekzom ve hedefli gen paneli) retrospektif olarak tarandı. Toplam 81 hastada ilgili genlerde varyant saptandı. ACMG-2015 kriterlerine göre *likely pathogenic* veya *pathogenic* olarak sınıflandırılan varyantlar ile aile segregasyonu desteklenmiş olgular çalışmaya dahil edildi (5). Aynı olguda birden fazla klinik önemi belirsiz varyant (VUS) bulunan, segregasyon çalışması olmayan veya klinik-genetik korelasyonu yetersiz bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Son değerlendirmede 51 hasta analize alındı (15 *MECP2* ilişkili Rett sendromlu ve 36 Rett dışı kromatinopatili). Demografik veriler, başvuru nedenleri, nörolojik muayene bulguları, epilepsi varlığı, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, elektroensefalografi (EEG) özellikleri, dismorfik bulgular ve ek sistemik tutulumlar hasta dosyalarından kaydedildi. Fenotip değerlendirilmesinde olgularda DNA metilasyon episinature çalışmaları yapılmamış olup değerlendirme klinik bulgular ve ACMG varyant sınıflamasına dayandırılmıştır (6).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 51 olgunun güncel yaş aralığı 1 yıl 9 ay – 21 yıl 3 aydır. Genetik incelemelerde toplam 21 farklı kromatin düzenleyici gende patojen/olası patojen varyant saptandı. En sık gözlenen gen tamamı kız olgularda izlenen *MECP2* (n=15; Rett sendromu) idi (7). Rett dışı kohortta en sık *CHD2* (n=5) ve *SETD5* (n=3) izlendi. İkiser olguyla *KMT2A*, *SETD1A*, *NSD1*, *ASH1L*, *CHD3*, *ARID1A* ve *CHD8* genleri; birer olguyla *KMT2C*, *KMT2D*, *KMT2E*, *SETD1B*, *SETD2*, *EZH2*, *KDM5C*, *KAT6B*, *CHD5*, *CHD7*, *SMARCA4* genleri saptandı (8–10). Fonksiyonel sınıflandırmada olguların büyük çoğunluğu *writer* (histon metil/asetiltransferazlar) ve *remodeler* (CHD ve SWI/SNF/BAF kompleksi) alt gruplarında yoğunlaştı.

Olguların tamamına yakınında (≈%100) değişen derecelerde nöromotor gelişim geriliği mevcuttu ve bu en sık başvuru nedeniydi. Epilepsi olguların yaklaşık %55'ine eşlik etti. OSB olguların yaklaşık %25'inde tanımlandı. Dismorfik bulgular olguların yaklaşık %65'inde gözlemlendi; bu bulgular özellikle Kabuki, Coffin-Siris, Rubinstein-Taybi benzeri ve Sotos fenotiplerinde belirgindi. Kraniyal MRG olguların yaklaşık %55'inde anormal bulgular gösterdi; en sık korpus kallozum incelmeleri, ventriküler genişleme ve nonspesifik beyaz cevher değişiklikleri saptandı. EEG'de jeneralize epileptiform deşarjlar ve fokal yavaşlamalar en sık gözlenen anormalliklerdi. Ek sistemik tutulumlar olguların yaklaşık %45'inde mevcuttu; konjenital kalp hastalığı, böbrek anomalileri, görme-ışıtme sorunları, endokrin bozukluklar ve immün yetmezlik (hipogamaglobulinemi) bu bulgular arasındaydı. İki olguda intravenöz immünoglobulin (IVIG) replasman tedavisi gereksinimi vardı. Akraba evliliği oranı serimizde düşüktü ve olguların büyük çoğunluğunda varyantlar *de novo* idi.

Sonuç

Kromatin düzenleyici gen bozuklukları, çocuk nörolojisi pratiğinde nörogelişimsel gerilik, epilepsi, OSB ve davranış sorunları ile başvuran olguların ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken önemli bir genetik gruptur. Serimizde olguların neredeyse tamamında nöromotor gelişim geriliği, yaklaşık yarısında epilepsi, dörtte birinde OSB ve önemli bir kısmında dismorfik bulgular ile çok sistemli tutulum gözlenmiş olup bu bulgular literatür ile uyumludur (2,4). Klinik başvuruda multisistem tutulum (kardiyak, renal, immünolojik, endokrinolojik) dikkate alınmalı ve olgular multidisipliner izleme alınmalıdır. Genotip-fenotip korelasyonunun netleştirilmesi, erken tanı, uygun semptomatik tedavi, aile için genetik danışmanlık ve gelişmekte olan hedefe yönelik epigenetik tedavi yaklaşımları açısından kritik önem taşımaktadır (1). Nörogelişimsel gerilik ve/veya dirençli epilepsi ile başvuran olgularda kromatin düzenleyici genlerin erken dönemde ayırıcı tanıya dahil edilmesi tanısal yolculuğu kısaltacak ve aileler için prognoz öngörüsünü güçlendirecektir.

Kaynaklar

1. Fahrner JA, Björnsson HT. Mendelian disorders of the epigenetic machinery: postnatal malleability and therapeutic prospects. *Hum Mol Genet.* 2019;28(R2):R254–R264.
2. Björnsson HT. The Mendelian disorders of the epigenetic machinery. *Genome Res.* 2015;25(10):1473–1481.
3. Larizza L, Finelli P. Developmental disorders with intellectual disability driven by chromatin dysregulation: clinical overlaps and molecular mechanisms. *Clin Genet.* 2019;95(2):231–240.
4. Ciptasari U, van Bokhoven H. The phenomenal epigenome in neurodevelopmental disorders. *Hum Mol Genet.* 2020;29(R1):R42–R50.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424.



6. Kerkhof J, Rastin C, Levy MA, et al. Diagnostic utility and reporting recommendations for clinical DNA methylation epigenotype testing in genetically undiagnosed rare diseases. *Genet Med.* 2024;26(2):100992.
7. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999;23(2):185–188.
8. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet.* 2010;42(9):790–793.
9. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, et al. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(4):376–378.
10. Tatton-Brown K, Murray A, Hanks S, et al. Weaver syndrome and EZH2 mutations: clarifying the clinical phenotype. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(12):2972–2980.



SS - 32 VARS1 Varyantlarının Patojenik Mekanizması: tRNA Bağlanması ve Katalitik Bozulmanın Moleküler Dinamiği

Busra Aynekin¹, Tracy Lau², Rauan Kaiyrzhanov², Ioannis Papazoglou³, Ayten Gulec⁴, Ummu Gulsum Ozgul Gumus⁴, Svetlana Gorokhova⁵, Busa Tiffany⁵, Leonardo Simao Medeiros Ismedeiros⁶, Ida Vanessa Doederlein Schwartz⁶, Mehmet Burak Mutlu⁷, Sofia Ourani⁸, Anke Bergman⁹, Kelly Schoch¹⁰, Huseyin Per⁴, Nurdeniz Nalbant Bingol¹¹, Sehime G. Temel¹², Serdar Durdağı³, Semra Hız¹⁵, Genevieve Bernard¹⁶, Felipe Villa Tobon¹⁶, Henry Houlden², Stephanie Efthymiou²

¹Department of Molecular Biology and Genetics, Biruni University, 34015 Istanbul, Türkiye

²Department of Neuromuscular Disorders, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, WC1N 3BG, UK.

³Laboratory for Innovative Drugs (Lab4IND), Computational Drug Design Center (HITMER), Bahçeşehir University, 34734, İstanbul, Türkiye

⁴Department of Pediatrics, Erciyes University, Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey.

⁵Department of Medical Genetics, Timone Children's Hospital, APHM, Marseille, France. ⁶Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil. ⁷Department of Medical Genetics, Detagen Genetic Diseases Evaluation Center, Kayseri, Türkiye.

⁸Clinical Genetics Department, Archbishop Makarios III Hospital, Nicosia, Cyprus.

⁹Hannover Medical School, Institute of Human Genetics, Hannover, Germany.

¹⁰Division of Medical Genetics, Pediatrics, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, USA. ¹¹Department of Translational Medicine, Institute of Health Sciences, Bursa Uludag University, Bursa, Türkiye. ¹²Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Bursa Uludag University, Bursa, Türkiye.

¹³Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Bursa Uludag University, Bursa, Türkiye.

¹⁴Molecular Therapy Lab, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Bahcesehir University, Istanbul, Türkiye

¹⁵Department of Pediatric Neurology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir 35340, Turkey.

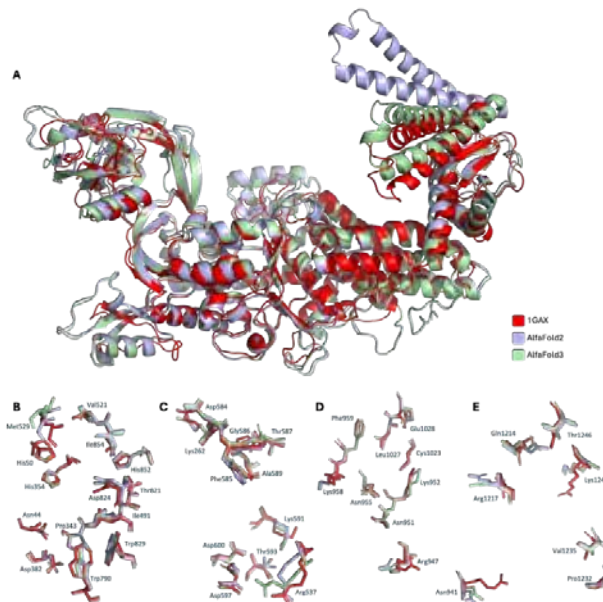
¹⁶Child Health and Human Development Program, McGill University Health Centre Research Institute, Montreal, Canada.

Amaç: Bu çalışma, VARS1 genindeki biallelik mutasyonların neden olduğu nadir otozomal resesif nörolojik bozukluğun (NDMSCA) fenotipik spektrumunu genişletmeyi ve saptanan varyantların protein dinamikleri üzerindeki mekanistik etkilerini moleküler düzeyde aydınlatmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Araştırma kapsamında, dünya çapında 10 bağımsız aileden gelen ve nörolojik gerilik gösteren 13 olgu klinik ve genetik olarak değerlendirilmiştir. Genetik tanı sürecinde Tüm Ekzom Dizileme (WES) kullanılmış; saptanan 10'u yeni olmak üzere toplam 16 farklı varyantın patojenite analizi için disiplinlerarası bir yaklaşım izlenmiştir. Varyantların yapısal etkileri AlphaFold2/3 modellenmesi, mikrosaniye ölçekli (microsecond-scale) tüm atom moleküler dinamik (MD) simülasyonları, ağ tabanlı kalıntı iletişim analizleri (betweenness centrality) ve dinamik kenetlenme (dynamic docking) yöntemleri ile kapsamlı biçimde incelenmiştir.

Bulgular: Klinik değerlendirmeler sonucunda; ilerleyici mikrosefali, dirençli epilepsi ve küresel gelişim geriliği temel fenotipler olarak doğrulanmıştır. Ancak, bazı olgularda literatürdeki klasik ağır seyirden farklı olarak daha hafif klinik alt tipler ve non-progresif bulgular saptanmıştır. Moleküler düzeyde, mutasyonların enzimin ökaryota özgü GST-benzeri ve CP1 (editing/düzeltilme) domainlerinde yapısal kararsızlığa yol açtığı gözlemlenmiştir. Özellikle RNA bağlama bölgelerinde saptanan artan atomik esneklik ve bozulan kalıntı etkileşim ağlarının, aminoasil-tRNA sentezindeki katalitik doğruluk (fidelity) mekanizmasını zayıflatığı belirlenmiştir. Bu durumun enzim aktivitesini tamamen yok etmediği, ancak hücresel homeostazı bozarak nöropatolojiye zemin hazırladığı tespit edilmiştir.

İnsan ValRS'sinin öngörülen yapısı ile Thermus thermophilus'tan elde edilen ve deneysel olarak aydınlatılmış (PDB kodu: 1GAX) eş yapısının karşılaştırması.



İnsan ValRS'sinin öngörülen yapısı ile Thermus thermophilus'tan elde edilen ve deneysel olarak aydınlatılmış (PDB kodu: 1GAX) eş yapısının karşılaştırması.



Sonuç: Geniş bir uluslararası kohorttan elde edilen verileri ileri düzey hesaplamalı biyofiziksel modellemeyle birleştiren bu çalışma, VARS1 ilişkili bozuklukların hem klinik hem de moleküler sınırlarını yeniden tanımlamıştır. Elde edilen bulgular, nadir hastalıkların tanısal doğruluğunu artırmak, genotip-fenotip korelasyonunu güçlendirmek ve gelecekteki hassas tıp uygulamaları için biyomekanik bir temel oluşturmak açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler : Protein Fidelity , Structural Dynamics , VARS1 Aminoacyl-tRNA Synthetase (ARS)



SS - 33 Yenidoğan Nöbetlerinde Epilepsi ve Nörogelişimsel Sonuçların Belirleyicileri

Ezgi Erem¹, Özge Toptaş Dedeoğlu¹, Pelin Çelik³, Sara Erol², Nihal Demirel², Ayşegül Neşe Çıtak Kurt¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Gelişimsel Pediatri Kliniği

Amaç: Bu çalışmada, yenidoğan döneminde nöbet geçiren hastalarda epilepsi gelişimi ve nörogelişimsel sonuçlar değerlendirilerek, uzun dönem prognozu etkileyen klinik ve etiyolojik faktörler araştırıldı.

Yöntem: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde yenidoğan döneminde nöbet izlenen 200 hastanın dahil edildiği retrospektif kohort çalışmamızda; demografik, klinik, elektrofizyolojik, nörogörüntüleme ve uzun dönem nörolojik sonuçlar incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 200 yenidoğanın %69'u erkek, %31'i kızdı. Olguların %62'si ≥ 37 , %20,5'i 32-37, %10'u 28-32 ve %7,5'i < 28 gestasyon haftasında idi. En sık etiyolojik neden hipoksik-iskemik ensefalopati (%40) olup, bunu vasküler etiyolojiler (%17,5), genetik hastalık şüphesi (%16,5), geçici metabolik nedenler (%8), benign neonatal nöbetler (%5,5), yapısal beyin anomalileri (%5), metabolik hastalıklar (%4) ve enfeksiyonlar (%3,5) izledi. Resüsitasyon gereksinimi %47, hipotermi uygulaması %27 ve doğumda hipoksi öyküsü %53 oranında saptandı. Nöbetler olguların %26'sında ilk 24 saatte, %22'sinde 24-72 saat arasında ve %52'sinde 72 saatten sonra başladı. Nöbet tipleri içinde en sık subtle nöbet (%26) izlenirken, bunu tonik (%20,5), klonik (%17), miyoklonik (%14), otonomik (%9) ve klinik bulgu olmaksızın EEG/aEEG'de saptanan elektrografik nöbetler (%9) izledi; olguların %4,5'inde nöbet tipi sınıflandırılmadı. aEEG incelemesinde 42 olguda anormal bulgular saptanırken, EEG değerlendirmesinde olguların %53'ünde normal veya hafif anormal zemin aktivitesi, %40'ında ise orta-ağır serebral disfonksiyon izlendi. Antinöbet ilaç tedavisinde en sık fenobarbital (%62,5), ardından levetirasetam (%37) kullanıldığı görüldü. Taburculukta olguların %92,5'inde antinöbet tedavisinin sürdüğü, izlemde ise %50,5'inde epilepsi geliştiği saptandı. Etiyolojik dağılım ile nörogelişimsel sonuçlar arasında anlamlı ilişki bulundu; motor ve bilişsel gerilik özellikle metabolik, yapısal, genetik ve vasküler etiyoloji gruplarında daha sık izlendi ($p < 0,001$). Takipte motor gerilik %47,5, bilişsel gerilik %48,5 oranında saptandı. Nöbetlerin yaşının ilk 24 saatinde başlamasının motor ve bilişsel gerilik açısından daha yüksek risk ile ilişkili olduğu görüldü (motor gerilik için $p = 0,012$; bilişsel gerilik için $p = 0,006$). Status epileptikus varlığı ile izlemde epilepsi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p = 0,004$). Etiyoloji ile antinöbet ilaç tedavi süresi arasında anlamlı ilişki bulundu; neonatal benign nöbet ve geçici metabolik nedenlerde tedavi daha kısa sürede kesilirken, genetik, yapısal ve metabolik etiyolojilerde daha uzun süreli tedavi gereksinimi olduğu görüldü ($p = 0,002$).

Sonuç: Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji, nöbet başlangıç zamanı ve status epileptikus varlığı uzun dönem epilepsi ve nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili bulundu. Bu bulgular, erken risk sınıflamasının ve yakın nörolojik izlemin kötü prognozlu olguların erken tanınmasında kritik olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan nöbeti, epilepsi, nörogelişimsel sonuçlar



SS - 34 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yüksek Riskli Bebeklerde Uzun Süreli Multimodal EEG Monitorizasyonu: aEEG / c-video EEG Birlikte Kullanımı

Ezgi Üstün¹, Hasan Tekgül², Seda Kanmaz², Demet Terek³, Erdem Şimşek², Özge Altun³, Sanem Yılmaz², Mete Akisu³

¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

²Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

³Neonatoloji Bilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Amaç: Serebral açıdan yüksek riskli yenidoğanlarda eş zamanlı video-konvansiyonel EEG (v-cEEG) ve amplitüd EEG (aEEG) kayıtlarının gerçekleştirilmesi ve bu kayıtların yeni geliştirilen Ege Yenidoğan EEG Monitorizasyonu Okuma Sistemi (e-YEEGOS) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak–Temmuz 2025 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde prospektif olarak yürütülen çalışmaya yüksek serebral risk taşıyan 35 yenidoğan dahil edildi. EEG zemin aktivitesi, aEEG ve v-cEEG modaliteleri arasında uyum sağlamayı amaçlayan e-YEEGOS kullanılarak değerlendirildi. aEEG analizleri; genişletilmiş patern analizi, temel patern analizi, Burdjalov matürasyon skoru ve uyku-uyanıklık siklusu üzerinden yapıldı. v-cEEG kayıtları ise tarafımızca geliştirilen v-cEEG-CARFS15 sistemi ile amplitüd, süreklilik, interburst interval, frekans, simetri, senkroni, uyku yapılanması, keskin dalga aktiviteleri, siklik uyku paterni, matürasyon, nöbet varlığı, zemin ritmi evrelemesi ve teknik kalite parametreleri üzerinden değerlendirildi. aEEG kayıtları iki pediatrik nörolog, bir neonatolog ve bir pediatri asistanından oluşan ekip tarafından ortak; v-cEEG kayıtları ise iki deneyimli pediatrik nörolog tarafından çift kör olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 1095 saat aEEG (ortalama 32,1 saat) ve 459 saat v-cEEG (ortalama 13,1 saat) kaydı değerlendirildi. aEEG Burdjalov skor ortalaması preterm bebeklerde $9,6 \pm 3,6$, term bebeklerde ise $11,45 \pm 1,3$ olarak bulundu. aEEG uyku-uyanıklık döngüsü parametreleri ile v-cEEG-CARFS15 skorları arasında orta–güçlü pozitif korelasyon, Burdjalov skoru ile v-cEEG-CARFS15 toplam puanları arasında ise güçlü negatif korelasyon saptandı ($p < 0.001$). e-YEEGOS kullanılarak yapılan v-cEEG değerlendirmelerinde gözlemciler arası uyum mükemmel düzeydeydi (ICC = 0,94–0,98).

Sonuç: Yeni geliştirilen e-YEEGOS kullanılarak eş zamanlı olarak değerlendirilen aEEG ve v-cEEG kayıtları, yüksek riskli yenidoğanlarda beyin fonksiyonlarının izlenmesinde birbirini tamamlayan ve yüksek derecede uyumlu bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan; amplitüd-entegre elektroensefalografi; video-konvansiyonel elektroensefalografi



SS - 35 Serebral İskemi/Reperfüzyon Hasarında İntranazal Maresin 1'in Nöroprotektif Rolü: PI3K/Akt/BDNF Yolağı ve Otofajik Akışın Düzenlenmesi

Gül Yücel¹, Kevser Tanbek², Süleyman Sandal³

¹*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye. drgulyucel@hotmail.com., <https://orcid.org/0000-0001-5753-9048>*

²*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye. kevser.tanbek@inonu.edu.tr., <https://orcid.org/0000-0003-2099-2273>*

³*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye. suleyman.sandal@inonu.edu.tr., <https://orcid.org/0000-0002-8916-3329>*

Giriş: İskemik inme, yüksek mortalite ve kalıcı engellilik oranlarıyla önemli bir sağlık sorunudur. Mevcut tedavilerin sınırlılığı nedeniyle yeni nöroprotektif stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, bir pro-çözümleyici lipid mediyatör olan Maresin 1'in (MaR1) nöroprotektif etkilerini otofaji ve apoptoz dengesi üzerinden incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Erkek Wistar Albino sıçanlarda (250-300 g) MCAO yöntemiyle 60 dk iskemi ve ardından 24-72 saatlik reperfüzyon periyotları oluşturuldu. Deney gruplarına 100 ng/kg MaR1 intranazal yolla uygulandı. Mekanizmayı aydınlatmak amacıyla bir gruba otofaji inhibitörü 3-Metiladenin (3-MA; 15 mg/kg/gün, i.p.) verildi. Nörolojik defisit skorlaması, Rotarod ve yapışkan çıkarma testleri uygulandı; infarkt hacimleri TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) boyamasıyla belirlendi. Otofaji (Beclin-1, LC3-II/I, p62, ATG5, ATG7), apoptoz (Bax, Bcl-2, Kaspaz-3/9), inflamasyon (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) ve nörotrofik faktörlerin (BDNF, NGF, PI3K) seviyeleri Western blot ve ELISA ile analiz edildi.

Bulgular: İntranazal MaR1 uygulaması, her iki reperfüzyon periyodunda da infarkt hacmini anlamlı derecede azaltmış ve motor fonksiyonlarda iyileşme sağlamıştır ($p < 0,05$). MaR1'in Beclin-1, LC3-II, PI3K, BDNF ve NGF düzeylerini artırdığı; TNF- α ve 8-OHdG seviyelerini ise düşürdüğü saptanmıştır. Otofajinin 3-MA ile inhibe edilmesi, MaR1'in nöroprotektif, anti-apoptotik ve nörotrofik etkilerini önemli ölçüde geri çevirmiştir.

Sonuç: Bulgularımız, MaR1'in non-invaziv intranazal uygulama ile otofajik akışı düzenleyerek ve apoptozu baskılayarak güçlü nöroproteksiyon sağladığını ortaya koymuştur. MaR1, nörotrofik desteği artırarak iskemik inme için klinik olarak uygulanabilir, yenilikçi bir terapötik potansiyel sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Maresin 1, Serebral İskemi/Reperfüzyon Hasarı, Otofaji, PI3K/Akt/BDNF yolu, İntranazal İletim, Nöroproteksiyon



SS - 36 FETAL MR İNCELEMESİNDE VENTRİKÜLOMEGALİ SAPTANAN HASTALARIN NÖROLOJİK İZLEMİ

Amaç: Fetal manyetik rezonans (MR) incelemesinde ventrikülomegali (VM) saptanan hastaların nörolojik izlemini, gelişebilecek komplikasyonları ve ek risk faktörlerini belirlemektir.

Materyal-Metot: Fetal MR'da ventrikülomegali saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Antenatal izleminde terminasyon uygulanan, yenidoğan döneminde eksitus olan ve preterm doğan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların nöromotor gelişimleri Denver II testiyle tayin edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %56,4'ü erkek(n=31), %43,6'sı kız(n=24), medyan yaş 30 aydı. (5-84) Medyan anne yaşı 31.0'di (19-44) Hastaların **%78,2(n=43)** hafif, **%7,3'ü orta(n=4)**, **%14,5(n=8) şiddetli VM'ydi**. Hastaların %40'ında (n=22) fetal MR'da ek anomali vardı. Elli beş hastanın 11'inde epilepsi (%20), 12 hastada ise (%21,8) gelişim geriliği saptandı. Tek değişkenli regresyon analizinde fetal MR'da ek anomali (OR:10,732, p:0,005), kardiyak anomali (OR:4,405, p:0,043), VM derecesi (OR:3,496, p:0,004) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) izlenmiş olmanın (OR:6,359, p:0,014) epilepsi gelişimini istatistiksel anlamlı olarak artırdığı saptandı. Çok değişkenli regresyon analizinde ise sadece VM derecesindeki artışın epilepsi gelişimini artırdığı saptandı. (tablo 1)

Fetal MR'da ek anomalisi olmayan 33 hastanın 3'ünde gelişim geriliği gözlenirken (%9), ek anomalisi olan 22 hastanın 9'unda (%40,9) gelişim geriliği saptandı (p=0,005). Kardiyak anomalisi olan 12 hastanın 6'sında (%50) gelişim geriliği görülürken kardiyak anomalisi olmayan 43 hastanın 6'sında (%13,9) gelişim geriliği saptandı (p=0,008). YDYBÜ'nde izlenmiş olan 21 hastanın 9'unda gelişim geriliği saptanmışken, postnatal YDYBÜ ihtiyacı olmamış 34 hastanın sadece 3'ünde gelişim geriliği saptandı (p=0,003).

Sonuç: Fetal MR' da ventrikülomegali saptanan hastalarda ek santral sinir sistemi ve kardiyak anomali olması gelişim geriliği ve epilepsi riskini artırmaktadır.

	Tek Değişkenli RA OR	95%CI	p-değeri	Çok Değişkenli RA OR	95%CI	p-değeri
Anne yaşı	1,138	0,999-1,301	0,060			
Cinsiyet	1,096	0,290-4,139	0,892			
Ek kranial anomali varlığı	10,731	2,033-56,630	0,005	0,204	0,032-1,295	0,092
Kardiyak anomali varlığı	4,405	1,048-18,511	0,043	0,277	0,045-1,690	0,164
VM derecesi	3,496	1,504-8,126	0,004	2,811	1,016-7,777	0,047
YDYBÜ izlem	6,359	1,453-27,837	0,014	1,710	0,283-10,329	0,558
Anne-baba arasında akrabalık	2,375	0,488-11,551	0,284			

Kısaltmalar: RA: Regresyon analizi; OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval VM: Ventrikülomegali YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi



SS - 37 RATLARDA KAN KAYBI İLE ELDE EDİLEN DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE BEYİN HÜCRELERİNDE/NÖRONLARDA APOPTOZİSİN KASPAZ-3 YÖNTEMİ İLE GÖSTERİLMESİ

GİRİŞ

- Demir, merkezi sinir sisteminde nöronal gelişim, enerji metabolizması, nörotransmitter sentezi ve hücrel homeostaz için kritik bir elementtir.
- Demir eksikliği ve özellikle demir eksikliği anemisi, yalnızca hematolojik bir bozukluk değil; beyin dokusunda yapısal ve işlevsel hasara yol açabilen sistemik bir durumdur.
- Nöronal hasarın önemli mekanizmalarından biri apoptozistir ve kaspaz-3, bu sürecin güvenilir göstergelerinden biridir.
- Mevcut literatürde flebotomi temelli modeller arasında protokol süresi, kan alma miktarı ve değerlendirme ölçütleri açısından farklılıklar bulunmaktadır; bu çalışmada ise bu soruna yanıt olarak daha standart, tekrarlanabilir ve karşılaştırılabilir bir deneysel model oluşturulması hedeflenmiştir.

AMAÇ

- Erişkin dişi Wistar albino ratlarda tekrarlayan venöz flebotomi ile demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi oluşturmak.
- Oluşturulan modelin biyolojik geçerliliğini hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirmek.
- Beyin dokusunda gelişen nöronal hasar ve apoptozisi, özellikle kaspaz-3 immünohistokimyasal boyaması ile ortaya koymak.

GEREÇ

- Araştırmada 32 erişkin dişi Wistar albino rat kullanıldı.
- Hayvanlar 4 gruba ayrıldı; her grupta 8 rat yer aldı.

YÖNTEM

- Deneysel model, kuyruk ucundan uygulanan tekrarlayan minimal invaziv flebotomi ile oluşturuldu.
- Deney sonunda kan örneklerinde hemoglobin, ferritin, serum demir ve SDBK/TIBC düzeyleri değerlendirildi.
- Beyin dokusunda histopatolojik inceleme hematoksilin-eozin boyası ile yapıldı.
- Nöronal apoptozis kaspaz-3 immünohistokimyasal boyama ile değerlendirildi.
- Veriler SPSS 26.0 ile analiz edildi; sürekli değişkenlerde dağılım uygunluğu çarpıklık ve basıklık katsayılarıyla değerlendirildikten sonra gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post-hoc testlerle, ordinal kategorik histopatolojik ve Kaspaz-3 verileri ise Pearson ki-kare ve gerektiğinde Fisher'in kesin ki-kare testiyle yapıldı; çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı ve eksik veriler için imputasyon yapılmadı.

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Parametre	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
Hemoglobin (g/dL) Ortalama±SS	12,04 ± 1,49	11,93 ± 0,92	11,83 ± 0,58	9,75 ± 1,01	0,000
Ferritin (ng/mL) Ortalama±SS	26,14 ± 4,77	16,16 ± 0,70	18,01 ± 2,11	17,77 ± 1,66	0,000
Serum Demir (µg/dL) Ortalama±SS	220,19 ± 55,11	244,6 ± 86,35	187,3 ± 106	244,7 ± 52,3	0,420
SDBK (µg/dL) Ortalama±SS	305,48 ± 96,58	394,7 ± 115,4	462,1 ± 99,9	391,7 ± 72,8	0,847

Biyokimyasal Profili İncelendiğinde, **Fenotipi Ayıran Ana Parametreler Hb (Aneminin Derinliği) Ve Ferritin (Depo Demir) Oldu;**

Çünkü Hb'de Özellikle **G4'te Belirgin Düşüş**, Ferritinde İse **Kontrol Grubunda Anlamlı Yüksek Değer** Görüldü.

Buna Karşılık Tek Zamanlı **Serum Demir Ve SDBK** Ölçümleri Grupları İstatistiksel Olarak Ayırmadı

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR (H&E) – DEJENERATİF NÖRON

Skor (Dejeneratif Nöron)	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8	
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Grup 2	1	0	1	1	0	1			
Grup 3		1	2	1	2	1	2	2	
Grup 4	2	3	1	3	3	2	2	3	
Dejeneratif Nöron Düzeyi	Grup 1 (n; %)	Grup 2 (n; %)	Grup 3 (n; %)	Grup 4 (n; %)	χ ²	p			
Yok	8 (100,0%)a	2 (33,3%)b	0 (0,0%)b	0 (0,0%)b	31,029	<0,001			
Az	0 (0,0%)a	4 (66,7%)b	3 (42,9%)a,b	1 (12,5%)a,b					
Yoğun	0 (0,0%)a	0 (0,0%)a	4 (57,1%)a	3 (37,5%)a					
Şiddetli	0 (0,0%)a	0 (0,0%)a	0 (0,0%)a	4 (50,0%)a					



Modelimizde anemi şiddeti arttıkça beyin dokusunda ışık mikroskopik düzeyde yapısal hasarın nasıl değiştiğini gösteriyorum.

Histopatolojik skorlamada 0 'yok', 1 'az', 2 'yoğun', 3 'şiddetli' dejenerasyonu ifade ediyor;

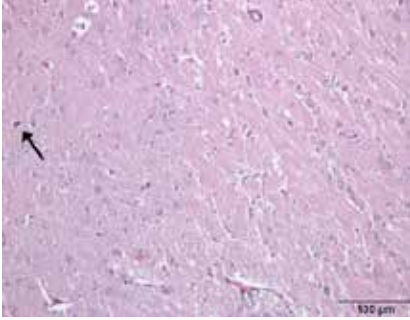
tabloda siyah kutu olan yerlerde ilgili ratın doku örneği olmadığı belirtildi.

Sonuçlara baktığımızda Grup 1 tamamen 'dejenerasyon yok' (%100) iken,

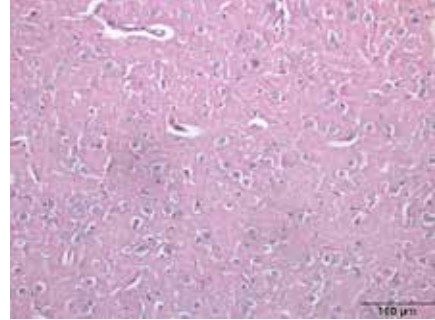
dejenerasyon bulguları deney gruplarında artıyor ve gruplar arası fark istatistiksel olarak çok belirgin ($p<0,001$).

Çoklu karşılaştırmalar da bu artışın yönünü netleştiriyor: Grup 1 en korunmuş grup; Grup 4'te 'şiddetli' dejenerasyon oranı %50 ile en yüksek.

HEMATOKSİLEN - EOSİN İLE BOYAMA



Grup 1 (Kontrol Grubu) Hematoksilen - Eosin ile Boyama



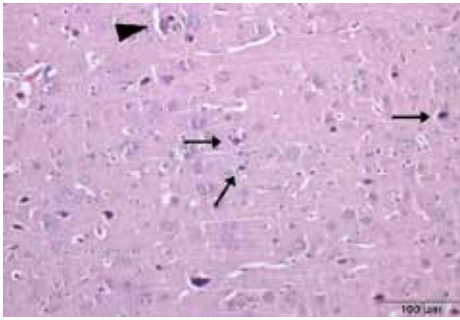
Grup 2 (Demir Eksikliği Oluşturulmuş Grup)

GRUP 1- : Normal Nöron

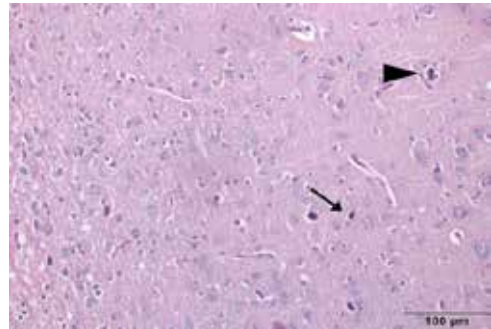
GRUP 2-Hafif Dejeneratif ve Nekrotik Hücreler :

Beyin parankiminde genel mimari büyük ölçüde korunmakla birlikte, dağınık alanlarda hafif nöronal dejenerasyon ve seyrek nekrotik nöronlar izlenmektedir.

Okla işaretli nöronda hücre gövdesinde büzüşme ve çekirdekte belirgin koyulaşma/kondensasyon (piknoz) dikkati çekmektedir; bu görünüm dejenerasyon-nekroz ile uyumlu nöronal hasarı düşündürür.



Grup 3 (Demir Eksikliği Oluşturulmuş Grup)
Grup 3 :Okbaşı: gliyozis Ok: nekrotik nöron



Grup 4 (Demir Eksikliği Anemisi Oluşturulmuş Grup)
GRUP 4:Okbaşı: gliyozis; Oklar: yoğun dejeneratif/nekrotik nöronlar

NEKROZE NÖRON DÜZEYLERİ

Skor (Nekrotik Nöron)	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	0	0	1	0	0	1		
Grup 3		1	2	1	1	1	1	1
Grup 4	2	3	1	2	2	1	2	3

Not: Histopatolojik skorlamada; 0: Yok, 1: Az, 2: Yoğun, 3: Şiddetli dejenerasyon düzeyini ifade etmektedir. *(siyah kutucuklara denk gelen yerlerde ratlara ait doku örneği yoktur).



Nekroze Nöron Düzeyi	Grup 1 (n; %)	Grup 2 (n; %)	Grup 3 (n; %)	Grup 4 (n; %)	χ^2	p
Yok	8 (100,0%) ^a	4 (66,7%) ^{a,b}	0 (0,0%) ^{b,c}	0 (0,0%) ^c	28,990	<0,001
Az	0 (0,0%) ^a	2 (33,3%) ^{a,b}	6 (85,7%) ^b	2 (25,0%) ^b		
Yoğun	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	1 (14,3%) ^a	4 (50,0%) ^a		
Şiddetli	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	2 (25,0%) ^a		

Flebotomi şiddeti arttıkça (özellikle Grup 3–4) yalnızca dejenerasyon değil, **geri dönüşümsüz hücresel ölüm** göstergesi olan nekroz da belirginleşiyor.

Kontrol grubunda nekrozun hiç olmaması (%100 yok), modelin ‘bazal doku bütünlüğünü’ koruduğunu gösteriyor.

İstatistiksel farkın $p < 0,001$ olması, bu dağılımın tesadüf olmadığını destekliyor.

Çoklu karşılaştırmaların yönü de net: Grup 3’te nekroz çoğunlukla ‘az’ düzeydeyken, **Grup 4’te yoğun ve şiddetli nekroz oranları yükseliyor**; bu da anemi/ demir kaybı koşullarında nöronal hasarın nekrotik boyuta ilerleyebildiğini düşündürüyor.

NÖRONOFAJİ BULGULARI

Skor (Nöronofaji)	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	0	0	0	0	0	1		
Grup 3		1	2	1	1	1	1	1
Grup 4	2	2	1	2	2	2	2	3

Nöronofaji Düzeyi	Grup 1 (n; %)	Grup 2 (n; %)	Grup 3 (n; %)	Grup 4 (n; %)	χ^2	p
Yok	8 (100,0%) ^a	5 (83,3%) ^a	0 (0,0%) ^b	0 (0,0%) ^b	34,132	<0,001
Az	0 (0,0%) ^a	1 (16,7%) ^{a,b}	6 (85,7%) ^b	1 (12,5%) ^{a,b}		
Yoğun	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	1 (14,3%) ^a	6 (75,0%) ^b		
Şiddetli	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	1 (12,5%) ^a		

Nöronofaji, mikroglianin hasarlı nöronları fagosite etmeye başladığını gösteren bir bulgu.

Kontrol grubunda nöronofaji tamamen yokken (%100 ‘yok’),

Demir eksikliği/anemi şiddeti arttıkça (özellikle Grup 3 ve daha belirgin olarak Grup 4) mikrogliyal fagositik süreçler belirginleşiyor.

İstatistiksel olarak $p < 0,001$ olması, bu dağılımın rastlantısal olmadığını; yani modelde hasar arttıkça ‘temizleme/yıkım’ yanıtının da arttığını destekliyor.”

FOKAL GLİYÖZİS

Skor (Fokal Gliyosis Alanları)	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8
Grup 1	0	0	1	0	0	0	0	1
Grup 2	0	0	1	0	0	1		
Grup 3		1	2	1	2	1	1	1
Grup 4	2	2	1	2	2	1	2	2

Fokal Gliyosis Odak Düzeyi	Grup 1 (n; %)	Grup 2 (n; %)	Grup 3 (n; %)	Grup 4 (n; %)	χ^2	p
Yok	6 (75,0%) ^a	4 (66,7%) ^{a,b}	0 (0,0%) ^{b,c}	0 (0,0%) ^c	21,138	<0,001
Az	2 (25,0%) ^a	2 (33,3%) ^a	5 (71,4%) ^a	2 (25,0%) ^a		
Yoğun	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	2 (28,6%) ^{a,b}	6 (75,0%) ^b		
Şiddetli	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

Fokal gliyozis, nöronal hasara yanıt olarak gelişen glial aktivasyonu yansıtır.

Kontrol grubunda gliyozis çoğunlukla yokken (%75 ‘yok’),

Demir eksikliği/anemi şiddeti arttıkça gliyotik yanıt belirginleşiyor;

Özellikle Grup 4’te ‘yoğun’ gliyozis oranı %75’e çıkıyor ve fark $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı.



ASTROSİTİK GLİYOZİS + MİKROGLİYOZİS

Skor (Astroglıyozis ve mikrogliyozis)	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	0	0	0	0	0	1		
Grup 3		1	2	1	2	1	1	1
Grup 4	2	2	1	2	2	1	2	2

Astroglıyozis ve Mikrogliozis Düzeyi	Grup 1 (n; %)	Grup 2 (n; %)	Grup 3 (n; %)	Grup 4 (n; %)	χ^2	p
Yok	8 (100,0%) ^a	5 (83,3%) ^a	0 (0,0%) ^b	0 (0,0%) ^b	28,703	<0,001
Az	0 (0,0%) ^a	1 (16,7%) ^{a,b}	5 (71,4%) ^b	2 (25,0%) ^b		
Yoğun	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	2 (28,6%) ^b	6 (75,0%) ^b		
Şiddetli	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

Astrosit ve mikrogliya aktivasyonu, nöronal hasara eşlik eden **reaktif glial yanıtın** doğrudan göstergesidir.

Kontrol grubunda aktivasyonun tamamen yok olması (%100), bazal dokunun korunmuş olduğunu gösteriyor.

Demir eksikliği/anemi şiddeti arttıkça (özellikle Grup 3 ve daha belirgin olarak Grup 4) glial yanıt yükseliyor;

Grup 4'te 'yoğun' aktivasyonun %75'e çıkması ve p<0,001 düzeyindeki anlamlılık, hasar şiddetiyle glial aktivasyonun birlikte arttığını destekliyor.

HİPEREMİ DÜZEYLERİ

Skor (Hiperemi)	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	1	0	1	0	0	1		
Grup 3		1	2	1	1	1	1	1
Grup 4	2	3	1	2	3	1	2	3

Not: Histopatolojik skorlamada; 0: Yok, 1: Az, 2: Yoğun, 3: Şiddetli dejenerasyon düzeyini ifade etmektedir. *(siyah kutucuklara denk gelen yerlerde ratlara ait doku örneği yoktur).

Hiperemi Düzeyi	Grup 1 (n; %)	Grup 2 (n; %)	Grup 3 (n; %)	Grup 4 (n; %)	χ^2	p
Yok	8 (100,0%) ^a	3 (50,0%) ^{a,b}	0 (0,0%) ^b	0 (0,0%) ^b	28,463	<0,001
Az	0 (0,0%) ^a	3 (50,0%) ^{a,b}	6 (85,7%) ^b	2 (25,0%) ^b		
Yoğun	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	1 (14,3%) ^a	3 (37,5%) ^a		
Şiddetli	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	3 (37,5%) ^a		

Hiperemi, dokunun inflamatuvar yanıtının damar yatağına yansımasıdır.

Kontrol grubunda hipereminin tamamen yok olması (%100) vasküler bütünlüğün korunduğunu gösteriyor.

Anemi/demir eksikliği şiddeti arttıkça hiperemi belirginleşiyor;

Grup 3'te çoğunluk 'az' düzeydeyken,

En ağır protokol olan Grup 4'te **yoğun ve şiddetli** hiperemi oranlarının yükselmesi, vasküler konjesyonun bu grupta belirginleştiğini destekliyor."

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR: KASPAZ-3

Histolojik Skor	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	1	0	1	1	0	1		
Grup 3		1	3	2	2	1	2	2
Grup 4	3	3	2	2	3	2	3	3

Not: Histopatolojik skorlamada; 0: Yok, 1: Az, 2: Yoğun, 3: Şiddetli dejenerasyon düzeyini ifade etmektedir.
*(siyah kutucuklara denk gelen yerlerde ratlara ait doku örneği yoktur)



Kaspaz-3 Boyama Düzeyi	Grup 1 (n; %)	Grup 2 (n; %)	Grup 3 (n; %)	Grup 4 (n; %)	χ^2	p
Yok	8 (100,0%) ^a	2 (33,3%) ^b	0 (0,0%) ^b	0 (0,0%) ^b	32,946	<0,001
Az	0 (0,0%) ^a	4 (66,7%) ^b	2 (28,6%) ^{a,b}	0 (0,0%) ^b		
Yoğun	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a	4 (57,1%) ^a	3 (37,5%) ^a		
Şiddetli	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^{a,b}	1 (14,3%) ^{a,b}	5 (62,5%) ^b		

Morfolojide gördüğümüz nöronal hasarı, apoptozun yürütücü belirteci olan kaspaz-3 ile **moleküler olarak doğruluyorum**.

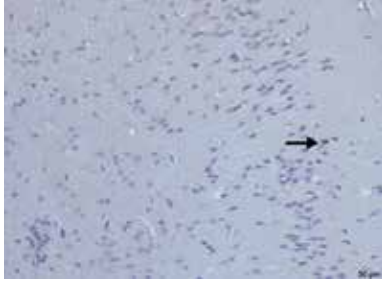
Skor 0–3 sistemiyle ‘yok–az–yoğun–şiddetli’ şeklinde derecelendirme yapıldı.

Sonuçlar kademeli bir artış gösteriyor: kontrol grubunda kaspaz-3 tamamen negatifken,

Demir eksikliği/anemi şiddeti arttıkça kaspaz-3 pozitifliği yükseliyor ve (Grup 4) şiddetli boyanma oranı en yüksek düzeye ulaşıyor.

Bu da demir eksikliğinin beyinde apoptotik aktiviteyi belirgin artırdığını destekliyor.”

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYANMA



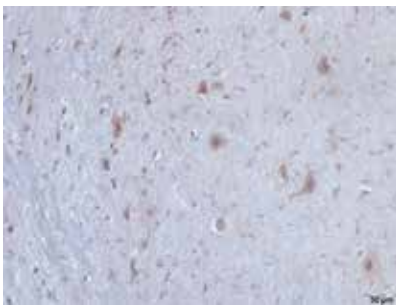
Grup 1 (Kontrol grubu) Kaspaz-3
Grup 1 (Kontrol): Tüm kesitlerde kaspaz-3 negatif (skor 0)



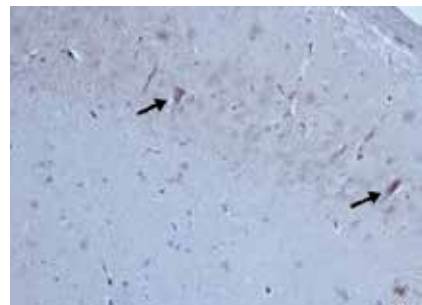
Grup 2 (Demir Eksikliği Oluşturulmuş Grup) Kaspaz-3
Grup 2 (Hafif DE): Sınırlı sayıda hafif pozitiflik (skor 1)

Kesitte genel olarak **çok zayıf arka plan** hakimdir; buna eşlik eden şekilde **seyrek ve fokal Kaspaz-3 pozitif hücreler** izlenmektedir. Bu dağılım, demir eksikliği koşullarında **düşük düzey apoptotik aktivasyon** ile uyumludur

Ok, **Kaspaz-3 pozitif bir hücreyi** göstermektedir: hücrede **kahverengi sitoplazmik veya perinükleer boyanma** mevcuttur. Bu bulgu, **apoptozis yolak aktivasyonu** lehinedir.



Grup 3 (Demir Eksikliği Oluşturulmuş Grup) Kaspaz-3
Grup 3 (Belirgin DE): çoğunlukla yoğun boyanma (skor 2)



Grup 4 (Demir Eksikliği Anemisi Oluşturulmuş Grup) Kaspaz-3
Grup 4 (DEA): En yüksek kaspaz-3 aktivasyonu (skor 3)

TARTIŞMA: Flebotomi ile oluşturulan demir eksikliği ve özellikle demir eksikliği anemisi, beyin dokusunda nöronal hasar, glial yanıt ve Kaspaz-3 pozitifliği artışı ile birlikte değerlendirildiğinde, demir kaybının yalnız hematolojik değil aynı zamanda nörobiyolojik düzeyde de anlamlı sonuçlar doğurduğunu göstermiştir.

SONUÇ: Bu çalışma, flebotomi temelli deneysel modelde demir eksikliği derinleştikçe Hb ve ferritin düşüşüne eşlik eden histopatolojik hasar ve apoptotik aktivite artışını ortaya koyarak, DE'den DEA'ya uzanan sürecin beyin dokusunda kademeli bir hasar örüntüsü oluşturduğunu göstermiştir.

GELECEK ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİ: Gelecekte yapılacak çalışmalarda, bu histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların davranışsal testler, bölgesel beyin analizleri ve ek moleküler belirteçlerle desteklenmesi, demir eksikliğinin nörogelişimsel etkilerinin daha kapsamlı ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.



SS - 38 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde aEEG'nin Tanı ve İzlemdeki Yeri

Özlem ATEŞ YAMAN¹, Mehmet Semiz¹, Deniz AKÇA³, Melek AKAR³, Aslıhan ABBASOĞLU³, Pınar GENÇPINAR²

¹*İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı*

²*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı*

³*İzmir Şehir Hastanesi Yenidoğan Anabilim Dalı*

Amaç: Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde aEEG uygulanan hastaların elektrofizyolojik bulgularını ve aEEG'nin tanı ve tedaviye katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya, YYBÜ'de aEEG uygulanmış **48 yenidoğan** dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik tanıları, aEEG paternleri, nöbet aktivitesi, standart EEG ve kraniyal MRG bulguları retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 48 yenidoğanın **23'ü (%47,9) kız, 25'i (%52,1) erkekti**. Olguların **40'ı (%83,3) term, 8'i (%16,7) preterm** yenidoğandı. aEEG için en sık endikasyon asfiksi olup olguların büyük çoğunluğunu oluşturmaktaydı. aEEG kayıtları değerlendirildiğinde burst-supresyon, hemisferik asimetri, süreklilik kaybı, düşük voltajlı arka plan ve epileptiform aktivite gibi anormal bulgular saptandı. Asfiksi veya nöbet nedeniyle bağlanan aEEG verisine ulaşılabilen hastaların **%72,9'unda aEEG anormal** olarak değerlendirildi. Çalışmamızda **elektrografik nöbet aktivitesi 24 hastada (%50)** saptanmış olup, bu nöbetlerin bir kısmının klinik olarak sessiz olduğu görüldü. 18 hastaya (%37,5) antinöbet ilaç başlandığı görüldü. aEEG bulguları özellikle süreklilik kaybı, burst-supresyon paterni, yaygın amplitüd düşüklüğü ve belirgin hemisferik asimetri varlığında daha ağır santral sinir sistemi tutulumuna işaret etmekteydi. Kraniyal MRG'si anormal olan olguların %91,9'unda aEEG'de süreklilik kaybı, burst-supresyon paterni, belirgin hemisferik asimetri veya epileptiform aktivite gibi anormal paternlerin izlenmesi, aEEG ile yapısal beyin hasarı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, kraniyal MRG'si normal olan olguların %90,9'unda aEEG normal olarak değerlendirilirken, %9,1'inde aEEG anormalliği izlenmesi, aEEG'nin yapısal olarak normal görünen beyinlerde dahi fonksiyonel bozukluğu ortaya koyabildiğini düşündürmektedir. Bulgularımız, aEEG'nin özellikle klinik olarak sessiz nöbetlerin saptanmasında ve beyin hasarının erken değerlendirilmesinde önemli bir araç olduğunu göstermektedir. Standart EEG'nin normal olduğu bazı olgularda aEEG'nin ek tanısal katkı sağladığı görüldü. aEEG ile elde edilen fonksiyonel verilerin, kraniyal MRG'de saptanan yapısal hasar ile büyük ölçüde uyumlu olduğu izlendi.

Sonuç: aEEG, yenidoğanlarda özellikle asfiksi varlığında nöbetlerin erken tanınması, kraniyal MRG bulguları ile birlikte beyin hasarının değerlendirilmesi ve prognozun öngörülmesinde değerli bir monitörizasyon yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: aEEG monitörizasyonu, asfiksi, yenidoğan nöbetleri



SS - 39 Yenidoğan Hipoksik-İskemik Ensefalopati Rat Modelinde CCR5 İnhibitörü Maraviroc'un Nöroprotektif Etkileri

Pınar Gençpınar^{1,2,3}, Özgem Uysal⁴, Murat Aydemir⁵, Guncce Basarir⁶, Şeyda Demir⁷, Canberk Yılmaz⁸, Aslı Çelik⁹, Hüsnü Alper Bağrıyanık⁷, Osman Yılmaz⁹, Yavuz Oktay¹⁰

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

² İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İzmir

³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sinir Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir

⁵ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

⁶ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İstanbul

⁷ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁸ Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

⁹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı, İzmir

¹⁰ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Giriş

Hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE), yenidoğanlarda mortalite ve uzun dönem nörolojik sekellerin temel nedenlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde insidansı her 1.000 canlı doğumda yaklaşık 1,7 iken, az gelişmiş bölgelerde 1.000 canlı doğumda 2,3 ile 30,6 arasında değişmektedir.

Yenidoğanlarda HİE, tek bir hasar mekanizmasından ziyade; oksidatif stres, glutamaterjik eksitotoksiste, mitokondriyal disfonksiyon, nöroinflamasyon, hücre içi Ca^{+2} birikimi ve apoptotik yolların aktivasyonunu içeren karmaşık patolojik süreçler aracılığıyla gerçekleşir. Peripartum dönemdeki hipoksik-iskemik olayı takiben beyin hasarı, dört belirgin evre ile karakterize, dinamik ve çok fazlı bir süreçle meydana gelir. İlk evre, olaydan dakikalar veya saatler sonra meydana gelen primer enerji yetmezliği ile karakterize olup, bozulmuş oksidatif metabolizma, ATP kaynaklarının tükenmesi, sitotoksik ödem ve glutamaterjik eksitotoksiste ile akut nöronal hasara yol açar. Bunu, genellikle birkaç saat süren, inflamatuvar ve apoptotik yolların aktivasyonuna rağmen kısmi metabolik kompensasyonun görülebildiği bir latent evre izler. Hücrel homeostaz etkili bir şekilde yeniden sağlanamazsa, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, tekrarlayan eksitotoksiste, serebral hiperperfüzyon ve gecikmiş nöronal hücre ölümü ile karakterize olan sekonder evreye geçilir. Son olarak, ilk hasardan haftalar veya aylar sonrasına kadar devam eden, astrogliozis, remodeling ve progresif nöron kaybı ile ilişkili tersiyer evreye geçilir. Aynı zamanda metabolik yük, vaskülerite ve nörogeşimsel duyarlılığa bağlı olarak bölgeye özgü beyin hasarı paternleri oluşur. Beyin hasarı en yaygın olarak iki ana patern izler: bazal ganglionlar ve talamusu içeren, sıklıkla perioldandik kortekse uzanan derin gri çekirdek tutulumu ve parasagittal sınır bölgelerini etkileyen, hipokampüsün sıklıkla dahil olduğu watershed kortiko-subkortikal. Ek olarak, beyin hasarı paternleri gestasyonel yaşla birlikte değişim gösterir. Term yenidoğanlarda kortikal ve subkortikal gri cevher tutulumu daha baskınken, periventriküler beyaz cevher hasarı preterm bebekler için daha karakteristiktir.

Hipoksik-iskemik beyin hasarının heterojenitesi ve karmaşık mekanizması tedaviye karar verme sürecini zorlaştırmakta ve tek tip tedavi stratejilerinin etkinliğini sınırlamaktadır. Son yıllarda obstetrik ve yenidoğan bakımı alanlarındaki belirgin ilerlemelere rağmen, HİE için en etkili strateji hala primer korunmadır. Bugüne kadar klinik etkinliği kanıtlanmış en etkili tedavi terapötik hipotermi olmakla beraber, nöroprotektif faydası yetersiz kalabilmekte ve tüm hastalara uygulanamamaktadır. Bu nedenle, yardımcı ve alternatif terapötik yaklaşımlara duyulan ihtiyaç varlığını korumaktadır. Özellikle latent ve sekonder evrelerdeki patofizyoloji, süregelen nöroinflamasyon, mikrogliyal aktivasyon ve gecikmiş nöronal hasar ile karakterize kritik terapötik pencere sunmaktadır. Bu bağlamda, C-C motif kemokin reseptörü 5 (CCR5) selektif inhibitörü olan Maraviroc, nöroinflamasyon ve iskemik beyin hasarının deneysel modellerinde gelecek vaat eden bir aday olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmada, kemokin reseptörlerinden CCR5 inhibitörü olan Maraviroc'un yenidoğan HİE modelinde nöroprotektif potansiyelinin prelinik olarak araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız, CCR5 sinyalizasyonunun inhibisyonunun hipokampal ve kortikal bölgelerde nöronal canlılık, hücrel proliferasyon ve nörogenez üzerindeki hipoksik-iskemik hasar kaynaklı olumsuz etkilerin şiddetini azaltabileceği hipotezinden yola çıkılarak, yenidoğan HİE modelinde Maraviroc'un etkilerinin araştırıldığı ilk prelinik çalışmadır.

Materyal ve Metot

Çalışmanın in vivo bölümünde toplam 29 rat, 1) HİE (n=7); 2) HİE + dimetil sülfoksit (DMSO) + Maraviroc (n=9); 3) HİE + DMSO (n=8); ve 4) Sham kontrol (n=5) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Motor performans değerlendirmeleri postnatal P6. ve P7. günlerde yapıldı. Yenidoğan hipoksik-iskemik beyin hasarı, postnatal 7. günündeki (P7) Wistar Albino ratlarda unilateral karotis arter ligasyonu ve ardından sistemik hipoksi uygulanarak (Rice-Vannucci modeli) oluşturuldu. Tedavi grubuna hipoksinin tamamlanmasından 30 dakika sonra, karotid ligasyonundan 24 saat sonra (P8) ve 48 saat sonra (P9) olmak üzere toplam 3 kez Maraviroc, %100 DMSO içinde çözülerek 20 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. P7'deki HİE indüksiyonunun ardından değerlendirmeler P8 ve P9'da tekrarlandı.

Fiziksel büyüme ve gelişim değerlendirmeleri kapsamında canlı ağırlık ölçümü yapıldı; emekleme ve yürüme davranışı ile kulakların ve gözlerin açılma zamanları kaydedildi. Motor büyüme ve gelişim değerlendirmeleri kapsamında ise ön ve arka pençe kavrama testi, ön ve arka bacak süspansiyon testi, doğrulma refleksi, uçurumdan kaçınma testi, işitsel irkilme testi ve negatif jeotaksi testi uygulandı.

Motor değerlendirmeleri yapılan ratlar P10'da sakrifiye edilerek beyin dokuları histoloji kaplarına alındı. Histopatolojik analizlerde Cresyl Violet boyası kullanılarak hipokampüsün CA1, CA3 ve Subikulum bölgeleri incelendi. CCR5 immünoreaktivitesi ise, CCR5 spesifik primer antikor (1:100 seyreltme) kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

CA1 bölgesinde ortalama nöron sayıları, Sham grubunda HİE ve HİE+DMSO gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.0001$). HİE+DMSO+Maraviroc grubunda ise nöron sayıları her iki gruba göre anlamlı düzeyde artmakla beraber ($p<0.0001$); Sham grubuna göre düşüktü. Subikulum bölgesinde



HİE ve HİE+DMSO gruplarında nöron sayıları Sham grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.0001$); buna karşın HİE+DMSO+Maraviroc grubunda, her iki gruba göre nöron sayılarında anlamlı bir artış mevcuttu (sırasıyla $p<0.0001$ ve $p<0.01$). CA3 bölgesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Motor değerlendirmede ise, P7'de Sham grubunda yürüme skoru 25.6 ± 4.9 iken diğer tüm gruplarda 30 olarak saptandı ($p=0.002$). P8'de ise Sham grubunda skor 18.4 ± 5.5 , HİE+DMSO+Maraviroc grubunda 24.2 ± 2.8 , HİE ve HİE+DMSO gruplarında ise 30 olarak bulundu ($p=0.001$). Negatif jeotaksi latansı da gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi. P8'de latans süreleri HİE grubunda 29.3 ± 13 sn, HİE+DMSO+Maraviroc grubunda 13.9 ± 5.1 sn, HİE+DMSO grubunda 27.6 ± 3 sn ve Sham grubunda 12.4 ± 4.5 sn olarak ölçüldü ($p=0.001$). P9'da ise bu değerler sırasıyla 25.7 ± 12.5 sn, 16.8 ± 6.8 sn, 25.1 ± 4.5 sn ve 12.2 ± 4.3 sn olarak saptandı ($p=0.009$). Arka bacak süspansiyon testinde de gruplar arasında hem P8'de hem de P9'da anlamlı fark saptandı. Sham grubu en yüksek performansı gösterirken, HİE+DMSO+Maraviroc grubunun süspansiyon süreleri HİE ve HİE+DMSO gruplarına göre daha yüksek idi (P8, $p=0.001$; P9, $p=0.001$).

Sonuç

Çalışmamız, Maraviroc ile CCR5'in farmakolojik inhibisyonunun yenidoğan HİE modelinde nöroproteksiyon sağladığına dair ilk preklinik kanıtı sunmaktadır. Bulgularımız, CCR5'in biyolojik olarak anlamlı bir terapötik hedef olduğunu desteklemekte ve Maraviroc'un yenidoğanlarda HİE'de nöroproteksiyon için umut vadeden yardımcı bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

Merkezi sinir sisteminde astrositler, mikroglialar ve nöronlarda eksprese edilen CCR5'in fizyolojik koşullarda nörogelişim ve sinaptik plastisiteyi düzenlerken; iskemik beyin hasarı gibi patolojik durumlarda ekspresyonunun arttığı ve nöroinflamatuvar süreçler ve sekonder doku hasarına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Maraviroc'un HİE bağlamında nöronal hasarı, doğrudan nöronlar üzerindeki bir etkiden ziyade, inflamatuvar kaskatı modüle ederek azalttığı düşünülmektedir. Klinik perspektiften bakıldığında, terapötik hipotermi yetersiz kaldığı durumlarda Maraviroc gibi FDA onaylı ve pediatrik güvenlilik profili bilinen bir ilacın yardımcı strateji olarak kullanılması büyük bir potansiyel taşımaktadır.

Maraviroc ile CCR5 kemokin reseptörünün farmakolojik inhibisyonunun yenidoğan HİE modelinde nöroproteksiyon sağladığına dair ilk preklinik kanıtları ortaya koyan bu çalışmada, söz konusu nöroprotektif etki hem histopatolojik bulgular hem de motor performans verileriyle desteklenmiştir. Sonuçlarımız HİE'de yalnızca primer enerji yetmezliğini değil, inflamasyonla ilişkili sekonder hasar mekanizmalarını da hedeflemenin uygulanabilir bir terapötik yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antagonizm, CCR5, hipoksik-iskemik ensefalopati, Maraviroc, nöroproteksiyon.



SS - 40 Nörogelişimsel gerilikle ilişkili bir aday gen olan KATNAL2 disfonksiyonunun hasta nöral progenitör hücreleri ve zebra balığı modelinde fonksiyonel çalışmalarla gösterilmesi

Semra HIZ KURUL¹, Ece Sönmezler Adalı², Özlem Erez², Ahmet Yaramış³, Burcu Ekinci², Tutku Yaraş², Gülçin Çakan Akdoğan², Rita Horvath⁴, Hanns Lochmüller⁵, Yavuz Oktay²

¹İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi Nadir Hastalıklar Platformu; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi Nadir Hastalıklar Platformu

³Özel Muayenehane Diyarbakır

⁴University of Cambridge, Department of Clinical Neurosciences

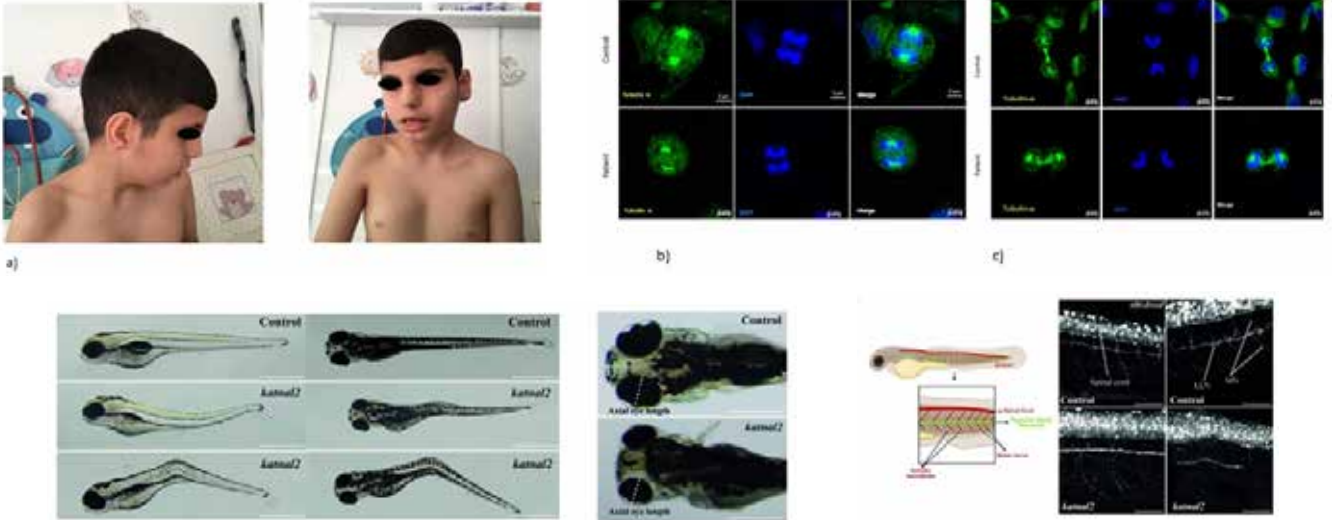
⁵University of Ottawa, Brain and Mind Research Institute

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Amaç: KATNAL2 geni mikrotübül kesici bir enzimi kodlamakta olup fare hücre kültürü ve alt organizmalarda sinir hücresi aksonlarının uzaması ve hücre bölünmesi sırasında mitotik iğciklerin oluşumu gibi mikrotübül ilişkili işlevlerde rol aldığı bildirilmiştir. Az sayıda yayında, insanda otistik spektrum bozukluğu için bir aday risk geni olduğu ve nörogelişimsel fenotiplerle ilişkilendirildiği raporlanmıştır. Ancak insan kaynaklı modellerde bu ilişkilerin altında yatan hücre mekanizmaları araştırılmamış ve insanda henüz fenotip-genotip korelasyonu kurulmamıştır. Burada, KATNAL2 geninde varyant taşıyan bir hastanın fibroblastlarından türetilen nöral progenitör hücrelerde (NPC) ve mutant zebra balığı modelinde fonksiyonel analizler gerçekleştirilerek varyasyonun patogenetik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Otistik belirtiler, zihinsel gerilik ve epilepsisi olan 10 yaşındaki erkek olgunun WES incelemesinde KATNAL2 geninde homozigot bir yanlış okuma varyantı saptanmıştır (NM_001387690.1: c.1390T>C; p.(Ser464Pro) (Resim 1a). Hastadan cilt biyopsisi ile alınan dermal fibroblastlar episomal plazmid elektroporasyon yöntemiyle önce uyarılmış pluripotent kök hücrelere (iPSC) programlanmış, daha sonra bu iPSC'ler tek katmanlı kültür protokolü kullanılarak STEMdiff™ SMADı Nöral İndüksiyon Kiti ve STEMdiff™ Nöral Progenitör Kiti ile nöral progenitör hücrelere farklılaştırılmıştır. Hasta nöral progenitör hücrelerinde mikrotübül organizasyonu ve hücre bölünmesi evreleri immunofloresan boyamaları yapılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bir zebra balığı CRISPR/Cas9 katnal2 modeli oluşturulmuş ve mutant modelde gövde paterni ve aksonal projeksiyonlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hasta nöral progenitör hücrelerinin immunofloresan boyamalarında hücre bölünmesinin anafaz evrelerinde mikrotübül ağ organizasyonunda düzensizlikler, telofaz evrelerinde ise hücre bölünmesi sırasında anormal kromatid dizilimi, polarite kaybı ve asimetrik hücre bölünmeleri saptanmıştır. Mutant katnal2 zebra balığı krispanlarında motor nöron ve posterior lateral hat sinir aksonal projeksiyonlarındaki düzensizliklerle birlikte gövdede bükülme ile karakterli anormal patern saptanmıştır (Resim1b-d).



Resim 1: a) Olgunun görünümü b) Anafaz evresinde, alfa-tubulin boyamasında hasta NPC'lerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında mitotik iğciklerin düzensiz ve dağınık oldukları görülmektedir. c) Telofaz evresinde, alfa-tubulin boyamasında hasta NPC'lerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anormal kromatid dizilimi, polarite kaybı ve asimetrik hücre bölünmesinin olduğu görülmektedir. d) Mutant katnal2 zebra balığı krispanlarında düzensiz motor nöron ve posterior lateral çizgi sinir aksonal projeksiyonlarıyla birlikte gövde paterninde anormallik izlenmektedir.

Sonuç: Sonuç olarak, KATNAL2 gen varyantı taşıyan bir hastadan elde edilmiş nöral progenitör hücrelerde mikrotübül bağımlı işlevlerdeki kusurlar fonksiyonel çalışmalarla insanda ve ayrıca zebra balığı modelinde ilk kez gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulgularının, KATNAL2 gen varyantının nörogelişimsel bir fenotiple ilişkilendirilmesinde fonksiyonel kanıtlar sağladığı ve gendeki işlev bozukluğunun altında yatan hücre mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: KATNAL2 geni, nörogelişimsel gerilik, mikrotübül, fonksiyonel çalışma



SS - 41 Genetik Hareket Bozukluklarında Klinik ve Genetik Spektrum: 5 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Ahmet Baysal¹, Arife Derda Yücel Şen¹, Özlem Uğur Aydın¹, Büşra Yemiş¹, Sinem Kocagil², Oğuz Çilingir², Kürşat Bora Çarman¹, Coşkun Yazar¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Genetik hareket bozuklukları, çocukluk çağında geniş klinik ve genetik heterojenite gösteren, tanı süreci sıklıkla gecikebilen nadir hastalıklar grubunu oluşturmaktadır.

Yöntem: Bu çalışmada, merkezimizde son 5 yıl içerisinde genetik hareket bozukluğu tanısı alan 12 olgunun klinik, genetik özellikleri ve tedavi yanıtları retrospektif olarak incelendi. Seçilmiş olgularda hareket bozukluğu fenotipleri, hasta ve aile onamı alınarak elde edilen video kayıtları eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 6'sı kız, 6'sı erkek olup, ortalama başvuru yaşı 5,66 yıl, ortalama tanı alma yaşı 8,25 yıl, başvuru ile tanı arasındaki ortalama süre 2,59 yıl olarak saptandı. En sık başvuru şikâyetleri istemsiz hareketler, yürüme bozukluğu, denge kaybı ve nöbeti. Genetik analizlerde PRRT2, ATP1A3, FITM2, SPAST, ADCY5, PANK2, NKX2-1 ve FMR1 genlerinde patojenik veya olası patojenik varyantlar saptandı. FMR1 geninde 280 CGG tekrar artışı olan hastada Frajil-X sendromu tanısı konuldu ve ellerde tremor mevcuttu. ADCY5 mutasyonuna sahip iki kardeş hastada koreiform hareketler ön plandayken, büyük kardeş 15 yaşında yürüme yetisini kaybetmişti. PANK2 mutasyonu olan iki kardeş hastada progresif distoni ve ekstrapiramidal bulgular izlendi. NKX2-1 mutasyonu olan hastalar yürüme bozukluğu ile başvurmuş olup distonik ve koreiform hareketler saptandı. PRRT2 mutasyonu bulunan olgularda epilepsi eşlik etmekte olup, literatürle uyumlu şekilde karbamazepin tedavisine yanıt gözlendi. FITM2 mutasyonu olan hastada distonik postürün yanı sıra henüz literatürde bildirilmemiş koreiform hareketler mevcuttu ve klonazepam tedavisi sonrası distonik postür geriledi. ATP1A3 mutasyonu saptanan olguda var-
yanın de-novo olduğu gösterildi.

Tablo 1. Trinükleotid tekrar artışı saptanan olguların genetik ve klinik özellikleri

Gen	Değişiklik	Patojenite	Fenotip
FMR1	>280 CGG tekrar artışı	Full mutasyon	Frajil X ile ilişkili Tremor/Ataksi Sendromu

Tablo 2. ACMG kriterlerine göre sınıflandırılan genetik varyantlar

Gen	Varyant	Zigosite	Kalıtım	ACMG	OMIM Fenotipi
PRRT2	c.649dup	Heterozigot	OD	Patojenik	Paroksizmal non-kinesijenik diskinezi, Nöbetler
PRRT2	c.649dup	Heterozigot	OD	Patojenik	Paroksizmal non-kinesijenik diskinezi, Nöbetler
ADCY5 (K1)	c.1234C>T	Heterozigot	OD	Olası Patojenik	Orofasiyal diskinezi, Hiperkinetik hareket bozukluğu, Spastik parapleji
ADCY5 (K2)	c.1234C>T	Heterozigot	OD	Olası Patojenik	Orofasiyal diskinezi, Hiperkinetik hareket bozukluğu, Spastik parapleji
PANK2 (K1)	c.1351C>T / c.1466T>C	Heterozigot	OR	Patojenik	NBIA, distoni
PANK2 (K2)	c.1351C>T / c.1466T>C	Heterozigot	OR	Patojenik	NBIA, distoni
NKX2-1	c.732C>G	Heterozigot	OD	Olası patojenik	Herediter benign kore
NKX2-1	c.432C>G	Heterozigot	OD	Patojenik	Herediter benign kore
FITM2	c.1A>G	Homozigot	OR	Patojenik	Erken başlangıçlı SNIK, Distoni
ATP1A3	c.2662G>C / c.2820C>G	Heterozigot	De novo	Patojenik	Alternan hemipleji, distoni
SPAST	c.1378C>T	Heterozigot	OD	Patojenik	Herediter spastik parapleji

K1: 1. Kardeş, K2: 2. Kardeş, NBIA: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, SNIK: Sensöryonöral İhtime Kaybı

Sonuç: Genetik hareket bozuklukları geniş bir fenotipik spektrum göstermekte olup, tremor, distoni, kore, diskinezi ve hemipleji atakları gibi farklı klinik bulgularla başvurabilir. Erken genetik değerlendirme, tanı süresini kısaltarak klinik yönetimde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: distoni , genetik hareket bozuklukları, kore



SS - 42 Çocukluk Çağı Musküler Distrofi Olgularının Klinik ve Genetik Profili: Tek Merkez Deneyimi

Ayfer Arduç Akçay¹, Şahin Avcı², Ayşe Nur Özdağ Acarlı³, Gulshan Yunisova⁴, Hülya Kayserili², Piraye Oflazer³

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Peditrik Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

³Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

⁴Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Giriş ve Amaç

Musküler distrofiler (MD), kas proteinlerin defekti veya yokluğu sonucu gelişen, progresif kas güçsüzlüğü ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Kalıtım otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı olabilir ve sporadik olgularda de novo varyantlar da görülebilir (1). Günümüzde musküler distrofiler, klinik bulgulara ek olarak sorumlu gen ve proteinlere göre sınıflandırılmakta olup, başlangıç yaşına göre konjenital ve çocukluk/erişkin formlar olarak ayrılmaktadır (2).

Çocukluk çağında MD heterojen klinik ve genetik özellikler gösterir bu nedenle tanı sıklıkla gecikebilmektedir. Genellikle proksimal kasları tutan ilerleyici güçsüzlük ve yüksek kreatin kinaz (CK) düzeyleri ile seyretmekle birlikte klinik bulguların şiddeti ve progresyon hızı belirgin değişkenlik göstermektedir (3). Çocukluk çağındaki erken başlangıç, genellikle daha ağır klinik fenotiplerle ilişkilidir (1).

Bu çalışmada, kas hastalıkları merkezimize başvuran pediatrik MD'li hastaların alt tiplere dağılımları, klinik seyir ve genetik özellikleri ile tanısız zorluklar ve eşlik eden komorbiditelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Kas Hastalıkları Merkezine Ocak 2019–Haziran 2025 tarihleri arasında başvuran ve MD tanısı alan 0–18 yaş arası hastalar retrospektif olarak incelendi. Distrofinopati, limb-girdle musküler distrofi (LGMD), konjenital musküler distrofi (KMD) ve miyotonic distrofi1 (DM1) tanıları genetik olarak doğrulanırken, bazı fasyoskapulohumeral distrofi (FSHD) olguları klinik bulgulara dayanarak değerlendirildi. Hastalara ait demografik veriler, akraba evliliği öyküsü, perinatal bulgular, semptom başlangıç yaşı, genetik analiz sonuçları, nörolojik muayene bulguları, ambulasyon durumu ile EMG ve kas biyopsi verileri kaydedildi. Distrofinopatiler, ambulasyon kaybı yaşına göre Duchenne musküler distrofi (DMD) (<13 yaş), intermediate distrofinopati (13–16 yaş), Becker musküler distrofi (BMD) (≥16 yaş) olarak sınıflandırıldı (4). FSHD olguları başlangıç yaşına göre sınıflandırıldı. Erken başlangıçlı FSHD, 5 yaş öncesinde fasiyal kas güçsüzlüğü ve 10 yaş öncesinde omuz kuşağı kaslarında güçsüzlük gelişimi ile tanımlandı (5). Bunun dışında, 18 yaş altı dönemde semptom başlangıcı olan ancak erken başlangıç kriterlerini karşılamayan olgular çocukluk çağı başlangıçlı FSHD olarak değerlendirildi.

Çalışma etik kurul onayı ile Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve veriler SPSS kullanılarak analiz edildi.

Bulgular

Çalışma süresince kas hastalıkları merkezine başvuran 1964 hastanın 367'sine (%18.7) MD tanısı konuldu. Bu hastaların %39.5'ini pediatrik yaş grubu (n=145; 117 erkek, 28 kız) oluşturmuyordu. Pediatrik hastalarda en sık tanı distrofinopatiler (%60) olup, bunu LGMD (%15.9), FSHD (%12.4), KMD (%6.9) ve DM1 (%4.8) izlemekteydi. Ortalama yaş 8.25 ± 4.92 yıl (0–18 yıl) idi.

Distrofinopati

Distrofinopati tanısı alan 87 hastanın yaşları 6 ay–17 yıl arasında olup ortalama tanı yaşı 4.02 ± 2.63 yıl idi. Hastaların %16'sı 1 yaşından önce, %34.4'ü ise 1–3 yaş arasında tanı aldı. Tanı, %53'ünde insidental olarak konulurken, %43.6'sında klinik şüphe üzerine, %3.4'ünde ise aile öyküsü ile saptandı. İnsidental tanı grubunda tanı yaşı, semptomatik hastalara kıyasla daha erken bulundu (sırasıyla 2.5 ± 1.9 yıl ve 5.3 ± 2.5 yıl).

Hastaların %50.5'i DMD, %21.8'i BMD, %4.5'i intermediate distrofinopati ve %22.9'u DMD ve BMD arasında yer alan, fenotipik olarak belirtileri başlamadığı için kesin ayırım yapılamayan olgular olarak değerlendirildi. Gowers bulgusu DMD'de %91.1, BMD'de %36.8 oranında saptandı. Gastrocnemius psödohipertrofisi DMD ve BMD hastalarının büyük çoğunluğunda mevcuttu (sırasıyla %95.4 ve %89.4).

Maternal taşıyıcılığın değerlendirildiği 39 annenin 27'sinde (%69.2) taşıyıcılık saptandı.

Genetik varyasyonlar (%77 delesyon, %5.7 duplikasyon, %17.2 nokta mutasyonu) incelendiğinde; hastaların %55.1'inde (n=48) out-of-frame delesyon, %21.8'inde (n=19) in-frame delesyon, %17.2'sinde (n=15) nokta mutasyonu, %2.3'ünde (n=2) in-frame duplikasyon ve %3.4'ünde (n=3) out-of-frame duplikasyon saptandı. Toplam 11 hastada (%12.6) 7–14 yaşları arasında (ortalama 10.5 yıl) ambulasyon kaybı gelişti; bu hastaların %73'ünde (n=8) out-of-frame delesyon saptanırken, iki hastada nokta mutasyonu ve bir hastada in-frame delesyon mevcuttu. Kardiyomiyopati yalnızca out-of-frame delesyon saptanan hastalarda gözlenmiş olup üç hastada gelişti. Hastaların %16'sında ADHD, %11.4'ünde entelektüel etkilenme ve %2.3'ünde otizm saptandı. Hiçbir hastada solunum tutulumu izlenmezken, 5 hastada cerrahi girişim (aşiloplasti) öyküsü mevcuttu. Yürüyüş gecikmesi hastaların %11.4'ünde saptanırken, bu oran nokta mutasyonu olan hastalarda %20 ile daha yüksekti. Tedavide hastaların %34.4'ünde steroid kullanımı mevcut olup, daha az sayıda hastada tamoksifen ve idebenon kullanıldığı görüldü.

LGMD

Toplam 23 pediatrik hasta LGMD tanısı ile izlenmişti; hastaların %60.8'de akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Semptom başlangıç yaşı 1–16 yıl arasında olup en sık başvuru şikayeti merdiven çıkmada güçlük (%35), yürüme/koşma zorluğu ve parmak ucunda yürüme idi. Bir hasta dışında (Bethlem miyopati-*CO-L6A1* varyant) tüm hastalarda CK düzeyi yüksek bulundu. Genetik analizlerde en sık *CAPN3* olmak üzere toplam 10 farklı gende varyant saptandı. Hastaların %21.7'si asemptomatik dönemde, başka nedenlerle saptanan CK yüksekliği ile tanı aldı. Özellikle kalpainopati hastalarında asemptomatik CK yüksekliği, parmak ucu yürüme ve eforla ağrı gibi hafif başlangıç bulguları dikkat çekiciydi.



Sarkoglikanopatilerde belirgin adduktor kas güçsüzlüğü ile birlikte skapular kanatlanma tüm hastalarda gözlenirken, benzer bulgular kalpainopatilerin %66.7'sinde izlendi. Buna karşılık disferlinopatide adduktor tutulum olmasına karşılık skapular kanatlanma saptanmadı.

Hastaların büyük çoğunluğu (%96) ambulasyonunu korurken, yalnızca bir FKRP (fukutin-ilişkili protein) ilişkili hasta adolesan dönemde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geldi. Kardiyak tutulum iki hastada saptandı. Bu hastalardan biri SGCA (alfa-sarkoglikan), diğeri ise LMNA (lamin A/C) gen varyantı ile ilişkiliydi ve her iki hasta da dilate kardiyomiyopati izlendi.

FSHD

Merkezimizde 135 FSHD hastası izlenmekte olup, bunların 18'i pediatrik yaş grubundaydı (4–18 yaş). Pediatrik hastaların %55.5'inde erken başlangıçlı FSHD (eoFSHD) vardı ve bu oran tüm merkez popülasyonunun %7.4'ünü oluşturmaktaydı. Aile öyküsü hastaların %33.3'ünde mevcuttu. Genetik doğrulama 13 hastada yapılmış olup, eoFSHD tanılı hastalarda D4Z4 tekrar sayısı 2–4 arasında değişmekteydi. Kreatin kinaz düzeyleri bir hasta dışında tüm hastalarda yüksek (315–7500 U/L) bulundu.

Çocukluk çağı başlangıçlı FSHD tanılı 8 hastanın 6'sında başlangıç bulguları kol güçsüzlüğü, skapular kanatlanma ve üst ekstremité elevasyonunda güçlük iken, 2 hastada başlangıç bulgusu fasyal kas güçsüzlüğü idi. Erken başlangıçlı FSHD tanılı 10 hastanın 7'sinde fasyal kas güçsüzlüğü 2–4 yaş arasında başlamış olup buna konuşma ve çiğneme güçlüğü ile dudaklarını kapatamama eşlik etmekteydi. İki hastada 10 yaş öncesinde kol güçsüzlüğü gelişti. Bir hastada ise şikayet bulunmamakla birlikte aile öyküsü nedeni yapılan değerlendirmede fasyal kas güçsüzlüğü saptandı.

Hastaların %40'ında sistemik bulgular (işitme kaybı, kognitif etkilenme, oftalmolojik ve pulmoner tutulum) saptandı. Restriktif akciğer hastalığı iki hastada gelişirken, hiçbir hastada epilepsi izlenmedi. Spinal postür bozuklukları (%55.5), özellikle hiperlordoz, sık gözlenirken; kas tutulumu çoğunlukla asimimetrik (%77.7) idi. Hastaların büyük kısmı ambulasyonunu korumakla birlikte iki hasta ambulasyon kaybı geliştirdi. Tüm hastalarda değişen derecelerde fasyal kas güçsüzlüğü mevcuttu.

Konjenital musküler distrofi

On hasta KMD tanısı almıştı. Hastalarda semptom başlangıcı neonatal dönem ile 4 yaş arasında değişmekte olup en sık başlangıç bulguları hipotoni ve motor gelişim geriliği idi. Bazı hastalarda kas güçsüzlüğüne mikrosefali, epileptik nöbetler ve dil gelişiminde gecikme eşlik etmekteydi. Motor gelişim değişkenlik göstermekte olup bazı hastalar geç yürüme kazanırken, iki hastada ilerleyen dönemde ambulasyon kaybı gelişti ve bir hasta hiç yürüyemedi. Bazı hastaarda prenatal dönemde azalmış fetal hareketler ve doğum sonrası beslenme güçlüğü gibi bulgular mevcuttu.

Genetik analizde en sık COL6A varyasyonları vardı ve hastalar Ullrich MD fenotipi gösteriyordu. Bu hastaların tümünde eklem kontraktürleri ve kas-iskelet sistemi anomalileri izlendi. CHKB ilişkili megakoniyal KMD iki kardeş hastada nörokognitif etkilenme ve epileptik nöbetler ön plandaydı.

Distroglikanopati (CRPPA varyantı) tanılı hastada erken dönemde başlayan motor gelişim geriliği, belirgin CK yüksekliği ve aksiyal kas güçsüzlüğü ön plandaydı. POMT1 varyantı olan iki hastada hipotoniye bağlı motor gelişim gecikmesi ile birlikte orta-ağır servikal ve abdominal kas güçsüzlüğü izlenirken, bir hastada bu bulgulara mikrosefali ve ağır dil gelişim geriliği eşlik etmekteydi. LMNA ilişkili hastada ise erken başlangıçlı hipotoni, progresif aksiyel güçsüzlük ve belirgin eklem kontraktürleri dikkat çekiciydi.

Miyotonik distrofi

Yedi hasta DM1 tanısı aldı; bunların 6'sı konjenital miyotonik distrofi (KDM1) idi. KDM1 hastalarının tamamında doğumda hipotoni ve solunum desteği gereksinimi olmuş olup, tüm hastalar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süreli takip edilmişti. Hastaların %71'inde prematür doğum öyküsü vardı.

Tüm hastalarda değişen derecelerde motor ve kognitif gelişim geriliği izlenirken, 3 hasta 3-5 yaş arasında yürüme kazanabilmişti. Ağır seyreden hastalarda doğumda solunum yetmezliği, entübasyon gereksinimi ve uzamış yoğun bakım süreci bulunmaktaydı.

Bir hastada maternal klinik bulgular (ptozis ve grip miyotoni) üzerinden tanıya gidilmiş olup, genetik analiz ile anne ve bebekte miyotonik distrofi doğrulanmıştı. Bir hastada ağır hipoksik-iskemik ensefalopati eşliğinde mortalite gelişmişti.

Prenatal tanı alan bir hastada ise uzun süreli solunum desteği gereksinimine rağmen zamanla kısmi klinik iyileşme gözlenmişti.

Tartışma

Bu çalışmada pediatrik MD olgularında klinik ve genetik dağılımın literatür ile büyük ölçüde uyumlu olduğu görülmüştür. En sık görülen alt tipin distrofinopatiler olması, hem Türkiye, hem de Akdeniz bölgesi verileri ile paralellik göstermektedir (6,7).

LGMD grubunda kalpainopatinin ön planda olması ve bu alt tipte hafif ve non-spesifik başlangıç bulgularının (asemptomatik CK yüksekliği, eforla kas ağrısı) sık görülmesi, erken klinik tanınmayı güçleştiren önemli bir klinik özelliktir (8). Ayrıca bazı LGMD olgularının FSHD benzeri asimimetrik tutulum gösterebilmesi, ayırıcı tanının dikkatli yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır (9). Bu bulgular, LGMD'nin fenotipik çeşitliliğini ve klinik olarak diğer musküler distrofi alt tipleri ile örtüşebilen özellikler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Erken başlangıçlı olguların yüksek oranı ve belirgin kas dışı sistemik tutulum, FSHD'nin özellikle erken başlangıçlı formunda yalnızca kasla sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ve multisistemik bir spektrumda ele alınabileceğini göstermektedir (10). D4Z4 tekrar sayısı ile klinik şiddet arasındaki ilişkinin her zaman net olmaması, genotip-fenotip korelasyonunun sınırlı olabileceğini düşündürmektedir (11).

Distrofinopati tanılı hastalarda yürüme kaybı literatürle uyumlu şekilde ortalama 10.5 yaşında gelişmiş olup, bu durum özellikle out-of-frame delesyonlarla ilişkili bulunarak "reading-frame" kuralını desteklemiştir. Klinik bulguların büyük kısmı non-spesifik olmasına rağmen psödohipertrofi ve Gowers bulgusu



yüksek oranlarda saptanmış, ancak bu bulgular çoğu zaman tanı sürecinde belirleyici olmamıştır. Olguların yarısından fazlasının tesadüfi CK yüksekliği ile tanı alması, CK ölçümünün distrofinopatilerin erken tanısındaki kritik rolünü ortaya koymaktadır. Bu bulgular, özellikle gelişimsel gecikme ile başvuran erkek çocuklarda CK değerlendirmesinin ve olası tarama yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır (12).

KMD grubunda ise belirgin genetik ve klinik heterojenite dikkat çekmekte olup, erken hipotoni ve kontraktür varlığının tanıda önemli ipuçları olduğu görülmektedir.

Sonuç

Pediyatrik musküler distrofi olgularında klinik spektrum geniş ve genetik heterojenite belirgindir. Özellikle gelişim geriliği olan çocuklarda CK ölçümü erken tanı açısından kritik bir araçtır. FSHD ve LGMD'de atipik ve hafif başlangıç bulguları klinik değerlendirmede dikkat gerektirmekte olup, genetik analiz tanı ve hastalık yönetiminin temelini oluşturmaktadır. Erken tanı; hedefe yönelik tedaviler, prognozun iyileştirilmesi ve genetik danışmanlık açısından büyük önem taşımaktadır. Multidisipliner yaklaşım, hastaların uygun izlem ve yönetiminde temel rol oynamaktadır.

1. LaPelusa, A., Asuncion, R. M. D., & Kentris, M. (2025). Muscular Dystrophy.
2. Narasimhaiah, D., Uppin, M. S., & Ranganath, P. (2022). Genetics and muscle pathology in the diagnosis of muscular dystrophies: An update. *Indian J Pathol Microbiol*, 65(Supplement), S259–S270. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_1074_21
3. Mercuri, E., & Muntoni, F. (2013a). Muscular dystrophies. *Lancet*, 381(9869), 845–860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61897-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61897-2)
4. Tuffery-Giraud, S., Beroud, C., Leturcq, F., Yaou, R. B., Hamroun, D., Michel-Calemard, L., Moizard, M. P., Bernard, R., Cossee, M., Boisseau, P., Blayau, M., Creveaux, I., Guiochon-Mantel, A., de Martinville, B., Philippe, C., Monnier, N., Bieth, E., Khau Van Kien, P., Desmet, F. O., ... Claustres, M. (2009). Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat*, 30(6), 934–945. <https://doi.org/10.1002/humu.20976>
5. Brouwer, O. F., Padberg, G. W., Wijmenga, C., & Frants, R. R. (1994). Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood. *Arch Neurol*, 51(4), 387–394. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540160085011>
6. Topaloglu, H. (2013). Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol*, 32(3), 138–141.
7. Diniz, G., Eryasar, G., Ture, S., Akcay, A., Ortac, R., Tekgul, H., & Akhan, G. (2012). A regional panorama of dysferlinopathies. *Turk Patoloji Derg*, 28(3), 259–265. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2012.01133>
8. Liu, W., Pajusalu, S., Lake, N. J., Zhou, G., Ioannidis, N., Mittal, P., Johnson, N. E., Wehl, C. C., Williams, B. A., Albrecht, D. E., Rufibach, L. E., & Lek, M. (2019). Estimating prevalence for limb-girdle muscular dystrophy based on public sequencing databases. *Genet Med*, 21(11), 2512–2520. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0544-8>
9. Harada, Y., Wang, S. H., & Juel, V. C. (2022). Clinical Reasoning: A 36-Year-Old Man With Asymmetric Muscle Weakness. *Neurology*, 99(23), 1057–1061. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000201379>
10. Goselink, R. J. M., Voermans, N. C., Okkersen, K., Brouwer, O. F., Padberg, G. W., Nikolic, A., Tupler, R., Dorobek, M., Mah, J. K., van Engelen, B. G. M., Schreuder, T. H. A., & Erasmus, C. E. (2017). Early onset facioscapulohumeral dystrophy - a systematic review using individual patient data. *Neuromuscul Disord*, 27(12), 1077–1083.
11. Mah, J. K., & Chen, Y. W. (2018). A Pediatric Review of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *J Pediatr Neurol*, 16(4), 222–231. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604197>
12. Cifaloni, E., Fox, D. J., Pandya, S., Westfield, C. P., Puzhankara, S., Romitti, P. A., Mathews, K. D., Miller, T. M., Matthews, D. J., Miller, L. A., Cuniff, C., Druschel, C. M., & Moxley, R. T. (2009). Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr*, 155(3), 380–385. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.007>



SS - 43 Spinal Musküler Atrofi Tip 1'de Hastalık Modifiye Edici Tedaviler Sonrası Gerçek Yaşamda Hastalık Seyri: Çok Merkezli Retrospektif Kohort

Beyhan Berna Akpara¹, Gülten Öztürk², Serdar Pekuz³, Yasemin Sancak⁴, Ezgi Çağlar⁵, Chakan Tsakir⁶, Seda Kanmaz⁷, Tuğba Doğanç⁸, Hatice Bektaş Öntaş⁹, Leman Tekin Orgun¹⁰, Mehmet Akif Kılıç¹¹, Arife Derda Yücel Şen¹², Fadime Keskin¹³, Bilge Özgör¹⁴, Dilek Sönmezoğlu¹⁵, Fatma Pınar Tabanlı¹⁶, Dilek Türkmen¹⁷, Dilek Çavuşoğlu¹⁸, Hüseyin Per¹⁷, Ömer Bektaş¹⁶, Aycan Ünalp¹, Figen Baydan¹³, Coşkun Yazar¹², Hülya Maraş Genç¹¹, Didem Ardıçlı⁹, Rabia Tü-tüncü Tokar⁸, Hasan Tekgul⁷, Özlem Yayıcı Köken⁶, Mustafa Kömür⁵, Sema Saltık⁴, M.Özlem Hergüner³, Dilşad Türkdoğan², Haluk Topaloğlu¹⁹, Gülçin Akıncı¹

¹SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD, İzmir

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, İstanbul

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Adana

⁴Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, İstanbul

⁵Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Mersin

⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Antalya

⁷Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, İzmir

⁸Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Bursa

⁹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD, Ankara

¹⁰Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Kocaeli

¹¹İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, İstanbul

¹²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Eskişehir

¹³SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD, İzmir

¹⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Malatya

¹⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, İzmir

¹⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Ankara

¹⁷Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Kayseri

¹⁸Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Afyonkarahisar

¹⁹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, İstanbul

Amaç: Spinal musküler atrofi (SMA) tip 1 hastalarında son yıllarda hastalık modifiye edici tedavilerin kullanılmasıyla sağkalım ve fonksiyonel sonuçlarda belirgin iyileşmeler bildirilmiştir. Bununla birlikte, farklı tedavi modalitelerinin uzun dönem etkinliği ve yenidoğan tarama programının prognoza katkısı konusunda gerçek yaşam verileri sınırlıdır.

Gereç-Yöntem: Çok merkezli retrospektif kohort çalışmasına, 18 merkezden SMA Tip 1 tanılı 267 hasta dahil edildi. En az 24 ay izlenen hastalarda, demografik veriler, SMN2 kopya sayısı, CHOP INTEND/HFMSE skorları, solunum ve beslenme desteği, skolyoz, fonksiyonel sınıflama verileri analiz edildi.

Bulgular: 267 hastanın %50,9'u kızdı. Medyan tanı yaşı 3 ay (IQR: 1-5), tedavi başlangıç yaşı ise 5 ay (IQR: 3-8) olarak saptandı. İzlemde hastaların %10,1'i kaybedildi. Hastaların çoğunda iki SMN2 kopyası bulunmaktaydı (%92,5). Tedavi başlangıcında hastaların %80,5'i oda havasında izlenirken, 24. ayda bu oran %47,7'ye geriledi; invaziv ventilasyon gereksinimi %26,3'e yükseldi. Yirmi dördüncü ayda enteral beslenme ihtiyacı hastaların %52,3'ünde mevcuttu. Motor skorlarda anlamlı artış saptandı (medyan 19,5'ten 45'e; p<0,001), en belirgin kazanım ilk 6 ayda gözlemlendi. Yirmi dördüncü ayda hastaların %61,1'i en az bağımsız oturma, %16'sı bağımsız yürüme becerisi kazandı. Yenidoğan taraması ile tanı alan hastalarda (%21,3) motor skorlar daha yüksek, solunum ve beslenme desteği gereksinimleri daha düşüktü (tümü p<0,001). Yaşamın ilk 3 ayında tedaviye başlanan hastalarda bağımsız yürüme oranı belirgin olarak artmış olup, çok değişkenli analizde erken tedavi başlangıcı bağımsız yürümenin en güçlü belirleyicisiydi. Hastaların %33,7'si onasemnogene abeparovvec kombinasyon tedavisi aldı; tedavi başlama yaşı medyan 22 ay (IQR 15-36) olup olguların %14,6'sının ilk 12 ayda, %42,7'sinin 12-24 ayda ve %42,7'sinin 24 aydan sonra tedavi aldığı saptandı. Onasemnogene abeparovvec kombinasyon tedavisi alan hastalarda motor gelişim nusinersen monoterapisine benzerken, solunum desteği gereksinimi daha az görüldü.

Sonuç: SMA Tip 1'de uzun dönem izlem, artan solunumsal ve bulbar yükü ortaya koymaktadır. Yenidoğan tarama programıyla erken tanı ve özellikle ilk 3 ay içinde tedavi başlangıcı, motor gelişim ve fonksiyonel prognozda kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: hastalık modifiye edici tedaviler, SMA tip 1, yenidoğan tarama programı



SS - 44 YENİDOĞAN TARAMASI NUSİNERSEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİ NASIL DEĞİŞTİRDİ? SMA TİP 1'DE NUSİNERSEN BAŞLAMA ZAMANININ CHOP-INTEND ÜZERİNE ETKİSİ: 43 HASTALIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Celil Yılmaz¹, Osman Kipoğlu¹, Özgen Hür¹, Fulya Kürekçi¹

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Amaç

Bu çalışmada, yenidoğan taramasının spinal musküler atrofi (SMA) Tip 1 hastalarında tedaviye başlama zamanı ve erken dönem motor fonksiyonlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya genetik olarak doğrulanmış SMA hastaları dahil edildi. Hastalar tarama öncesi ve tarama sonrası olarak iki gruba ayrıldı. SMA Tip 1 hastalarda motor fonksiyonlar CHOP-INTEND ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ve beşinci doz öncesi skorlar karşılaştırılarak motor kazanım (Δ CHOP-INTEND) hesaplandı. Gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Motor Fonksiyon Değerlendirmesi

SMA Tip 1 hastalarda motor fonksiyonlar, CHOP-INTEND testi kullanılarak değerlendirildi. CHOP-INTEND, ağır hipotoni ve kas güçsüzlüğü bulunan bebeklerde motor kapasiteyi ölçmek üzere geliştirilmiş, 16 maddeden oluşan ve her maddenin 0–4 puanlandığı, toplam skor aralığı 0–64 olan doğruluğu kanıtlanmış bir ölçektir. Klinik olarak anlamlı motor yanıt, literatürle uyumlu şekilde CHOP-INTEND skorunda **≥ 4 puan artış** olarak tanımlandı(6)

Motor değerlendirmeler, tedavi başlangıcı öncesinde ve takip sürecinde standart zaman noktalarında (özellikle 5. doz öncesi kontrol viziti dahil) gerçekleştirildi. SMA Tip 1 hastalarda motor fonksiyonlar izlenerek tedaviye bağlı motor kazanımlar zaman içinde değerlendirildi.

Klinik ve Demografik Veriler

Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, SMA tipi, SMN2 kopya sayısı, ilk doz tedavi günü ve klinik durum kaydedildi. Motor fonksiyon değerlendirmesi için SMA Tip 1 hastalarda CHOP-INTEND kullanıldı. Tedavi öncesi başlangıç CHOP-INTEND skoru ve beşinci doz öncesi CHOP-INTEND skoru kayıt altına alındı. Motor kazanım, bu iki ölçüm arasındaki fark (Δ CHOP-INTEND) olarak hesaplandı.

Tarama sonrası SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarda mevcut CHOP-INTEND ve/veya Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) skorları tanımlayıcı analizlerde kullanıldı.

Tedavi Protokolü

Tüm uygun hastalara ulusal tedavi rehberleri doğrultusunda nusinersen tedavisi başlandı. Tedavi indüksiyon fazı sonrası beşinci doz öncesi klinik değerlendirmeler gerçekleştirildi. Bazı hastalarda ek olarak oral risdiplam ve gen tedavileri uygulanmış olup bu durum kayıt altına alındı.

BULGULAR

Çalışma kapsamında toplam 56 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 47'si SMA Tip 1, 9'u ise SMA Tip 2 ve Tip 3 tanısı aldı. SMA Tip 1 tanılı 47 hastanın 4'ü, sosyal güvenlik politikaları ve yabancı uyruk gibi nedenlerle tedavi alamadığından çalışma dışında bırakıldı. Böylece Spinraza tedavisi alan toplam 43 SMA Tip 1 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 34'ü yenidoğan tarama programı sonrasında tanı almış olup, 9'u ise tarama öncesi dönemde tanı alan hastalardan oluşmaktaydı. Ayrıca, tarama sonrası dönemde tanı alan SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalar (n=9) sekonder analiz kapsamında değerlendirilmiştir (Şekil 1).





Tarama öncesi SMA Tip 1 grubunda ilk doz tedavi günü medyanı 195 gün iken, tarama sonrası SMA Tip 1 grubunda bu süre anlamlı olarak daha kısa bulundu (medyan 40 gün; $p < 0,001$) Tablo 1

Tedavi öncesi başlangıç CHOP-INTEND skorları tarama öncesi ve tarama sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (T.Ö;medyan 19 T.S; 24; $p = 0,08$).

Beşinci doz tedavi öncesi CHOP-INTEND skorları; tarama sonrası grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (T.S;medyan 58 T.Ö; 21; $p < 0,001$) (Tablo 1).

Analizler sonucunda, tarama sonrası grupta motor kazanımı yansıtan CHOP-INTEND skorlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterildi (T.S;medyan +25 T.Ö; +4; $p = 0,003$)

Tarama sonrası grupta mortalite oranı, tarama öncesi gruba kıyasla daha düşük saptandı (T.S;%26 [9/34] T.Ö; %44 [4/9]) (Tablo 1).

Tarama sonrası tedavi alan SMA Tip 1 hastalarında ilk doz yaşı ile beşinci doz öncesi CHOP-INTEND skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Spearman $\rho = -0.03$, $p = 0.88$) (Tablo 1).

Tablo 1. Yenidoğan Tarama Öncesi ve Sonrası SMA Tip 1 Hastalarının Karşılaştırılması

Değişken	Tarama Öncesi (n=9)	Tarama Sonrası (n=34)	p-değeri
İlk doz yaşı, gün	195 (IQR) / 176 $\pm$ SD	40 (IQR) / 52 $\pm$ SD	<0.001
Tedavi öncesi CHOP-INTEND	19 (IQR)	24 (IQR)	0.08
5. doz öncesi CHOP-INTEND	21 (IQR)	58 (IQR)	<0.001
CHOP-INTEND değişimi	+4 (IQR)	+25 (IQR)	0.003
Mortalite, n (%)	4 (44%)	9 (26%)	0.41

TARTIŞMA

Bu çalışma, yenidoğan taramasının özellikle yüksek doğum oranına ve kendine özgü sosyodemografik özelliklere sahip bir bölgede yenidoğan taramasının SMA'da tanı ve tedaviye başlama zamanını belirgin biçimde erkene çektiğini ve özellikle SMA Tip 1 hastalarda erken tedavi başlangıcının anlamlı motor kazanımlarla ilişkili olduğunu gösteren gerçek yaşam verileri sunmaktadır.

Yenidoğan taraması sonrası döneminde tedaviye başlama zamanı belirgin şekilde kısalmış olup, ilk doz günü medyanı 195 günden 40 güne kadar gerilemiştir. Tarama sonrası dönemde ilk doz tedaviye başlama süresinin belirgin şekilde kısalmasına bağlı olarak motor fonksiyonlardaki iyileşme CHOP-INTEND skorları ile değerlendirildi. Motor kazanımların belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, yenidoğan taramasının klinik sonuçlar üzerindeki doğrudan ve güçlü etkisini ortaya koymaktadır.

Literatürde presemptomatik veya erken semptomatik dönemde başlanan tedavinin üstünlüğü iyi tanımlanmıştır. Özellikle NURTURE ve SPR1NT çalışmaları, erken dönemde başlanan tedavinin motor gelişim basamaklarına ulaşma açısından belirgin avantaj sağladığını göstermiştir (1,2). Bizim bulgularımız, bu etkinin yalnızca kontrollü klinik çalışma ortamlarında değil, gerçek yaşam koşullarında da sürdürülebilir olduğunu göstermektedir.

Tedavi öncesi CHOP-INTEND skorları iki grup arasında benzer bulunmasına rağmen, tarama sonrası grupta motor kazanım anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (T.S;medyan artış +25, T.Ö; +4 puan). Bu bulgu, fonksiyonel sonuçları belirleyen temel faktörün hastalığın başlangıç şiddetinden ziyade tedaviye başlama zamanı olduğu kanısına ulaşmamıza yolaçtı. Ayrıca tarama sonrası grupta mortalite oranının daha düşük olması (T.S;%26 T.Ö; %44), erken tanı ve tedavinin yalnızca fonksiyonel kazanımlar değil sağkalım açısından da olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, SMA Tip 1'de erken müdahalenin kritik prognostik rolünü desteklemektedir.

Tarama öncesi ve sonrası gruplar arasında tedavi öncesi başlangıç CHOP-INTEND skorlarında anlamlı fark saptanmaması, tarama sonrası dönemde bazı hastaların henüz semptom gelişmeden tanı aldığını düşündürmektedir. Buna karşın, tedavi sürecindeki motor kazanımın tarama sonrası grupta belirgin şekilde yüksek olması, erken tedavi başlanmasının motor nöron kaybı gerçekleşmeden fonksiyonel kazanım sağladığını desteklemektedir. Literatürde presemptomatik veya erken semptomatik dönemde tedavi başlanan SMA Tip 1 hastalarının oturma, baş kontrolü ve hatta bağımsız yürüme gibi normal motor basamaklara ulaşabildiği bildirilmiştir (3,4). Bizim kohortumuzda da tarama sonrası grupta asemptomatik veya hafif hipotonik olguların bulunması bu verilerle uyumludur.

Tarama sonrası tedavi alan SMA Tip 1 hastalarında ilk doz yaşı ile beşinci doz öncesi CHOP-INTEND skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaması tedavi zamanlaması ile fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişkinin bireysel düzeyde heterojen olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, grup düzeyinde yapılan karşılaştırmalarda erken tanı ve tedaviye erken erişimin daha iyi motor sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ile açıklanabilir.

Her ne kadar örneklem büyüklüğü sınırlı olsa da, tarama sonrası grupta mortalite oranı, daha düşük bulunması erken tanı ve tedaviye erken erişimin yalnızca motor fonksiyonlar üzerinde değil, aynı zamanda sağkalım üzerinde de olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın önemli bulgularından biri, yenidoğan taraması sonrası dönemde yalnızca SMA Tip 1 değil, SMA Tip 2 ve Tip 3 olguların da erken evrede sap-



tanabilmesidir. Bu durum, taramanın hastalığın klinik spektrumunu daha geniş bir çerçevede ortaya koyduğunu ve daha hafif fenotiplerin de erken tanı ve tedavi imkanına kavuştuğunu göstermektedir. Bu hastalar için erken müdahale, uzun dönem fonksiyonel sonuçlar açısından kritik öneme sahiptir.

Yüksek doğum oranına sahip bölgemizde elde edilen bu tek merkezli gerçek yaşam verileri, yenidoğan taramasının farklı sosyodemografik koşullarda da benzer klinik fayda sağladığını göstermektedir.

Bununla birlikte çalışmanın retrospektif tasarımı, hasta sayısının sınırlı olması ve uzun dönem takip verilerinin henüz mevcut olmaması başlıca kısıtlılıklardır. Gelecekte daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalar, yenidoğan taramasının uzun dönem fonksiyonel ve yaşam kalitesi sonuçları üzerindeki etkisini daha net ortaya koyacaktır.

Sonuç olarak, yenidoğan taraması SMA'da erken tanı ve erken tedaviye olanak sağlayarak özellikle SMA Tip 1 hastalarda anlamlı motor kazanımlar elde edilmesini mümkün kılmaktadır. Ayrıca SMA Tip 2 ve Tip 3 olguların da erken dönemde tanımlanması, hastalığın tüm spektrumu açısından taramanın önemini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, yenidoğan taramasının SMA yönetiminde vazgeçilmez bir strateji olduğunu desteklemektedir.

Referans:

1. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Results from the NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842-856.
2. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with spinal muscular atrophy: SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022;28(7):1381-1389
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732.
4. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(4):322-326.



SS - 45 İnfantil TK2 Eksikliğinde Erken Nükleozid Tedavisi Öncesi ve Sonrası Hastalık Seyri

Gülçin Akıncı¹, Javid Sardarade², Haluk Topaloğlu³

¹SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD, İzmir

²Leyla Tıp Merkezi, Çocuk Nörolojisi BD, Bakü, Azerbaycan

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD, İstanbul

Amaç: Timidin kinaz 2 (TK2) eksikliği, TK2 genindeki patojenik varyantlara bağlı nadir ve ağır bir mitokondriyal myopati olarak tanımlanır. İnfantil form, iki yaş öncesinde başlayan ve en hızlı ilerleyen tiptir; yüksek mortalite riski taşır. Bu çalışma, infanil TK2 eksikliğinde erken nükleozid tedavisinin klinik sonuçlarını sunmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Genetik olarak doğrulanmış infanil TK2 eksikliği olan ve iki merkezde Erken Erişim Programı kapsamında oral deoksisisitidin/deoksitimidin (dC/dT) tedavisi başlanan dört hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Başlangıç, birinci ay ve sonrasında düzenli aralıklarla nörolojik muayene bulguları, sekiz motor gelişim basamağı, solunum-beslenme durumu ve güvenlik parametreleri kaydedildi. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası video kayıtları mevcuttu. Veriler uygun tanımlayıcı istatistiklerle sunuldu.

Bulgular: Tedavi 19–24 ay arasında başlatıldı; ortalama takip süresi 26 ay (aralık 4–81 ay) olarak kaydedildi. Tedavi öncesinde tüm hastalarda ≥ 1 , üç hastada ise ≥ 3 motor gelişim basamağı kaybı vardı. Tüm hastalarda hipotoni, boyun fleksörleri ve proksimal kaslarda belirgin güçsüzlük, hiporefleksi/arefleksi ve beslenme güçlüğü saptandı; iki hastada nazogastrik tüp, bir hastada perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) kullanıldı. Üç hastada solunum sıkıntısı gelişti ve bunların ikisinde trakeostomi ile invaziv ventilasyon uygulandı. Başlangıç kreatin kinaz (CK) düzeyleri 415–4653 U/L arasında değişmekteydi. Tedavi sonrasında kaybedilen motor basamakların tamamına yakını geri kazanıldı ve tüm hastalarda bağımsız yürüme sağlandı. Son değerlendirmede hastalar klinik olarak stabil olup oral beslenmekteydi ve ventilasyon desteğine ihtiyaçları yoktu. CK düzeyleri 93–159 U/L aralığına geriledi. Bir hastada hafif, doza bağlı diyare gözlemlendi.

Tablo 1. Pirimidin nükleozid tedavisi alan TK2 eksikliği olan dört hastanın demografik, genetik ve klinik özellikleri.

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
Cinsiyet	K	E	K	E
Semptom başlangıç yaşı (ay)	9	12	10	12
Son vizitteki yaş (ay)	103	28	51	43
Akraba evliliği	-	-	+	-
Zigosite	Birleşik heterozigot	Homozigot	Birleşik heterozigot	Homozigot
Varyant	c.323C>T / c.350C>T (p.Thr108Met / p.Ser117Leu)	c.323C>T (p.Thr108Met)	c.1A>G / c.323C>T (p.Met1Val / p.Thr108Met)	c.323C>T (p.Thr108Met)
Tedavi başlangıç yaşı (ay)	22	24	19	24
Tedavi süresi (ay)	81	4	32	19
*Tedavi öncesi motor basamak kaybı	2	7	5	3
Tedavi öncesi beslenme desteği	NGT	-	PEG	NGT
Tedavi öncesi mekanik ventilatör desteği	Trakeostomi	-	Trakeostomi	-
*Tedavi sonrası motor basamak kazanım	8	6	8	5
Tedavi sonrası beslenme desteği	6 ay	-	1 ay	1 ay
Tedavi sonrası mekanik ventilatör desteği	9 ay	-	6 ay	-

Tedavi öncesi ve sonrası motor gelişim basamakları durumu ile beslenme ve ventilasyon gereksinimleri özetlenmiştir. Yıldız (*) ile işaretli alanlar motor basamak sayısını ifade etmektedir. Değerlendirilen motor gelişim basamakları: Baş kontrolü, desteksiz oturma, destekli/desteksiz ayakta durma, destekli/desteksiz yürüme, destekli/desteksiz merdiven çıkma

Sonuç: Erken nükleozid tedavisi infanil TK2 eksikliğinde hastalığın ilerlemesini durdurabilir ve motor fonksiyonların erken dönemde geri kazanımını sağlayabilir. Bulgularımız nükleozid tedavisinin erken başlatılmasının doğal seyri anlamlı biçimde etkileyebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Timidin kinaz 2 eksikliği, mitokondriyal myopati, nükleozid tedavisi



SS - 46 Pediatrik Sinir İleti Çalışmalarında Yapay Zeka Destekli Klinik Karar Destek Aracı

Hüseyin Bahadır Şenol¹, Furkan Bora Cehiz², Ayşe İpek Polat¹, Adem Aydın¹, Ayşe Semra Hız¹, Uluç Yiğit¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

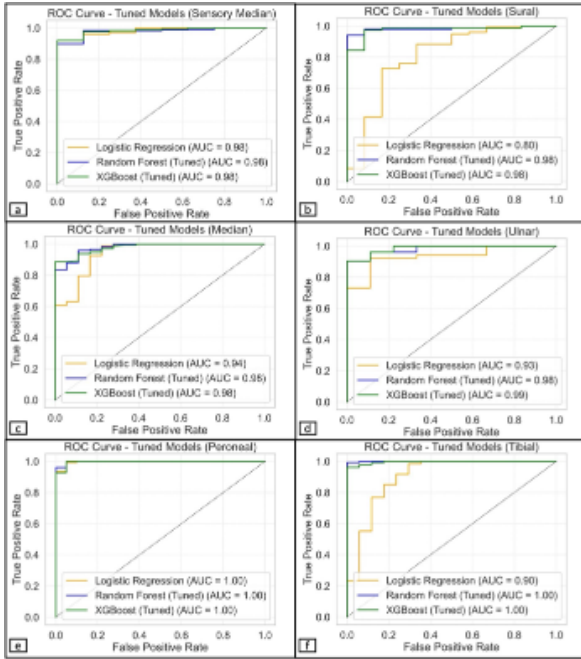
²Koç Üniversitesi, Biyomedikal Bilimler ve Mühendisliği, İstanbul

Amaç: Pediatrik sinir ileti çalışmalarının (SiÇ) yorumlanmasında küçük örneklem büyüklükleri ve güvenilirlik sınırlamaları nedeniyle daha güvenilir normatif verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, yapay zekâ yardımıyla tüm yaş grupları için bir tanı destek aracı geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 2017–2025 yılları arasında SiÇ yapılan hastaların verileri analiz edildi. Motor (median, ulnar, peroneal, tibial) ve duysal (median, sural) sinirler değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet değişkenleri kullanılarak Random Forest (RF), lojistik regresyon (LR) ve XGBoost modelleri eğitildi. Modeller, aksonal ve demiyelinizan sınıflandırma yüzdeleri sunacak şekilde yapılandırıldı ve genellenebilirlik Delta-F1 skorları ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1271 hastanın medyan yaşı 10 yıldır (2 ay–17 yıl) ve 650'si (%51,1) erkekti. Tüm sinirler ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo). Model karşılaştırmaları sonucunda, dört sinirin tamamında yüksek doğruluk (Şekil) ve F1 skorları elde edildi. Peroneal sinirde RF modeli %99,4 doğruluk ve %99,7 F1 skoru ile öne çıkarken, ROC-AUC değeri 1,00 olarak hesaplandı. Tibial sinirde en iyi performans XGBoost modeliyle elde edilmiş olup %100 doğruluk ve 1,00 ROC-AUC değeri gösterdi. Median sinirde RF modeli %98,3 F1 skoru ve %99,8 AUC değeriyle en etkili model olurken, ulnar sinirde XGBoost %96,4 F1 skoru ve %0,99 AUC değeriyle öne çıktı. RF ve XGBoost modelleri tüm sinirlerde tutarlı performans göstermiş, Delta-F1 farklarının genellikle 0,01'in altında kalması genellenebilirliği desteklemiştir. Ayrıca modeller, ikincil değerlendirmelerde aksonal ve demiyelinizan sınıflandırma yüzdelerinin sunulmasına olanak sağlamıştır.

Ayarlanmış (tuned) makine öğrenmesi modellerinin farklı sinirler için ROC eğrileri



(a) Duyusal median, (b) sural, (c) motor median, (d) ulnar, (e) peroneal ve (f) tibial sinirler için lojistik regresyon, Random Forest ve XGBoost modellerinin performansları gösterilmiştir. Random Forest ve XGBoost modelleri tüm sinirlerde yüksek ayırtıcı performans sergilemiştir.

Sonuç: Bu çalışmada nöropati ayırımı konusunda klinisyenleri başarılı bir şekilde destekleyen tanı aracı geliştirilmiştir. Ayrıca ağırlıklı makine öğrenmesi modelleri sayesinde nöropati olarak sınıflandırılan değerlendirmelerde aksonal ve demiyelinizan tahmin yüzdeleri verilerek klinisyenlere alt gruplamada da fayda sunabilmiştir.

Anahtar Kelimeler: makine öğrenmesi, pediatrik elektrofizyoloji, sinir ileti çalışmaları

Sinir İleti Çalışmalarındaki Genel Bilgiler

Çalışılan Sinir	Yapay Zeka ile Değerlendirmeye Alınan (%)	Toplamdaki Nöropati (%) Yüzdesi	Toplam Değerlendirme Sayısı
Median Motor Sinir	1215 (98,0)	216 (17,3)	1246
Ulnar Motor Sinir	426 (99,3)	120 (27,9)	429
Tibial Motor Sinir	988 (75,9)	210 (20,8)	1007
Peroneal Motor Sinir	1074 (97,6)	208 (18,9)	1100
Medyan Duysal Sinir	1166 (97,3)	135 (11,2)	1198
Sural Sinir	1037 (93,2)	186 (16,7)	1112

Uyarılmadığı için sayısal veri içermeyen nöropati olguları yapay zeka değerlendirmesine alınmamıştır.



SS - 47 Çocukluk Çağı Genetik Distonileri: Tek Merkez Vaka Serisi

Mert Altıntaş¹, Miraç Yıldırım¹, Fatma Pınar Tabanlı¹, Ömer Bektaş¹, Serap Teber¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Distoni genellikle istemli hareket ile başlayan/belirginleşen, izole veya diğer hareket bozuklukları ile birlikte, sürekli veya aralıklı anormal hareket ve/veya postür ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte bazal gangliyo-talamo-kortikal ve serebello-talamo-kortikal yolları ve bu yollar ile ilişkili diğer anatomik yapıları etkileyen genetik, yapısal, metabolik, toksik ve/veya inflamatuvar nedenler distoni patogenezinde rol oynar.

Çocukluk çağı başlangıçlı genetik distoniler 100.000'de 16,43 prevalansa sahip nadir bozukluklardır. Literatürde distoni ile ilişkili nöronal uyarlabilirlik, nörotransmitter sentezi ve salınımı, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, hücrel stres yanıtının oluşturulması gibi farklı moleküler süreçlerde rol oynayan 400'den fazla gen bildirilmiştir.

Çalışmamızda, başvuru veya izlem nörolojik muayenesinde distonisi olduğu görülen ve etiyolojiye yönelik yapılan değerlendirmelerinde altta yatan distoni ile ilişkili genetik bir neden saptanan çocukluk çağı yaş grubundaki olguların demografik, klinik, genetik ve radyolojik özellikleri gözden geçirilerek, çocuk nörolojisi hekimlerinin bu son derece nadir ve heterojen hastalık grubuna yönelik farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma tek merkezli retrospektif vaka serisi olarak tasarlanmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı tarafından 2020 – 2025 yılları arasında takip edilen; nörolojik muayenesinde distonisi mevcut olan, distonisi 18 yaş altında başlayan ve etiyolojide distoni ile ilişkilendirilmiş genetik bir neden saptanan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada olguların demografik verileri, genetik etiyolojileri, distoninin karakteristik özellikleri (başlangıç yaşı, dağılımı...), ek nörolojik bulguları, nörolojik muayene bulguları, nörogörüntüleme özellikleri ve tanıya kadar geçen süreleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 15 aileden yedisi erkek 11'i kız 18 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $16,15 \pm 3,96$ (6,24 – 21,95) yıldı. Yedi ailede (%46,7) ebeveynler arasında akrabalık ve sekiz ailede (%53,3) birden fazla bireyde distoni mevcuttu. Hastalarda, beşi otozomal dominant (*ANO3*, *GNAO1*, *KMT2B*, *SGCE*, *THAP1*), dokuzu otozomal resesif (*ADPRHL2*, *CNTNAP1*, *ECHS1*, *KARS1*, *NAXE*, *PANK2*, *PRKRA*, *SPR*, *TPI1*) kalıtım paternine sahip 14 gen saptandı. Beş hastanın (%27,8) distonisi infantil yaş (0 – 2 yaş), dokuz hastanın (%50,0) çocukluk çağı (2 – 12 yaş) ve dört hastanın (%22,2) ise adolesan yaş (> 12 yaş) başlangıçlıydı. Hastaların %50,0'inde jeneralize (9/18), %27,8'inde segmental (5/18), %16,7'sinde multifokal distoni (3/18) ve %5,6'sında hemidistoni (1/18) mevcuttu. Distoni en sık üst (14/18; %77,8) ve alt ekstremiteler (10/18; %55,6) ile boynu (11/18; %61,1) tutmaktaydı. Dört olguda (%22,2) izole distoni mevcuttu; 14 olguda (%77,8) ise distoniye eşlik eden ek hareket bozukluğu veya nörolojik bulgu mevcuttu. Bilişsel gerilik (11/18 %61,1), gelişim geriliği (9/18; %50,0) ve nöbetler (6/18; %33,3) en sık eşlik eden nörolojik bulgulardı. Ayrıca, iki hastada (%11,1) status distonikus nedeniyle yatış öyküsü mevcuttu. Hastaların %38,9'unun (7/18) manyetik rezonans (MR) görüntülemesi normaldi; farklı şiddetlerde serebral (8/18; %44,4) ve serebellar (4/18; %22,2) atrofi ile bazal ganglion tutulumu (4/18; %22,2) en sık nörogörüntüleme bulguları arasındaydı. Hasta IX'un (*PANK2*) MR görüntülemesinde bilateral globus palliduslarda demir birikimi ile uyumlu hastalık için tanısal bir görünüm mevcuttu. 16 olgunun tanı yaşına ulaşılabilirdi. Distoni başlangıcından tanıya geçen süre ortalama $6,89 \pm 4,64$ (0,17 – 15,5) yıldı.

Sonuçlar ve Tartışma: Çocukluk çağı başlangıçlı genetik distoniler nadir ve karmaşık bir hasta grubu olmasına karşın distoni çocukluk çağıının en sık tik dışı hareket bozukluklarından biridir. Bu durum hangi hastalara genetik test yapılması gerektiğini sorusunu beraberinde getirmektedir. Literatürde genetik distoniler için öngördürücü faktörlere yönelik erişkin ve çocukluk çağı olguları içeren çalışmalar mevcuttur. Sonuçlar çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte erken başlangıç yaşı, aile öyküsü varlığı, non-fokal distoni dağılımı, eşlik eden ek hareket bozukluğu veya nörolojik bulgu (özellikle bilişsel gerilik/gelişim geriliği ve nöbet) varlığı, başlangıçta alt ekstremitelerde tutulumu, distoni şiddeti ve karakteristik görüntüleme bulgularının varlığı durumları daha yüksek genetik test pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir.

Çocukluk çağı başlangıçlı genetik distonilerde tanı gecikmesine yönelik literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bäumer ve ark. (2016) tarafından 606 serebral palsi dışı çocukluk çağı başlangıçlı hareket bozukluğu olgusunda yapılan bir çalışmada distoninin, tanı gecikmesinin en fazla görüldüğü hareket bozukluğu gruplarından biri olduğu belirtilmiş ve bu durum hekimlerin çocukluk çağı hareket bozukluklarına yönelik farkındalıklarının yetersizliği ve eksik bilgi düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda geç tanı alan olgulara bakıldığında ise hastalığın serebral palsiyi taklit eden bir fenotipe sahip olması, hastada genetik tanıdan uzaklaştıran faktörlerin (zor doğum öyküsü...) varlığı ve birtakım sosyoekonomik faktörler rol oynadığı görülmüştür.

Çalışmamızın iki temel kısıtlılığı mevcuttur. Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle saptanan genetik nedenler pediatrik popülasyonda daha sık rastlanırlara göre farklılık göstermektedir. Yine de çalışmamızda çocukluk çağı başlangıçlı genetik distonilerin genetik heterojenitesini vurgulayabildiğimize inanıyoruz. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ise distoni sınıflandırmasında yer alan bazı karakteristik özellikleri çalışmamıza dahil etmemize engel olmuştur.

Sonuç olarak, çocukluk çağı başlangıçlı genetik distoniler geniş ve heterojen bir genotipik ve fenotipik spektruma sahip son derece nadir ve karmaşık bozukluklardır. Tanı gecikmesi bu hasta grubunda halen ciddi bir problem olmaya devam etmekte olup çocukluk çağı başlangıçlı genetik distonilerde tanısal gecikmeyi önlemek için genel kabul görmüş öngördürücü faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Albanese A, Bhatia KP, Fung VSC, et al. Definition and Classification of Dystonia. *Mov Disord.* 2025;40(7):1248-1259. doi:10.1002/mds.30220
2. Bäumer T, Sajin V, Münchau A. Childhood-Onset Movement Disorders: A Clinical Series of 606 Cases. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;4(3):437-440. doi:10.1002/mdc3.12399
3. Ceraolo G, Spoto G, Consoli C, Modafferi E, Di Rosa G, Nicotera AG. Pediatric Genetic Dystonias: Current Diagnostic Approaches and Treatment Options.



- Life (Basel). 2025;15(7):992. doi:10.3390/life15070992
4. Dhar D, Holla VV, Kumari R, et al. Clinical and genetic profile of patients with dystonia: An experience from a tertiary neurology center from India. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024;120:105986. doi:10.1016/j.parkreldis.2023.105986
 5. Kumar KR, Davis RL, Tchan MC, et al. Whole genome sequencing for the genetic diagnosis of heterogenous dystonia phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;69:111-118. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.11.004
 6. Powis Z, Towne MC, Hagman KDF, et al. Clinical diagnostic exome sequencing in dystonia: Genetic testing challenges for complex conditions. *Clin Genet*. 2020;97(2):305-311. doi:10.1111/cge.13657
 7. Saini A, Singh I, Kumar M, et al. Genetic Landscape of Dystonia in Asian Indians. *Mov Disord Clin Pract*. 2025;12(5):594-601. doi:10.1002/mdc3.14325
 8. Thomsen M, Lange LM, Zech M, Lohmann K. Genetics and Pathogenesis of Dystonia. *Annu Rev Pathol*. 2024;19:99-131. doi:10.1146/annurev-path-mechdis-051122-110756
 9. Thomsen M, Ott F, Loens S, et al. Genetic Diversity and Expanded Phenotypes in Dystonia: Insights From Large-Scale Exome Sequencing. *Ann Clin Transl Neurol*. 2025;12(8):1648-1659. doi:10.1002/acn3.70100
 10. Zech M, Jech R, Boesch S, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):908-918. doi:10.1016/S1474-4422(20)30312-4



SS - 48 Türk Çocuklarında Distrofinopatilerin Genetik ve Klinik Spektrumları

Muhammet Gültekin Kutluk¹, Gökçen Öz Tunçer², Hülya Maraş Genç³, Aysel Ünal¹, Ayşegül Yılmaz², Güven Toksoy³, Duygu Güner Özcan¹, Ayşe Aksoy², Naciye Füsün Toroman¹

¹S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji

³İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji

⁴S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik

⁵Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik

⁶İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik

⁷S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Amaç: Duchenne ve Becker kas distrofi (DMD/BMD), distrofin genindeki mutasyonların neden olduğu en yaygın kalıtsal kas hastalıklarıdır. Okuma çerçevesi kuralı genotip-fenotip ilişkisini büyük oranda açıklamaktadır. Bu retrospektif çok merkezli pilot çalışmada geniş bir DMD/BMD kohortunda kapsamlı bir mutasyon analizi yapılması ve DMD hastalarının güncel tedavilere genotipik uygunluklarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya üç merkezden 726 erkek dahil edildi. Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü: 579 (%79,8), Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD 93 (%12,8), İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD 54 (7,4).

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 10,5 (± 6,2) yıldı. 601 (% 83) hasta DMD, 125 (% 17) hasta ise BMD fenotipine sahipti. 571 (%78,6) hastada geniş ekzon delesyonu, 66'sında (% 9) ekzon duplikasyonu, 11'inde (%16) ise missense mutasyonu, 18'inde frameshift mutasyonu, 9'unda splice site mutasyonu, 3'ünde intronik mutasyon, 48'inde (%6,6) nonsense mutasyonu mevcuttu. 312(%43) olgunun annesi taşıyıcı iken, 178'inin (%24,5) annesinde taşıyıcılık yoktu. 236 (%32,5) olguda ise bu bilgiye ulaşılamadı. DMD hastalarının 106'ü (%14,4) ekzon 51, 81'i (%14,6) ekzon 53, 50'si (%6,8) ise ekzon 45, 51'i (%7) ise ekzon 44, 26'sı (%3) ise ekzon 50, 15'i (%2) ise ekzon 52 atlama tedavisine genotipik olarak uygundu.

Sonuç: Bu geniş pediatrik kohortta hastalarımızın mutasyon spektrumu, genetik yapısını ve olası tedavi uygunluk oranlarını yansıtmaktadır. Bu pilot çalışmanın Türkiye'de gelecekte planlanacak daha büyük ölçekli çalışmalara örnek oluşturacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: distrofinopati, genetik spektrum



SS - 49 HEREDİTER NÖROPATİLER: BİR KAS HASTALIKLARI MERKEZİ DENEYİMİ

Ömer Çapar¹, Gizem Doğan¹, Tayfun ÇİNLET², Berk ÖZYILMAZ³, Figen BAYDAN¹, Gamze SARIKAYA UZAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

Amaç: Herediter nöropatiler (HN) çocukluk çağında başlayan, oldukça nadir görülen, heterojen hastalık grubudur. Bu çalışmada HN'li hastalarımızın klinik, elektrofizyolojik ve genetik özelliklerinin değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kas Hastalıkları merkezimizde izlediğimiz HN tanılı 27 çocuk olgu retrospektif olarak incelendi. Klinik, demografik elektrofizyolojik ve genetik ve genetik sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı alma yaşı 94 ay (12-204 ay) idi. Olguların 19 (%70)'u erkek, 8'i (%30) kadındı. Tüm olguların %60'ında ailede benzer klinikli birey öyküsü, %37'sinde akraba evliliği mevcuttu. Hastaların çoğunu CMT (n=19, %70) olguları oluştururken, HNPP (n=4, %14), HSAN (n=2, %7) ve dHMN (n=2, %7) daha az sıklıkta izlendi. CMT grubunda en sık alt tip CMT1A'ydı (n=10, %37). Elektrofizyolojik değerlendirmede CMT1A olgularında belirgin demiyelinizan tutulum gözlemlendi. Klinik olarak motor güçsüzlük ve yürüme bozukluğu (%60) en sık başvuru nedenleriydi. Ortopedik deformitelerden pes kavus (%48) en sık gözlenen ayak deformitesi ve skolyoz (%38) en sık aksiyel iskelet deformitesi olarak izlendi. Ailede kardeş öyküsü bulunan hastalarda, genetik tanı almış kardeşlerin varlığı sayesinde tanı yaşını daha erkene çektiği gözlemlendi. Genetik incelemelerde demiyelinizan CMT olgularında en sık PMP22 ilişkili değişiklikler, HNPP olgularında PMP22 delesyonu izlendi.

Sonuç: Pediatrik dönemde tanı alan HN'lerde aile öyküsü ve genetik farkındalık, tanının daha erken konulmasını sağlamaktadır. Eşlik eden ortopedik deformitelerin varlığı, pediatrik hastalarda multidisipliner izlemin önemini desteklemektedir. Çalışmamız genetik tanı yöntemlerinin kardeşlerin tanı yaşını erkene çektiğini göstermiş olmakla birlikte, bu hastalığın klinik bulguları tanındıkça ailelerin gelecekte sağlıklı çocuk sahibi olma imkanının sağlanacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal periferik nöropati, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Distal herediter motor nöropati, Herediter duyuşal ve otonom nöropati, Pediatrik dönem



SS - 50 Genomik Dönemde Çocukluk Çağı Polinöropatilerinde Elektrodagnostik ve Etiyoloji Özgül Tanımlamalar : Tek Merkez Deneyimi-Ege

Özlem Yılmaz, Yavuz Ataş, Erdem Şimşek, Seda Kanmaz, Esra Işık, Tahir Atik, Özgür Çoğulu, Ferda Özkinay, Mine Hepsen Serin, Gül Aktan, Sarenur Gökben, Emin Karaca, Sanem Yılmaz, Hasan Tekgül

Ege Çocuk Nöroloji ve Genetik Anabilim Dalları, İzmir, Türkiye

Giriş: Polinöropatiler (PNP), periferik sinir sisteminin yaygın ve heterojen bir grup hastalığı olup, motor, duyuşal ve/veya otonom sinir liflerinin hasar görmesiyle karakterizedir. Etiyoloji özgül tanınının sağlanması, hastalığın yönetim stratejisi belirlenmesi, uzun dönem prognoz tahmini ve genetik danışmanlık açısından temel bir gerekliliktir.

Materyal-Metod: 2005-2025 yılları arasında Ege Üniversitesi Çocuk Nöroloji Kliniğine başvuran ve PNP tanısı alan hastalar değerlendirildi. Hastaların biyokimyasal, histopatolojik, genetik, serolojik, elektrofizyolojik testlerin taniya katkısı değerlendirildi ve etyoloji özgül tanıları belirlendi. Sonuçlar kliniğimizde 1990-2000 yılları arasında yapılan elektroklinik pattern (I-V) sınıflaması ve etyoloji çalışması ile karşılaştırılarak etyolojik tanı oranlarındaki dönemsel değişimler araştırıldı.

Bulgular: Toplam 196 hasta (erkek: 129, %65,8, kız: 67, %34,1) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 7,93 olarak saptandı. EMG bulgularına göre elektroklinik tanımlarda aksonal form PNP en yüksek olarak belirlendi; *aksonal PNP*: n=113 (%57,6), *demyelinizan PNP*: n=49 (%25), *mikst tip PNP*: n=26 (%13,2), *sensorimotor PNP*: n=6 (%3), *sensoriyel PNP*: n=2 (%1). Etiyoloji özgül PNP sınıflandırılması hasta örnekleminin %62' sinde yapıldı; genetik n=51 (%26), immün/inflamatuvar n= 61 (%31,1), metabolik N= 6(%3), toksik 2(%1), enfeksiyöz 1(%0,5), nörodejeneratif 1(%0,5). Etiyoloji özgül tanı alan grupta genetik tanı oranı %41.8 (51/122) olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Çocukluk çağı PNP' lerinde, 2010 yılından itibaren ülkemizde giderek daha sık çalışılabilir hale gelen yeni nesil teknolojiler ile genetik etyolojilerin oranlarında artış saptanmıştır (%26). Ancak incelenen örneklemdaki %38 hastada etyoloji tanımlamasının sağlanamamış olması dikkat çekicidir. Bu nedenle çocukluk çağı PNP' lerinde etyoloji özgül tanımlamalar için genetik testlerin geliştirilerek daha etkin kullanımını öneriyoruz.



SS - 51 Çocukluk Çağı Birincil Baş Ağrılarında Uyku Odaklı Yaklaşım: Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Melatonin Desteği

Giriş ve Amaç

Uyku düzensizliği primer baş ağrılarında sık ataklara ve tedavide zorluklara neden olabilmektedir. Direkt bu ilişkiyi ele alan az sayıda çalışma var. Bu çalışmada amacımız uyku kalitesinin baş ağrısı atakları ve hayat kalitesi üzerindeki etkisini skorlama sistemleri ile göstermektir.

Gereç ve Yöntem

Adana Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne 2025-2026 yılları arasında baş ağrısı ile başvuran hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. Demografik ve klinik özellikler, laboratuvar ve beyin MR bulguları ile başvuruda (T0) PEDMIDAS ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PIKU) kaydedildi; yaşam tarzı önerileri sonrası 1. ayda (T1) ölçekler tekrarlandı. Uyku kalitesi düşük olan hastalara (Pittsburgh >5) melatonin başlanarak 3. ayda (T2) yeniden değerlendirme yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya primer baş ağrısı tanısı alan 54 çocuk dâhil edildi. En sık baş ağrısı tipi gerilim tipi baş ağrısı (%57,4) idi. Baş ağrısı süresi medyan 12 ay (CAA: 4-12), aylık atak sayısı medyan 16 (CAA: 8-23) olarak saptandı ve olguların %75,9'unda atak süresi 24 saatin altındaydı. Günlük ekran maruziyeti ≥ 3 saat olanların oranı %54,7 idi. Kontrole gelen 26 hastanın, davranış önerileri sonrası birinci ay kontrolünde **PEDMIDAS** ilk başvuruya göre anlamlı olarak azaldı [$p=0,034$]. **PIKU** için yapılan analizde, kötü uyku kalitesi kategorisinde yer alan hasta oranının birinci ayda anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0,005$).

Sonuç

Hastaların davranış düzlemesi ile uyku kalitesi artırılarak PEDMIDAS skorunda anlamlı değişiklik olmuş ve hastaların hayat kalitesinde anlamlı düzelme izlenmiştir. Çalışmanın 3. Ay kontrolü olacak ve bu sonuçlarla uyku kalitesinin artırılmasının baş ağrısı atakları sıklığının değerlendirilmesi yapılacaktır. Bu çalışma, uyku kalitesini arttırarak çok kısa süre içerisinde dahi anlamlı fark yaratılabileceğini göstermektedir.



SS - 52 Baş dönmesi ile başvuran pediatrik hastalarda EEG bulgularının değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, baş dönmesi şikâyeti ile başvuran pediatrik hastalarda epileptik etiyolojinin sıklığını belirlemek, EEG bulgularını klinik veriler ile ilişkilendirmek ve nöbet önleyici tedaviye verilen yanıtı değerlendirmektir.

Yöntem: Eylül 2013 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Medipol Mega Üniversite Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği'ne baş dönmesi şikâyeti ile başvuran 736 pediatrik hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, fizik muayene bulguları, EEG sonuçları, nöbet öyküsü ve nöbet önleyici ilaç kullanımı değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %61.7'si (n=454) kız, %38.3'ü (n=282) erkekti. Medyan yaş 11 ± 4.3 yıl (aralık: 2–18) idi. Fizik muayene sırasında 17 hastada (%2.3) patolojik bulgular saptandı. EEG, hastaların 413'üne (%56.1) uygulandı. Bu hastaların %87.7'sinde EEG bulguları normal iken, %11.6'sında epileptiform aktivite ve %0.7'sinde yaşa uygunsuz zemin ritmi saptandı. Epileptiform deşarj saptanan 48 hastanın %70.8'inde fokal, %29.2'sinde ise jeneralize aktivite mevcuttu. Bölgesel dağılım açısından, fokal epileptiform aktivite en sık sentrotemporal (n=5), temporal (n=5), oksipital (n=5), frontotemporal (n=4), frontosantral (n=4) ve frontal (n=4) bölgelerde izlendi. Daha nadir olarak santral (n=3), sentrotemporo-parietal (n=2), sentroparietal (n=1), parietal (n=1) ve temporooksipital (n=1) bölgelerde odak saptandı. Epileptiform aktivitesi olan hastaların %20.8'inde klinik nöbet öyküsü mevcuttu. Takip sürecinde bu hastaların %87.4'ünde baş dönmesi şikâyetinin tamamen düzeldiği gözlemlendi.

Sonuç: Genel popülasyonda epilepsi prevalansı yaklaşık %1 iken, bu çalışmada baş dönmesi ile başvuran çocuklarda epileptiform aktivite oranı %11.6 olarak bulunmuştur. Bu bulgu, baş dönmesinin bazı olgularda altta yatan epileptik aktivitenin bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, baş dönmesi ile başvuran pediatrik hastaların değerlendirilmesinde EEG, tanısız ve tedaviye yön verici açıdan önemli katkılar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Baş dönmesi, Nöbet, EEG, Nöbet önleyici tedavi



SS - 53 Pediatrik Nöronal Heterotopide Klinik Heterojenite: 77 Hastanın Analizi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, nöronal heterotopi tanısı alan çocukların klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik özelliklerini değerlendirmek ve heterotopi alt tipleri ile epileptik fenotip arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, 20 Ekim 2007 ile 3 Nisan 2025 tarihleri arasında üçüncü basamak bir merkezde beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile nöronal heterotopi saptanan 0–18 yaş arası 77 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, heterotopi morfolojisine göre periventriküler nodüler heterotopi (PVNH), bant heterotopi veya diğer subkortikal heterotopiler olarak sınıflandırılmıştır. Klinik özellikler, elektroensefalografik (EEG) bulgular ve eşlik eden yapısal beyin anomalileri analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %51.9'u kız olup, başvuru yaşı medyan 62 ay olarak saptanmıştır. Olguların %64.9'unda yaşam boyu en az bir nöbet öyküsü mevcuttu. MRG'de heterotopilerin %81.8'i nodüler, %18.2'si ise bant tipindeydi. Bant heterotopi, nöbet ile başvuran hastalarda nöbet dışı yakınmalarla başvuranlara göre anlamlı derecede daha sık saptandı ($p=0.031$). Benzer şekilde, yaşam boyu nöbet öyküsü bant heterotopi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.015$). Heterotopi morfolojisi ile lezyon lateralizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.359$). Başlangıç EEG'sinde epileptiform aktivite, subkortikal heterotopilerde daha sık gözlemlendi ($p=0.042$). Cinsiyet ile lezyon lateralizasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmasına rağmen ($p=0.015$), heterotopi alt tipi ile bilişsel durum veya lezyon yükü arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Nöronal heterotopili çocuklarda epilepsi sık görülmekle birlikte kaçınılmaz bir klinik sonuç değildir ve hastalar her zaman nöbet ile başvurmayabilir. Heterotopinin varlığı tek başına nöbet gelişimini öngörmemekle birlikte, bazı alt tipler daha ağır ve potansiyel olarak tedaviye dirençli epileptik fenotip ile ilişkili olabilir. Bu bulgular, heterotopi alt tiplerinin farklı epileptik risk profillerine sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöronal Heterotopi, Epilepsi, Kortikal Gelişim Malformasyonları



SS - 54 Pediatrik Arteriyel İskemik İnme ve Serebral Venöz Sinüs Trombozunda İnfarkt Lokalizasyonu ve Uzun Dönem Fonksiyonel Sonuçlar: Bölgeye Özgü Bir Analiz

Celil Yılmaz¹, Osman Kipoğlu¹, Özgen Hür¹, Ceren Kılıç², Feyza Kabar³, Emin Ceran⁴, Burak Balaban⁴, Hatice Feray Arı⁴, Bahri Ünal⁵, Hasan Bilen Onan⁶, Serkan Kırık⁷

Giriş ve Amaç: Pediatrik inmeyle ilişkin mevcut bilgiler büyük ölçüde geniş uluslararası kohortlardan elde edilmiş olup buna karşın belirli coğrafi bölgelerden elde edilen veriler sınırlıdır. Bölgesel ve etnik farklılıklar, inme insidansını, etiyolojik risk faktörü profillerini ve uzun dönem sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle, etiyolojik anlayışı geliştirmek ve hedefe yönelik koruyucu ve tedavi edici stratejileri yönlendirmek için bölgeye özgü analizler gereklidir. Bu çalışmada; Arteriyel iskemik inme (AIS) ve serebral venöz sinüs trombozu(CSVT) tanısı alan pediatrik hastaların; Klinik özelliklerini etiyolojik risk faktörlerini, uzun dönem fonksiyonel sonuçlar ile infarkt lokalizasyon alanları arasındaki ilişkiyi, akut dönemde Pediatrik İnme Ölçeği(PedNIHSS), kronik dönemde ise Pediatrik İnme Sonuç Ölçeği (PSOM) ve modifiye Rankin Skalası (mRS) kullanılarak değerlendirildi.

Yöntem

Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya, Temmuz 2021 ile Temmuz 2024 arasında AIS veya CVST tanısı almış 28 gün ile 18 yaş arasındaki pediatrik hastalar dahil edildi. Tüm tanılar Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde pediatrik nörologlar tarafından doğrulandı. Tüm hastalar başlangıçta en az 24 saat süreyle pediatrik yoğun bakım ünitesinde izlenmiş, ardından pediatrik nöroloji servisinde takip edilmiştir.

Fonksiyonel Nörolojik sonuçların değerlendirilmesi(PEDNIHSS)

1.Bilinç, 2. Motor ve 3.Dil değişiklikleri analiz edildi. Puanlaması **0–4:** hafif , **5–15:** orta , **16 ve üzeri:** ağır olarak değerlendirildi.

PSOM skoru ; Sağ/sol sensörimotor, Dil üretimi, Dil anlama ve Bilisel/Davranışsal değişiklikler analiz edildi.

Puanlaması

Skor	Tanım
0	Defisit yok
0.5-1	Hafif defisit (fonksiyonel olarak normal)
1,5-3	Orta derecede defisit (fonksiyon azalmış)
(≥3,5)	Ağır defisit (fonksiyon kaybı)

mRS SKORU; engellilik / fonksiyonel bağımlılık ölçeğidir. Hastanın günlük yaşam aktivitelerinde ne kadar bağımlı olduğunu ,engellilik düzeyini değerlendirir.

mRS skorları

- 0 → Semptom yok
- 1 → Hafif, günlük yaşam etkilenmez
- 2 → Hafif engellilik (bağımsız)
- 3 → Orta engellilik (yardım gerekir)
- 4 → Orta-ağır (yardımsız yürüyemez)
- 5 → Ağır engellilik (tam bağımlı)
- 6 → Ölüm

Fonksiyonel Sonuçların Değerlendirilmesi:

Dolaşım temelli sınıflamada üç grup arasında PedNIHSS, PSOM ve mRS skorları bakımından anlamlı fark izlenmemesi, dolaşım paterninin tek başına akut klinik şiddet veya uzun dönem fonksiyonel sonuçları ayırt etmede sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Anatomik derinlikli sınıflamada üç grup karşılaştırıldığında, kortiko-subkortikal tutulum gösteren hastalarda PSOM skorlarının anlamlı olarak daha yüksek bulunması ve mRS skorlarında da daha kötü sonuçlara yönelik bir eğilim izlenmesi özellikle kortikal ve subkortikal yapıların birlikte tutulduğu yaygın lezyon paternlerinde, uzun dönem nörolojik sonuçları daha iyi yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Anatomik derinlik, dolaşım dağılımına kıyasla fonksiyonel prognozla daha güçlü ilişkili görünmektedir

Sonuç:

Bu çalışma, pediatrik inmede hem dolaşım temelli hem de anatomik derinliğe dayalı infarkt dağılımının uzun dönem fonksiyonel sonuçlar üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir. Dolaşım temelli değerlendirmede, anterior, posterior ve özellikle her iki dolaşımı birlikte tutan (kombine) infarkt paternleri karşılaştırıldığında, PSOM skorlarının kombine dolaşım grubunda daha yüksek olduğu ve mRS skorlarında da daha kötü sonuçlara yönelik bir eğilim bulunduğu izlenmiştir. Bu durum, infarkttan tek bir vasküler bölge ile sınırlı kalmayıp birden fazla dolaşım alanını kapsamasının, yani dolaşım yaygınlığının artmasının, uzun dönem fonksiyonel sonuçları olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.



SS - 55 Pediatrik Epilepside Elektrokardiyografik Repolarizasyon ve İletim Anormallikleri

Amaç: Epilepsi, santral otonom sinir sistemi üzerinden kardiyak elektrofizyolojiyi etkileyebilen kronik bir nörolojik hastalıktır. Bu çalışmada, epilepsili çocuklarda atriyal ileti ve ventriküler repolarizasyon parametrelerinde subklinik değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu kapsamda düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd), Tpeak–Tend (Tp–e) aralığı, Tp–e/QTc oranı ve P dalga dispersiyonu (PWD) başta olmak üzere çeşitli elektrokardiyografik parametreler sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı. Ayrıca, akut (postiktal) ve kronik (interiktal) dönemler arasındaki elektrofizyolojik farklılıkların incelenmesi hedeflendi.

Yöntem: Bu prospektif olgu-kontrol çalışmasına 18 yaş altı 149 epilepsili çocuk ve yaş ile cinsiyet açısından eşleştirilmiş 75 sağlıklı kontrol dahil edildi. Epilepsi grubu, elektrokardiyografi (EKG) çekim zamanına göre acil servis (nöbet sonrası ilk 6 saat içinde) ve poliklinik (interiktal dönem) alt gruplarına ayrıldı. Tüm katılımcılarda standart 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı ve kalp hızı, PR aralığı, QRS süresi, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) aralıkları, QT dispersiyonu, QTcd, Tp–e aralığı, Tp–e/QTc oranı, Tp–e/QTmax oranı ve P dalga dispersiyonu değerlendirildi. Ölçümler iki bağımsız gözlemci tarafından yapıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Epilepsili çocuklarda kontrol grubuna kıyasla PR aralığının uzadığı, P dalga süresinin kısaldığı ve P dalga dispersiyonunun arttığı saptandı. Ayrıca QTc, QTcd, QTcde, QTcdpre gibi repolarizasyon parametreleri ile Tp–e aralığı ve Tp–e/QTc oranı anlamlı derecede yüksek bulundu (tüm $p < 0.05$). QRS süresi de epilepsi grubunda uzamıştı. Kalp hızı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Alt grup analizlerinde, poliklinik (interiktal) hastalarda ventriküler repolarizasyon bozukluklarının daha belirgin olduğu; acil servis (postiktal) grubunda ise atriyal ileti parametrelerinde daha fazla değişiklik olduğu gözlemlendi. Antiepileptik ilaç kullanımı (monoterapi/politerapi) ile elektrokardiyografik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma, epilepsili çocuklarda yapısal kalp hastalığı bulunmasa dahi atriyal ileti ve ventriküler repolarizasyon parametrelerinde subklinik ancak ölçülebilir değişiklikler olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, epilepside otonomik dengesizlik ve santral-kardiyak etkileşimlerin elektrofizyolojik yansıması olarak değerlendirilebilir. Elde edilen sonuçlar klinik olarak belirgin aritmi riskini doğrudan göstermemekle birlikte, “epileptik kalp” fenomenine ilişkin erken elektrofizyolojik ipuçları sağlayabilir. Bu nedenle, epilepsili çocuklarda kardiyak değerlendirmelerin klinik izleme dahil edilmesi ve uzun dönem kardiyak sonuçları inceleyen prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



SS - 56 Pediatrik psödotümör serebride beyin manyetik rezonans görüntüleme biyobelirteçlerinin incelenmesi

Sevim Türay¹, Aslıhan Ünal Özen¹, Fatih Erdoğan¹, Elif Meliha Sözbir¹, Nefise Arıbaş Öz¹, Ömer Önbaş¹

¹Düzce Üniversitesi

Amaç: Pediatrik psödotümör serebri(PTS), altta yatan yapısal bir neden olmaksızın kafa içi basıncının artışıyla karakterizedir ve erişkinlerden farklı kompensatuvar mekanizmalar içerebilir. Bu çalışmanın amacı, PTS tanılı çocuklarda manyetik rezonans görüntüleme(MRG) biyobelirteçlerinin dağılımını, tanısal katkılarını ve bu bulguların beyin omurilik sıvısı(BOS) açılış basıncı ile vücut kitle indeksi(VKI) z-skoruyla ilişkisini değerlendirerek, pediatrik yaş grubunda intrakraniyal basınç artışına verilen yapısal cevabı araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 32 PTS hastası ile benzer yaş ve cinsiyette 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Optik sinir kılıfı çapı (OSKÇ), araknoid granülasyon (AG) sayısı, boyutu ve lokalizasyonu, sağ ve sol Meckel kavitesi (MC) şekil ve boyutları ve perivasküler boşluk (PVS) tip1 ve tip2 skorları değerlendirildi. Hasta grubunda MRG bulguları ile BOS açılış basıncı ve VKİ z-skoru arasındaki ilişkiler korelasyon ve alt grup analizleri ile incelendi.

Bulgular: OSKÇ hasta grubunda her iki tarafta anlamlı olarak daha yüksekti ve fark ≥ 12 yaş hastalarda belirgindi. Lateral sinüslerde AG varlığı hasta grubunda daha sık olup istatistiksel anlamlılık sınırında kaldı. PVS yükü ve MC boyutları açısından hasta-kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda BOS açılış basıncı VKİ z-skoruyla güçlü pozitif korelasyon gösterdi($r=0,66$; $p < 0,001$). Yüksek BOS basıncına sahip hastalarda PVS tip2 skorlarının daha düşük olma eğilimi gösterdiği izlendi. AG boyutu OSKÇ ile pozitif korelasyon gösterirken, MC boyutlarından bağımsız bulundu.

Sonuç: Pediatrik PTS'de OSKÇ artmış intrakraniyal basıncı yansıtan en duyarlı MRG biyobelirteci olarak öne çıkmaktadır. AG boyutu lokal perinöral basınç artışıyla ilişkiliyken, Meckel kavitesi ve PVS değişiklikleri daha çok global intrakraniyal basınç regülasyonunu ve kompensatuvar mekanizmaları yansıtabilir. Yüksek BOS basınçlarında PVS skorlarındaki azalma, parankimal kompresyonun radyolojik bir göstergesi olabilir

Anahtar Kelimeler: “Psödotümör serebri” “Manyetik rezonans görüntüleme” “Optik sinir kılıfı çapı” “Beyin omurilik sıvısı basıncı” “Araknoid granülasyon”



SS - 57 Levetirasetam ile İndüklenen Anksiyete Davranışına Karşı Vitamin B6 ve Sitikolin Antidot Etkilerinin ve Karşılaştırmalı Analizinin Değerlendirilmesi

Nihal Yıldız¹, Hayri Samed Çınar²

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Amaç: Levetirasetam (LEV), epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir antiepileptik ilaçtır; ancak anksiyete, irritabilite ve diğer nöropsikiyatrik yan etkilerle ilişkilendirilmektedir. Bu yan etkiler tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, levetirasetam ile indüklenen anksiyete benzeri davranışlara karşı vitamin B6 ve sitikolinin olası antidot etkilerini deneysel bir rat modelinde değerlendirmek ve bu iki ajanı karşılaştırmaktır.

Yöntem: Otuz iki rat çalışmaya dahil edildi ve dört gruba ayrıldı: kontrol (n=5), LEV (n=10), LEV+vitamin B6 (n=8) ve LEV+sitikolin (n=9). Davranışsal değerlendirmeler açık alan testi (OFT= open field) ve yükseltilmiş artı testi (EPM= elevated plus maze) kullanılarak gerçekleştirildi. OFT'de toplam hareket mesafesi, merkez alanda geçirilen süre, grooming ve rearing parametreleri; EPM'de açık kollarla geçirilen süre ve açık kola giriş sayısı analiz edildi. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: OFT'de toplam hareket mesafesi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı, bu durum lokomotor aktivitenin korunduğunu gösterdi. Merkez alanda geçirilen süre LEV grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). Vitamin B6 uygulaması merkez süresinde kısmi bir artış sağlarken, sitikolin uygulaması LEV grubuna kıyasla merkez süresini anlamlı düzeyde artırdı ($p < 0.05$). Grooming ve rearing parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. EPM'de açık kollarla geçirilen süre ve açık kola giriş sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı; ancak sitikolin grubunda açık kol keşfine yönelik artış eğilimi izlendi. Tablo 1'de bulgular özetlendi.

Tablo-1: Open Field Test (OFT) ve Elevated Plus Maze (EPM) parametrelerinin grup bazında karşılaştırılması

Parametre	Kontrol (n=5)	LEV (n=10)	LEV + Vit B6 (n=8)	LEV + Sitikolin (n=9)	Global p değeri
OFT – Toplam hareket mesafesi (cm)	545.00 ± 132.76	590.00 ± 156.88	503.13 ± 289.84	608.33 ± 123.11	0.672
OFT – Merkez süresi (sn)	11.40 ± 3.51	2.00 ± 1.89†	4.50 ± 4.18†	14.22 ± 10.01‡	<0.001
OFT – Grooming (sayı)	3.20 ± 3.03	8.10 ± 8.79	4.13 ± 3.23	5.56 ± 3.88	0.367
OFT – Rearing (sayı)	12.80 ± 3.27	13.10 ± 5.76	11.75 ± 6.69	15.89 ± 11.70	0.736
EPM – Açık kollarla geçirilen süre (sn)	1.80 ± 2.49	57.20 ± 89.43	20.63 ± 20.84	69.00 ± 68.02	0.187
EPM – Açık kola giriş sayısı	0.60 ± 0.89	2.00 ± 1.25	1.63 ± 1.30	2.56 ± 1.74	0.103

Sonuç: Levetirasetam, ratlarda lokomotor aktiviteyi etkilemeden anksiyete benzeri davranışlara yol açmaktadır. Vitamin B6 bu davranışsal değişiklikleri kısmen azaltırken, sitikolin daha belirgin bir anksiyolitik etki göstermektedir. Bu bulgular, sitikolinin levetirasetam ile ilişkili davranışsal yan etkilerin yönetimi-
minde potansiyel bir adjuvan tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : anksiyete , açık alan testi, levetirasetam, sitikolin, vitamin B6, yükseltilmiş artı testi



SS - 58 Kraniyal MRG'de Pediatrik Olgularda Tariflenen Terminal Zon Miyelinizasyonun Klinik, Perinatal ve Nörogelişimsel Özelliklerle İlişkisi

Giriş

Beyin miyelinizasyonu, çocukluk çağında merkezi sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel olgunlaşmasının temel göstergelerinden biri olup yaşa bağlı olarak ilerleyen dinamik bir süreçtir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), miyelinizasyon sürecinin değerlendirilmesinde en güvenilir görüntüleme yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Kraniyal MRG'de özellikle peritrigonal ve posterior beyaz cevher bölgelerinde miyelinizasyonun fizyolojik olarak daha geç tamamlandığı alanlar tanımlanmış olup bu bölgeler literatürde terminal zon miyelinizasyonu (TSM) olarak adlandırılmaktadır. Bu alanlarda izlenen sinyal paternleri çoğu zaman fizyolojik gelişimsel varyasyonlar olarak kabul edilmekle birlikte, bazı durumlarda patolojik beyaz cevher hastalıkları ile karışabilmekte ve klinik değerlendirme sürecinde tanısal belirsizliklere yol açabilmektedir.

Bu nedenle terminal miyelinizasyon paternlerinin yalnızca radyolojik görünümüne dayanarak yorumlanması yeterli olmayıp, hastanın klinik özellikleri, perinatal öyküsü ve nörogelişimsel durumu ile birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada kraniyal MRG'de saptanan TSM'nin klinik, perinatal ve nörogelişimsel özelliklerle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya beyin MRG'de terminal zon miyelinizasyonu (TSM) bulgusu bulunan olgular dahil edildi. Kraniyal MRG'ler, pediatrik nörogörüntüleme konusunda deneyimli iki radyolog tarafından konsensus yöntemi ile değerlendirildi.

Hastaların demografik özellikleri, perinatal öyküleri, gestasyonel kategori ve klinik özellikleri hastane kayıtları üzerinden retrospektif olarak kaydedildi. Hastalar MRG çekilme yaşına göre <36 ay, 36-60 ay ve >60 ay olarak üç gruba ayrıldı.

Nörogelişimsel değerlendirme olguların %96'sında Bayley Gelişim Ölçeği ve Denver II Gelişimsel Tarama Testi sonuçları kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 122 olgunun 78'i (%63) erkekti. Medyan yaş 30 aydı (25p: 20 ay; 75p: 48 ay). Yaş gruplarına göre dağılım; 75 olgu <36 ay, 24 olgu 36-60 ay ve 23 olgu >60 ay şeklindeydi.

Olguların perinatal özellikleri incelendiğinde, 20 olguda (%16) prematürite ve 20 olguda (%16) perinatal asfiksi öyküsü olduğu saptandı.

Klinik değerlendirmede, 22 olguda (%18) otizm spektrum bozukluğu (OSB) dışı psikiyatrik hastalıklar (dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranış bozukluğu vb.), 18 olguda (%14,8) epilepsi ve 15 olguda (%12,3) OSB tanısı mevcuttu.

Olguların %44'ünde en az bir gelişim alanında gerilik saptandı. Yaş grupları ile gelişim geriliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,143$). Benzer şekilde yaş grupları ile gestasyonel yaş arasında da anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,46$).

Tartışma

Terminal zon miyelinizasyonu (TSM), çocukluk çağında beyaz cevherin geç olgunlaşan bölgelerine ait fizyolojik bir görüntüleme bulgusu olarak tanımlanmakla birlikte, klinik pratikte patolojik beyaz cevher hastalıkları ile karışabilmesi nedeniyle dikkatli değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Özellikle peritrigonal bölgede izlenen bu sinyal değişiklikleri, yaşa bağlı fizyolojik miyelinizasyon sürecinin bir parçası olarak kabul edilse de, klinik bağlamdan bağımsız olarak yorumlandığında tanısal belirsizliklere yol açabilmektedir.

Literatürde TSM'nin özellikle erken çocukluk döneminde görülebilen bir varyant olduğu ve belirli yaş aralıklarında normal kabul edilebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu bulguların klinik ve nörogelişimsel özelliklerle ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu açıdan çalışmamız, TSM bulgularının yalnızca radyolojik değil, klinik ve gelişimsel verilerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulaması bakımından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda TSM ile gelişimsel gerilik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, bu bulgunun tek başına nörogelişimsel patoloji göstergesi olmadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde yaş grupları ile gestasyonel özellikler arasında anlamlı ilişki bulunmaması, TSM'nin geniş bir pediatrik popülasyonda fizyolojik bir varyasyon olarak görülebileceğini desteklemektedir.

Öte yandan çalışmamızda bazı olgularda epilepsi, otizm spektrum bozukluğu ve diğer nöropsikiyatrik tanıların eşlik ettiği görülmüştür. Bu durum, bu hasta gruplarında nörogörüntülemenin daha sık yapılmasına bağlı olarak TSM bulgularının daha fazla saptanmış olabileceğini düşündürmektedir.

TSM bulgularının yanlış yorumlanması klinik pratikte önemli sonuçlara yol açabilmektedir. Özellikle fizyolojik varyasyonların patolojik süreçler ile karıştırılması, gereksiz ileri tetkiklerin yapılmasına, ek görüntülemelere ve ailelerde kaygıya neden olabilmektedir. Bu nedenle radyolojik bulguların klinik veriler, perinatal öykü ve nörogelişimsel değerlendirme ile birlikte bütüncül olarak ele alınması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın retrospektif tasarımı ve tek merkezli olması bazı kısıtlılıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca nörogelişimsel değerlendirmelerin farklı testler ile yapılmış olması değerlendirmede heterojenliğe yol açmış olabilir. Bununla birlikte çalışmamızın görece geniş hasta sayısı ve klinik, perinatal ve nörogelişimsel verilerin birlikte değerlendirilmiş olması önemli güçlü yönleridir.

Sonuç

Terminal miyelinizasyon paternlerinin klinik yorumu yalnızca radyolojik görünümüne ve yaşa bağlı olarak yapılmamalıdır. Bulguların klinik anlamı, hastanın perinatal öyküsü, nörolojik muayenesi ve nörogelişimsel değerlendirmesi ile birlikte ele alınmalıdır. Klinik şüphe varlığında bireyselleştirilmiş izlem ve gerektiğinde kontrol nörogörüntüleme ve ileri tetkiklerin planlanması uygun yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, miyelinizasyon, terminal zon



SS - 59 Febril Konvülsiyonlu Çocuklarda Nörogelişimsel Sonuçlar ve Davranışsal Özellikler: Olgu-Kontrol Çalışması

Şenay Güven Baysal¹, Seren Aydın²

¹Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gelişimsel Pediatri, Diyarbakır

²Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Diyarbakır

Amaç: Febril konvülsiyon, çocukluk çağında sık görülen ve çoğunlukla iyi prognozlu kabul edilen bir nöbet türüdür. Bununla birlikte, febril konvülsiyon geçiren çocuklarda nörogelişimsel ve davranışsal sonuçlara ilişkin bulgular çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı, febril konvülsiyon geçiren çocuklarda nörogelişimsel durumu, davranışsal sorunları değerlendirmek, bu bulguların annelerin psikolojik sorunları ve çocuklarına yönelik kırılganlık algılarıyla ilişkisini incelemektir.

Yöntem: Tanımlayıcı kesitsel olarak planlanan çalışmaya 18-72 ay aralığında 100 febril konvülsiyonlu çocuk ve yaş ile cinsiyet açısından eşleştirilmiş 105 sağlıklı çocuk dahil edildi. Tüm katılımcılar standartlaştırılmış gelişimsel ve davranışsal tarama araçları kullanıldı. Çocukların gelişimi Erken Gelişim Evreleri Envanteri 3 (Ages and Stages Questionnaire-3), davranışsal ve duygusal sorunları Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behavior Checklist) 1.5-5 ile değerlendirildi. Annelerin depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri Depresyon-Anksiyete-Stres Ölçeği-21 ve kırılganlık algıları Kırılganlık Ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Febril konvülsiyon grubunda tüm gelişim alanlarında gecikme oranları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Davranışsal değerlendirmelerde, bu çocukların hem içselleştirici hem de dışsallaştırıcı sorunlara daha yatkın oldukları saptandı ($p < 0,05$). Gelişimsel gecikmeler ile davranışsal ve duygusal sorunlar arasında anlamlı ilişkiler bulundu. Febril konvülsiyon grubundaki annelerin kırılganlık, depresyon, anksiyete ve stres puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda gelişimsel gecikmeler ile davranışsal ve duygusal sorunlar daha sık görülmektedir. Bu bulgular, febril konvülsiyonlu çocukların izleminde yalnızca çocuğu değil, aileyi de kapsayan psikososyal destek içeren bütüncül yaklaşımının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Davranışsal sorunlar, Febril konvülsiyon, Gelişimsel gecikme



SS - 60 Pediatrik İnmede Etiyopatogenetik Özellikler ve Prognostik Belirleyiciler: Tarihsel Bir Kohort Çalışma Sonuçları

Burak Eroglu, Sanem Yılmaz, Erdem Simsek, Yavuz Atas, Mohammad Naim Forogh, Nihal Karadas, Esra Isik, Seda Kanmaz, Omer Kitis, Hasan Tekgul

Giriş: Çocukluk çağı inmesi, erişkinlerden farklı yaşa özgü risk faktörleri ve etiyopatogenetik özellikler gösteren, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada, tarihsel tek merkezli bir pediatrik inme kohortunda klinik, etiyolojik ve sonuç özelliklerinin etiyopatogenetik alt gruplar açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2000–2025 yılları arasında inme tanısı alan 0–18 yaş aralığındaki 230 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD) tanı kodları ve arşiv taraması ile çalışma örneklemini belirlendi. Hasta verileri; etiyopatogeneze, sonlanım özellikleri (mortalite, nörolojik sonuç ve nüks) ve nörogörüntüleme yöntemleri açısından alt gruplara ayrılarak yeniden değerlendirildi. Ayrıca, 2000–2010 ve 2011–2025 dönemleri arasında nörogörüntüleme yaklaşımları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %87,4'ünde arteriyel inme (iskemik %54,3; hemorajik %42,3), %12,6'sında serebral venöz sinüs trombozu saptandı. Arteriyel inme grubunda en sık orta serebral arter etkilenmesi tanımlandı. Arteriyel iskemik inmede kardiyak nedenler (%39,4) ve arteriopati (%29,3) ön plandayken, hemorajik inmelerde en sık etiyoloji arteriopatiydi (%43). Malnütrisyon ve obezite sık eşlik eden komorbiditelerdi. Başvuru anındaki düşük Glasgow Koma Skoru ile artmış mortalite ve kötü nörolojik sonuç arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Olguların %30,1'inde uzun dönem izlem (≥ 60 ay) verileri mevcuttu. Nüks oranı %17 olup en sık 1–3 ay içinde ve adolesan yaş grubunda görüldü.

Sonuç: Yeni nörogörüntülemeler ve genomik dönemde çocukluk çağı inmeleri yaş gruplarına göre belirgin etiyolojik ve prognostik heterojenite göstermektedir. Etiyolojik nedenlerden arteriopati'nin uygun görüntüleme yöntemleri ile erken tanımlanması ve eşlik eden risk faktörlerinin erken belirlenip yönetilmesi prognoz açısından kritik öneme sahiptir.



SS - 61 Epilepsi Cerrahisinde Zamanlama; Klinik, Patolojik Sonuçlar ve Nöbet Prognozu: Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışması

İsmail Hakkı Akbeyaz¹, Burcu Karakayalı⁸, Kıymet Keçelioğlu Binnetoğlu¹, Eda Almus⁴, Erhan Bıyıklı⁴, Buket Gedik², Gülnur Takış⁷, Süheyla Bozkurt⁶, Rabia Lebriz Uslu Beşli⁹, Gülten Öztürk¹, Olcay Ünver¹, Gazanfer Ekinci⁵, Adnan Dağcınar³, Dilşad Türkoğlu¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

⁵Yeditepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı

⁶İstinye Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

⁷Klinik Psikolog, Özel Muayenehane

⁸S.B. Bingöl Devlet Hastanesi

⁹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Amaç: Epilepsi cerrahisi (EC), ilaca dirençli epilepside etkili bir tedavi yöntemidir. EC'de prognozu etkileyen faktörler çeşitlilik göstermektedir. Çalışmamızda erken ve geç cerrahi uygulanan hastalar arasında klinik özellikler, patolojiler ve nöbet prognozlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Merkezimizde 18 yaş altında EC uygulanan 55 hasta retrospektif olarak değerlendirildi, en az 6 ay postoperatif izlem süresi bulunan 50 hasta (%54,5 erkek) istatistiksel analize dahil edildi. Hastalar cerrahi yaşına göre erken (≤ 36 ay, n=13) ve geç (> 36 ay, n=37) gruplara ayrıldı. Klinik veriler, nöbet başlangıç zamanı, patoloji sonuçları ve nöbet prognozları analiz edildi. Prognozlar Engel sınıflamasına göre yapıldı (Engel I-II: iyi sonuç; Engel III-IV: kötü sonuç). İstatistiksel analizde Mann-Whitney U ve Fisher Exact testi kullanıldı.

Bulgular: Tüm grupta 14 hastaya (%25,5) birden fazla cerrahi uygulanmış, 13 hastada (%23,6) intraoperatif elektrokortikografi kullanılmıştır. Geçici komplikasyon oranı %12,7, rezidü lezyon %14,5 ve diğer kalıcı komplikasyonlar %9,1 olarak saptandı. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) yapılan 23 hastanın 21'inde (%91,3) lezyon uyumu mevcuttu. Ortanca cerrahi yaşı erken ve geç grupta sırasıyla 19 (2-37) ay ve 123 (40-216) ay idi. Nöbet başlangıç yaşı ortancası erken grupta anlamlı derecede daha düşüktü (18 ve 49 ay; $p < 0,001$). Nöbet başlangıcı ile cerrahi arasındaki süre ortancası erken grupta daha kısaydı (13 ve 49 ay; $p < 0,001$). İzlem süresi ve cerrahi başarı oranları benzerdi (%92,3 ve %91,9; $p=0,88$). Patolojik dağılım anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,03$) ve tümörler geç grupta daha sık izlendi.

Tablo

Özellik	Erken Cerrahi (n=13)	Geç Cerrahi (n=37)	p değeri
Nöbet başlangıç yaşı (ay) , medyan (min-max)	18 (1 gün-19 ay)	49.5 (40-162 ay)	<0.001*
Cerrahi yaşı (ay) , medyan (min-max)	19 (2-37)	123 (40-216)	<0.001*
Takip süresi (ay) , medyan (IQR)	38 (6-180)	41.5 (2-132)	0.87†
Patoloji, n (%)			
- FKD	8 (61.5)	16 (43.2)	0.03‡
- Tümör	2 (15.4)	17 (45.9)	
- Diğer	3 (23.1)	8 (21.6)	
Cerrahi prognoz, n (%)			
- Engel 1-2 (iyi nöbet kontrolü)	12 (92.3)	34 (91.9)	0.88‡
- Engel 3-4 (kötü nöbet kontrolü)	1 (7.7)	2 (5.4)	

* Mann-Whitney U testi

† Mann-Whitney U testi

‡ Fisher exact test

Patoloji Detaylı Dağılım	Erken	Geç	Toplam
FKD			24
FKD1		1	1
FKD2	6	13	19
FKD3	2	2	4
Tümör			19
Ganglioglioma	2	4	6
DNET		2	2
PLNTY		1	1
Düşük dereceli glial tümör		5	5



Patoloji Detaylı Dağılım	Erken	Geç	Toplam
Oligodendroglioma		1	1
Diğer			11
Hipotalamik Hamartom	1	3	4
Glios / sekel/ kistik genişleme	2	5	7
İndetermine		1	1

Patolojiye göre nöbet kontrolü

Patoloji	Engel 1,2	Engel 3,4	Toplam
FKD	23	1	24
Tümör	14	-	14
Glios/İndetermine	6	2	8
Hipotalamik Hamartom	4	0	4
Toplam	47	3	50

Fisher exact test: **p = 0.27, Odds Ratio = 5.76**

Demografik veriler, Patolojiye göre nöbet prognozu

Sonuç: Erken EC grubu; erken nöbet başlangıcı, nöbet başlangıcıyla cerrahi arası sürenin kısalığı ve tümör dışı patolojiler ilişkiliydi; ancak cerrahi zamanlaması nöbet prognozlarını etkilemedi. Cerrahi başarıda zamanlama dışında diğer faktörlerin de değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi Cerrahisi, Zamanlama, Nöbet prognozu



SS - 62 Çocukluk Çağı Tik Bozukluklarında Elektroensefalografi Bulguları: Klinik ve Ailesel Özelliklerle İlişkisi

Kadir Buğra Sarı¹, Cemile Büşra Ölçülü¹, Emek Uyar¹, Bilgihan Bıkmazer¹, Fatma Duygu Öztürk Önsal¹, Tuğçe Kurtaraner¹, Miraç Berfu Tokuç Ülgen¹, Zeynep Züleyha Tek Sadık¹, Nilüfer Eldeş Hacifazlıoğlu²

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Amaç: Tik bozuklukları çocukluk çağında sık görülen, geniş klinik spektruma sahip nörogelişimsel bozukluklardır. Klinik pratikte tik semptomlarının ayırıcı tanısında elektroensefalografinin (EEG) kullanımının gerekliliği tartışmalıdır. Bu çalışmada, tik semptomu ile başvuran hastaların demografik, klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 2020-2026 yılları arasında tik semptomu ile başvuran toplam 133 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tik semptomu, aile öyküsü, komorbid hastalıkları, EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları analiz edildi. Başvuru öncesi epilepsi tanısı olan 12 hasta çalışma dışı bırakıldı

Bulgular: Erkek/kız oranı 3,48/1 olup hastaların %77,7'si erkekti (n=94). Tik başlangıç yaşı ortalama 7,5±3,1 yıl, başvuru yaşı 8,6±3,0 yıl olarak saptandı. En sık görülen tik tipi motor tiki (n=103,%85,1). Hastaların %22,3'ünde (n=27) ailede tik öyküsü, %11,6'sında (n=14) ailede epilepsi öyküsü bulunurken, %0,8'inde (n=1) her iki öykü bir arada mevcuttu. Psikiyatrik komorbidite %20,7 oranında saptandı (n=25) ve en sık dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu görüldü (n=22). Beyin MRG yapılan hastaların %7,7'sinde (n=7/91) patolojik bulgu izlendi. Ayırıcı tanı amacıyla hastaların %83,4'üne EEG incelemesi yapılmış (n=101) ve %10,8'inde EEG anormalliği mevcuttu (n=11;fokal n=9, %81;jeneralize n=2, %19). Ailede tik bozukluğu ve/veya epilepsi öyküsü bulunan hastalarda EEG anormalliği, aile öyküsü olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha sık saptandı (sırasıyla %28,6;%3,2, OR=12,0, p < 0,001). EEG bozukluğu saptanan hastaların %81'i (n=9) motor, %19'u (n=2) motor-vokal tik ile başvurmuştu. Motor bileşeni olan tikler ile izole vokal tikler arasında EEG anormalliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,58).

Sonuç: Sonuç olarak, tik semptomu ile başvuran çocuklarda EEG anormalliği nadir ve klinik fenotipten bağımsız olmakla birlikte, ailede tik bozukluğu ve/veya epilepsi öyküsü varlığında anlamlı olarak daha sık saptanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk Çağı , Elektroensefalografi , Tik bozuklukları



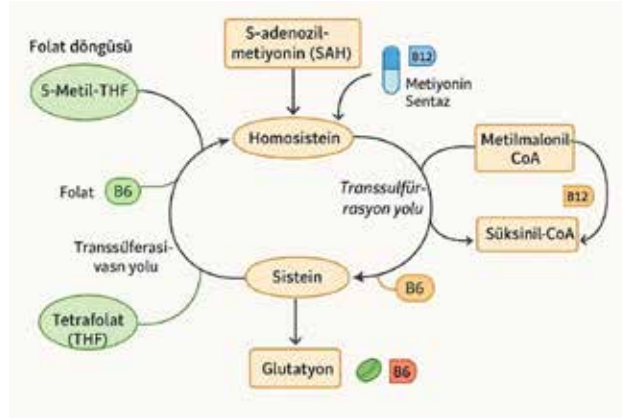
SS - 63 Gerilim Tipi Baş Ağrılı Çocuk ve Ergenlerde Depresyon Skorlarının ve Tam Kan Sayımı Parametreleri, Serum Homosistein, Metilmalonik Asit, Vitamin B6, B9 (Folat) ve B12 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Merve Alyörük¹, Müge Ayanoğlu¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Amaç: Gerilim Tipi Baş Ağrılı çocuk ve ergenlerdeki tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin ve MCV, homosistein, metilmalonik asit, vitamin B6, B9 ve B12 düzeyleri ve depresyon skorları ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Homosistein Metabolizması, Folat döngüsü ve Transsülfürasyon Yolunda Vitamin B6 ve Vitamin B12'nin Rolü



Yöntem: Prospektif gözlemsel nitelikte olan çalışmaya, 8–17 yaş aralığında GTBA tanısı alan 52 hasta ile 52 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hazırlanan veri toplama formuna yaş, cinsiyet ve sosyodemografik bilgiler kaydedildi. Depresif belirtileri ve şiddetini değerlendirebilmek için Çocuklar için Depresyon Ölçeği kullanıldı. Anketin yapıldığı gün kan örnekleri alınarak ve tam kan sayımı, metilmalonik asit, homosistein ve vitamin B6, B9 ve B12 düzeyleri de çalışıldı.

Bulgular: Hasta grubunun VKİ ortalaması sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,035$). Hasta grubunun ÇDÖ skoru sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,047$). Hasta grubunda vitamin B6 düzeyi $9,51 \pm 3,45 \mu\text{g/L}$, sağlıklı grupta vitamin B6 düzeyi $13,47 \pm 2,71 \mu\text{g/L}$ 'ydi. Hasta grubunda vitamin B6 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0,001$). Vitamin B12 açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,115$). Homosisteinin medyan değeri hasta grubunda $7,63 (7,09-8,15) \mu\text{mol/L}$ ve sağlıklılarda $6,71 (5,17-7,36) \mu\text{mol/L}$ 'ydi. Homosistein hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,001$).

Laboratuvar Değerlerine Göre ROC Analizi

	AUC	En düşük	En yüksek	Kesme noktası	Sensitivite	Spesifite	p değeri
Hb	0,452	0,341	0,564	13,05	44,2	44,2	0,402
MCV	0,549	0,437	0,661	82,85	53,8	57,7	0,393
Vitamin B6	0,825	0,745	0,906	9,99	65,4	88,5	<0,001
Vitamin B9	0,539	0,427	0,651	6,95	53,8	55,8	0,497
Vitamin B12	0,544	0,431	0,656	320,50	53,8	51,9	0,443
Homosistein	0,732	0,633	0,830	7,16	73,1	71,2	<0,001
Metilmalonik asit	0,557	0,445	0,669	4,94	57,7	57,7	0,318

Sonuç: Bu çalışma GTBA'lı çocuk ve ergenlerde yalnızca baş ağrısının değil, depresif belirtilerin de sağlıklı akranlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olabileceğini ortaya koymuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde daha düşük vitamin B6 düzeyleri, daha yüksek homosistein düzeyleri ve artmış beden kitle indeksinin GTBA tanısı ile bağımsız ilişkileri, bu göstergelerin yalnızca eşlik eden bulgular değil, GTBA için potansiyel risk faktörleri olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: B6 vitamini, gerilim tipi baş ağrısı, homosistein



SS - 64 Pediatrik Acilde Sedasyonsuz Kısaltılmış Beyin MRG Protokolü; Klinik Yönetimde Yeterlilik ve Sınırlılıklar

Pakize Karaoğlu¹, Kenan Çetinoğlu², Merve Kurt Koçak³, Fatma Akgül⁴, Aycan Ünalp¹, Hurşit Apa⁵, Mehmet Coşkun²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Acil Tıp Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Acil Tıp Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Pediatrik acil serviste beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı, çekim süresinin uzunluğu ve sedasyon gereksinimi nedeniyle sınırlıdır. Bu çalışmada, kısaltılmış beyin MRG (kısaMRG) protokolünün klinik yeterliliğini değerlendirmek ve tam protokol MRG gerektiren durumları belirlemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak çocuk hastanesinde nörogörüntüleme endikasyonu bulunan hastalara ilk basamak yöntem olarak kısaMRG uygulandı. Protokol, aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve yüksek kaliteli FLAIR sekansından oluştu ve sedasyon uygulanmadan gerçekleştirildi. Endikasyonlar çoğunlukla travma dışı nöbet, serebrovasküler olay şüphesi, enfeksiyon/ensefalit, bilinç değişikliği, kafa içi basınç artışı şüphesi ve fokal nörolojik bulguları. kısaMRG bulguları normal olup klinik olarak düzelen hastalara ek görüntüleme yapılmadı. Semptomları devam eden veya kısaMRG'de anormallik saptanan hastalar tam protokol MRG ile değerlendirildi. kısaMRG normal olup tam MRG'de patoloji saptanan olgular yalancı negatif olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplam 951 hasta değerlendirildi (ortanca yaş 7 yıl; %50,5 erkek). Tanısal kalitede görüntüleme oranı %97,9 bulundu. kısaMRG, 943 hastada (%99,2) klinik yönetimi yönlendirmek için yeterliydi. Üç yüz iki hastada tam protokol MRG gerekti. Yalancı negatif oranı yalnızca %0,8 (n=8) idi. Karşılaştırmalı analizde kısaMRG'nin özellikle kısaMRG'nin özellikle idiyopatik intrakraniyal hipertansiyona ait bulguları saptamada yetersiz kaldığı görüldü. (p<0,001).

Sonuç: Çalışmamızda radial doldurma tekniği sayesinde sedasyon gereksinimi olmaksızın yüksek oranda tanısal kalitede görüntüleme elde edildi (%97,9). FLAIR ve difüzyon sekanslarından oluşan kısa protokol, hastaların %99,2'sinde klinik yönetimi yönlendirmek için yeterli bulundu.

kısaMRG protokolü, pediatrik acil serviste çoğu olguda sedasyon gerektirmeden hızlı ve güvenilir tanısal değerlendirme sağlar ve BT kullanımını azaltma potansiyeline sahiptir. Ancak idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon şüphesinde kısaMRG bulguları saptamada yetersiz kalabileceğinden tam protokol beyin MRG tercih edilmelidir.



SS - 65 Primer Baş Ağrısı Olan Adölesanlarda Kognitif Değişiklikler

Beyza Alkan¹, Esra Meltem Koç¹, Safa Mete Dağdaş², Gizem Buket Yayla Çoşgun³, Hamza Eren Güzel⁴, Ali Murat Koç⁵, Gonca Özyurt⁶, Nihal Olgaç Dündar⁸, Güleç Mert Doğan⁷, Pınar Gençpınar⁸

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği

⁵İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı

⁶İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği

⁸İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

GİRİŞ: Yürütücü işlev bozukluğu ve duygusal belirtiler, primer baş ağrısı olan adölesanlarda sıklıkla bildirilmektedir. Bununla birlikte, bu değişikliklerin nöro-anatomik karşılıkları henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada, primer baş ağrısı olan adölesanlarda yürütücü/bilişsel performans ve duygusal belirti yükünün değerlendirilmesi ve yapısal beyin MRG volümetri bulgularının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya primer baş ağrısı tanısı almış 64 adölesan (12–18 yaş) ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 64 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Yürütücü işlevler Stroop Renk–Kelime Testi (S1–S5) ile değerlendirilmiş; duygusal belirtiler Çocuk Depresyon ve Anksiyete Ölçeği (CDAS) ile ölçülmüştür. Yapısal nörogörüntüleme 3D T1-MPRAGE sekansları kullanılarak gerçekleştirilmiş ve volümetrik veriler volBrain iş akışı ile analiz edilmiştir. Toplam hacimler (cm³) ve intrakraniyal hacme oran (%ICV) değerleri değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar uygun parametrik veya parametrik olmayan testler kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR: CDAS skorları baş ağrısı grubunda daha yüksek bulunmuş olup, bu durum artmış duygusal belirti yükünü göstermektedir. Stroop performansında beklenen şekilde tamamlanma sürelerinde kademeli artış gözlenmiştir (S1<S2<S3<S4<S5); girişim koşulu (S5) hastalarda daha uzun süre eğilimi göstermiştir. Volümetrik analizlerde üç beyin bölgesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır: toplam serebrum gri madde (p = 0.047), frontal lob hacmi (p = 0.038) ve supramarginal girus hacmi (p = 0.044). Bu bulgular, hem global gri madde azalmasını hem de prefrontal ve inferior parietal alanlarda bölgeye özgü morfometrik değişiklikleri düşündürmektedir. Yapısal ve davranışsal ölçümler birbiriyle uyumlu olup, frontal (yürütücü kontrol/yanıt inhibisyonu) ve supramarginal (dikkat kaydırma/fonolojik işleme) bölgelerdeki değişikliklerin, primer baş ağrısı olan adölesanlarda gözlenen artmış bilişsel ve duygusal yük ile paralellik gösterdiği izlenmiştir.

SONUÇ: Primer baş ağrısı olan adölesanlarda yürütücü işlevlerde bozulma ve artmış duygusal belirtiler mevcuttur. Yapısal MRG volümetri bulguları, serebrum gri maddesi, frontal lob ve supramarginal girus hacimlerinde tekrarlanabilir değişiklikler olduğunu göstermekte ve prefrontal–parietal ağ mimarisinin sürece dahil olduğunu düşündürmektedir. Bu morfometrik bulguların klinik anlamı ve tedaviye duyarlılığı, ileriye dönük uzunlamasına ve multimodal nörogörüntüleme çalışmaları ile netleştirilmelidir.



SS - 66 Tanısız Nadir Nörolojik Hastalıklarda Tüm Ekzom Dizileme Re-Analizinin Tanısal Katkısı

Safa Mete Dağdaş¹, Ayça Yiğit², Mehmet Semiz¹, Mert Pekerbaş², Uğur Özbek², Pınar Gençpınar³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Özet

Giriş: Nadir pediatrik nörolojik hastalıklar sıklıkla önemli tanısal zorluklar oluşturmakta ve uzamış bir tanısal sürece yol açmaktadır. Tüm ekzom dizileme (WES) tanı süreçlerinde devrim yaratmış olmakla birlikte, genomik karmaşıklık ve varyant yorumlamadaki mevcut sınırlılıklar nedeniyle hastaların önemli bir kısmı ilk analiz sonrasında tanısız kalmaktadır. Bununla birlikte, genomik bilginin sürekli genişlemesi ve genotip-fenotip korelasyonlarının giderek daha iyi tanımlanması, yeniden analiz ile daha önce tanımlanamayan varyantların saptanmasına olanak sağlamaktadır. Bu çalışma, daha önce tanı konulamamış pediatrik nöroloji hastalarından oluşan bir kohortta, derin fenotipleme ve multidisipliner değerlendirme ile entegre edilmiş sistematik WES yeniden analizinin tanısal katkısını ve klinik kullanım değerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntemler: Önceki WES analizlerine rağmen tanı konulamamış 24 pediatrik hastaya ait ham genomik veriler (FASTQ) sistematik olarak yeniden analiz edilmiştir. Analiz sürecinde güncellenmiş biyoinformatik iş akışları, güncel ACMG/AMP varyant yorumlama kriterleri ve Human Phenotype Ontology (HPO) kullanılarak gerçekleştirilen derin fenotipleme entegre edilmiştir. Klinik önemi belirsiz bazı varyantlar (VUS) için RNA dizileme dahil fonksiyonel çalışmalar uygulanmıştır.

Bulgular: Yirmi dört hastanın 16'sında (%66,7) klinik olarak anlamlı varyantlar saptanmıştır. Sekiz hastada (%33,3) VWA1, PLEKHG2, PEX16, IFIH1, SCN4A, SLC25A1, RPS6KA3 ve SLC6A1 genlerindeki varyantlar ile kesin moleküler tanı (patojenik/olası patojenik) konulmuştur. Ek olarak, 8 hastada (%33,3) klinik açıdan anlamlı VUS varyantlar belirlenmiştir. Bazı olgularda tersine fenotipleme ve izlemde yapılan nörogörüntüleme değerlendirmeleri tanı koymada kritik rol oynamıştır.

Sonuç: Bulgularımız, nadir nörolojik hastalıklarda tanı oranını artırmak için sistematik WES yeniden analizinin etkili bir yaklaşım olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlar, genomik verinin periyodik olarak yeniden değerlendirilmesi gereken dinamik bir kaynak olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Güncel biyoinformatik analizlerin, uzunlamasına klinik izlem ve fonksiyonel doğrulama ile entegre edilmesi, genomik testlerin klinik pratikteki tanısal değerini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tüm ekzom dizileme, Re-analiz, Pediatrik nöroloji, Derin fenotipleme, Nadir hastalıklar



SS - 67 NARKOLEPSİ-KATAPLEKSİ HASTALARIMIZIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE POLİSOMNOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Selcan Öztürk¹, Sevda İsmailoğulları², Neslihan Tamuca², Mehmet Canpolat¹, Hakan Gümüş¹, Hüseyin Per¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Bozuklukları Merkezi

GİRİŞ

Narkolepsi gün içinde aşırı uykusu hali, katapleksi, uykuya dalma sırasında halüsinasyonlar ve uykusu felci ile karakterize, santral hipersomnolans grubunda yer alan kronik bir nörolojik hastalıktır. Klinik olarak narkolepsi tip 1 (NT1) ve narkolepsi tip 2 (NT2) olmak üzere iki alt tipe ayrılmaktadır. Katapleksi varlığı ve düşük serebrospinal sıvı (BOS) hipokretin-1 ile seyreden form NT1 olarak tanımlanırken, katapleksi olmaksızın izlenen olgular NT2 olarak sınıflandırılmaktadır.

Narkolepsi çoğunlukla erişkin hastalığı olarak kabul edilse de, semptomların başlangıcı sıklıkla çocukluk ve ergenlik dönemine uzanmaktadır. Buna rağmen, pediatrik yaş grubundaki klinik bulguların atipik seyredebilmesi ve farkındalığın sınırlı olması nedeniyle tanı gecikmeleri sık görülmekte ve hastalık çoğu zaman gözden kaçabilmektedir.

Bu çalışmada, çocukluk çağında narkolepsi tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik ve polisomnografik özelliklerinin değerlendirilmesi ve NT1 ile NT2 alt tipleri arasındaki farklılıkların ortaya konulması amaçlanmaktadır.

MATERYAL-METOD

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Merkezi ve Çocuk Nörolojisi polikliniğinde narkolepsi tanısı ile izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, eşlik eden hastalıkları ile uygulanan tedavi yaklaşımları değerlendirildi.

Tüm hastalarda polisomnografi ve çoklu uykusu latans testi (ÇULT) sonuçları incelendi. Narkolepsi alt tipleri, klinik bulgular ve mevcut tanı kriterleri doğrultusunda narkolepsi tip 1 (NT1) ve narkolepsi tip 2 (NT2) olarak sınıflandırıldı. Polisomnografik parametreler ve ÇULT bulguları açısından gruplar karşılaştırıldı.

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 2021/236).

BULGULAR

Çalışmaya toplam 39 hasta dahil edildi. Üç hastada katapleksi sekonder nedenlere bağlı olup (iki Niemann-Pick hastalığı tip C, bir Coffin-Lowry sendromu), bu olgular analiz dışı bırakıldı. Kalan 36 hasta arasında 21'i NT1 (12 erkek, 9 kız) ve 15'i NT2 (8 erkek, 7 kız) tanısı ile takip edilmekteydi. Yalnızca bir hastada BOS hipokretin düzeyi düşük saptandı.

NT1 grubunda semptomların başlama yaşı ortalama 12,1±3,5 yıl, tanı yaşı 13,9±2,7 yıl iken, NT2 grubunda bu değerler sırasıyla 12,1±3,6 ve 13,8±3,7 yıl olarak bulundu. Semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

NT1 grubunda obezite oranı %43 (9/21) iken, NT2 grubunda %26,6 (4/15) olarak bulundu. Her iki grupta da nöropsikiyatrik, nörogelişimsel ve endokrinolojik ek hastalıkların eşlik ettiği görüldü.

Katapleksi özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların %38'inde (8/21) kısmi, %62'sinde (13/21) ise jeneralize katapleksi saptandı. Kataplektik ataklar en sık gülme ve heyecanlanma (14 hasta, %66,6) ile tetiklenirken, daha az sıklıkta üzüntü (5 hasta, %23,8) ve öfke (2 hasta, %9,6) ile ilişkiliydi. Atak sıklığı incelendiğinde, hastaların %38'inde (8/21) günlük, %42,8'inde (9/21) haftalık ve %19,2'sinde (4/21) aylık ataklar gözlemlendi. Katapleksiye ait ayrıntılı özellikler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1: Demografik ve Klinik özellikler

Parametre		NT1 (n=21)	NT2 (n=15)	Total (n=36)
Erkek/Kız		12 / 9	8 / 7	20/16
Semptom başlangıç yaşı		12,1±3,5	12,1±3,6	12,1±3,5
Tanı yaşı		13,9±2,7	13,8±3,7	13,8±3,1
Ek hastalık		11 (%52,3)	6 (%40)	17 (%47,2)
Obezite (BMI>30)		9 (%43)	4 (%26,6)	13(%36,1)
Katapleksi		21 (%100)	0	21(%58,3)
Başvuru nedenleri	Gün içinde sürekli uyuma	13 (%62)	9 (%60)	22 (%61)
	Uykuya dalmada güçlük	5 (%24)	4 (%27)	9 (%25)
	Gece bağırarak uyanma	3 (%14)	2 (%13)	5 (%14)



Tablo 2: Katapleksi özellikleri (sadece NT1)

Özellik	n (%)	
Kısmi katapleksi	8 (%38)	
Jeneralize katapleksi	13 (%62)	
Tetikleyici	Gülme/heyecan	14 (%66,6)
	Üzüntü	5 (%23,8)
	Öfke	2 (%9,6)
Atak sayısı	Günlük	8 (%38,1)
	Haftalık	9 (%42,8)
	Aylık	4 (%19,1)
Uyku paralizisi	13 (%62)	
Halüsinasyon	2 (%9,5)	
Uyku terörü	5 (%23,8)	
Uyurgezerlik	4 (%19)	

Polisomnografik parametrelerin karşılaştırılmasında, toplam uyku süresi, uyku etkinliği ile N1, N3 ve REM evre oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın, yalnızca N2 evresi oranının NT2 grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu dikkat çekti ($p<0,05$; %60,2 karşı %49,1).

ÇULT bulguları değerlendirildiğinde, NT1 grubunda ortalama uyku latansı 4,9 (1,75-6,1) dakika ve SOREM sayısı 2 (2-3) olarak saptanırken, NT2 grubunda bu değerler sırasıyla 5,1 (1,9-6,5) dakika ve 3 (2-3) olarak bulundu. Bu parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: NT1 ve NT2 gruplarının Polisomnografi Verilerinin Karşılaştırması

Parametre	NT1 (n=21)	NT2 (n=15)	p
Ortalama uyku latansı (dk) (ÇULT)	4,9 (1.75-6.1)	5.1 (1.9-6.5)	0.585
SOREM sayısı	2 (2-3)	3 (2-3)	0.295
Toplam uyku süresi (dk)	412 (366.1-506.5)	445 (393-514)	0.395
Uyku etkinliği	89.3 (79.1-92.85)	93 (82-95.9)	0.211
Evre N1 (%)	7 (3-11)	5.2 (2.1-8)	0.553
Evre N2 (%)	47.2 (41.75-52)	61.8 (54.3-67.5)	0.001
Evre N3 (%)	22.4 (18.1-31.95)	19 (15.2-22.9)	0.131
REM oranı (%)	15.8 (6.45-19.2)	14 (8.5-15.2)	0.344
Veriler median (25-75) olarak sunulmuştur. Gruplar arasında karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. $p = 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.			

Sekonder katapleksi olgularına ait klinik özellikler Tablo 4'te sunulmuştur. Bu olgular arasında yer alan Coffin-Lowry sendromu ile uyumlu hastada yapılan polisomnografik incelemede uyku etkinliğinde azalma ile birlikte hafif şiddette hem santral hem de obstrüktif komponent içeren uyku apnesi (apne-hipopne indeksi: 9.2/saat) saptandı.

Tablo 4: Sekonder katapleksi olgularının klinik özellikleri

Yaş, cinsiyet	Tanı	Katapleksi Özelliği	Nörolojik bulgular	Görüntüleme	Ek bulgular
4 yaş, erkek	Niemann-Pick tip C	Emosyonla tetiklenebilen tonus kaybı, nöbet benzeri epizotlar	Nöromotor gelişim geriliği, vertikal bakış kısıtlılığı	Yaygın beyaz cevher değişiklikleri, CC atrofisi	Hepatosplenomegali NPC geninde homozigot mutasyon
7 yaş, erkek	Niemann-Pick tip C	Gülme ile ani düşme atakları	Ataksi, konuşma bozukluğu	Periventriküler beyaz cevher değişiklikleri	Video EEG'de epileptiform anormali izlenmedi
10 yaş, erkek	Coffin-Lowry sendromu	Gülme ve heyecan ile baş düşmesi ve dizlerde kırılma	Belirgin nörogelişimsel gecikme, Disformik yüz görünümü, iskelet anomalileri	CC incelenmesi, periventriküler beyaz cevher değişiklikleri, sağ frontal kortikal atrofi?	PSG'de uyku etkinliğinde azalma, AHI: 9.2 (hafif OSA+ santral apne)
CC: Korpus kallozum, NPC: Niemann-Pick C, AHI: Apne-hipopne indeksi, OSA: Obstrüktif uyku apnesi					

Narkolepsi ile takip edilen tüm hastalara öncelikle uyku hijyeni, uygun beslenme ve düzenli egzersiz önerildi. Farmakolojik tedavi olarak 18 hastaya modafinil, 2 hastaya metilfenidat olmak üzere toplam 20 hastaya uyarıcı tedavi başlandı. Katapleksi kontrolü amacıyla ise dokuz hastaya antidepressan tedavi



(6 hastaya venlafaksin, 3 hastaya klomipramin) uygulandı. Tedavi dağılımı incelendiğinde, uyarıcı tedavilerin ön planda olduğu, katapleksi kontrolü için ise daha sınırlı sayıda hastada antidepresan tedavilerinin tercih edildiği görüldü.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, çocukluk çağında narkolepsi tanısı ile izlenen hastaların demografik, klinik ve polisomnografik özellikleri kapsamlı olarak değerlendirilmiş ve özellikle katapleksinin klinik spektrum içindeki yeri ortaya konmuştur. Bulgularımız, narkolepsinin yalnızca erişkin yaş grubuna özgü bir hastalık olmadığını, çocukluk çağında da önemli bir klinik problem olduğunu ve tanıda gecikmelerin halen sık görülebildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmının narkolepsi tip 1 (NT1) grubunda yer alması, katapleksinin pediatrik yaş grubunda sanıldığından daha sık olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde katapleksi, NT1 için en özgül klinik belirteçlerden biri olarak kabul edilmekte ve hipokretin eksikliği ile yakından ilişkilendirilmektedir. Ancak klinik pratikte, özellikle çocuk hastalarda katapleksi bulgularının atipik, silik veya farklı klinik tabloları taklit edebilecek şekilde ortaya çıkabilmesi, bu bulgunun gözden kaçmasına veya tanı gecikmesine yol açabilmektedir. Bu durum, pediatrik yaş grubunda katapleksi farkındalığının artırılması gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri, NT1 ve NT2 grupları arasında çoklu uyku latans testi (ÇULT) parametreleri açısından belirgin bir fark saptanmamış olmasıdır. Her iki grupta da benzer düzeyde kısa uyku latansı ve yüksek SOREM sayısının bulunması, NT2'nin klinik olarak daha hafif bir form olarak kabul edilmesine rağmen, objektif uyku testlerinde NT1 ile benzer özellikler gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, narkolepsinin alt tipler arasında keskin sınırlarla ayrılmayan, daha geniş bir klinik spektrum içinde değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Buna karşılık, polisomnografik değerlendirmede N2 evresi oranının NT2 grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunması, çalışmamızın ayırt edici bulgularından biridir. Bu bulgu, katapleksi ve hipokretin eksikliği ile karakterize olan NT1 olgularında uyku mimarisinin daha belirgin şekilde etkilendiğini, buna karşın NT2 hastalarında uyku yapısının görece daha korunmuş olabileceğini düşündürmektedir. Diğer uyku evreleri ve toplam uyku parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamış olması, bu iki alt tip arasında ortak patofizyolojik mekanizmaların da bulunduğunu işaret etmektedir.

NT1 grubunda obezite oranının daha yüksek bulunması, hipokretin sisteminin enerji dengesi ve metabolik düzenleme üzerindeki rolü ile uyumludur. Ayrıca epilepsi, nörogeşimsel ve psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi, narkolepsinin yalnızca bir uyku bozukluğu değil, çok yönlü bir nörolojik hastalık olduğunu göstermektedir.

Polisomnografi ve ÇULT, narkolepsi tanısında temel tanısal araçlar olup, çalışmamızda tüm hastalarda tanıyı destekleyici bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte, BOS hipokretin düzeyinin yalnızca bir hastada değerlendirilebilmiş olması, çalışmanın önemli bir kısıtlılığı olup, NT1 tanısının biyokimyasal olarak doğrulanamadığını ve tanının çoğunlukla klinik ve elektrofizyolojik değerlendirmeye dayandığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın klinik açıdan en önemli bulgularından biri, katapleksinin yalnızca narkolepsiye özgü olmadığını göstermesidir. Katapleksi saptanan bazı hastaların Niemann-Pick hastalığı tip C ve Coffin-Lowry sendromu tanıları ile izlenmesi, katapleksinin aynı zamanda bazı genetik ve nörolojik hastalıkların da bir parçası olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle katapleksi ile başvuran hastalarda ayırıcı tanının geniş tutulması ve özellikle nörometabolik hastalıklar açısından dikkatli değerlendirme yapılması büyük önem taşımaktadır.

Ayrıca Coffin-Lowry sendromu ile uyumlu hastada eşlik eden uyku apnesi bulgularının varlığı, bu hasta grubunda uyku bozukluklarının yalnızca katapleksi ile sınırlı olmayabileceğini, daha geniş bir uyku patolojisi spektrumunun söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarımızda parasomnilerin nispeten sık görülmesi, narkolepsinin uyku mimarisi üzerindeki yaygın etkisini desteklemektedir. Bu bulgu, narkolepside REM uyku regülasyonunun bozulduğunu ve uyku yapısının genel olarak fragmente olduğunu bildiren önceki çalışmalar ile uyumludur.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif tasarım, örneklem büyüklüğünün nispeten sınırlı olması ve tüm hastalarda BOS hipokretin düzeyinin ölçülebilmesi, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Bununla birlikte, pediatrik yaş grubunda NT1 ve NT2'nin karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiş olması çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir.

Tedavi açısından değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunda modafinil tedavisinin tercih edilmiş olması, aşırı gündüz uykululuğunun klinik olarak en belirgin ve tedavi gerektiren semptom olduğunu göstermektedir. Katapleksi kontrolü amacıyla daha az sayıda hastada antidepresan tedavilerin kullanılmış olması ise tedavi yaklaşımının semptom temelli olarak bireyselleştirildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, tedavi yanıtlarının sistematik olarak değerlendirilmemiş olması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı olup, gelecekte yapılacak prospektif çalışmaların bu alana katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Narkolepsi, çocukluk çağında heterojen klinik ve elektrofizyolojik özellikler gösteren ve sıklıkla tanı gecikmesine neden olan önemli bir nörolojik hastalıktır. Çalışmamızda NT1 ve NT2 hastaları arasında objektif uyku parametreleri açısından belirgin fark saptanmamış olması, bu alt tiplerin klinik olarak düşünüldüğünden daha yakın bir spektrumda yer alabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, NT2 hastalarında N2 evresinin anlamlı olarak daha yüksek bulunması, bu hastalarda uyku mimarisinin daha stabil ve daha az fragmente olabileceğini düşündürmektedir.

Katapleksi, narkolepsi için önemli bir klinik belirteç olmakla birlikte hastalığa özgü değildir ve sekonder nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Bu nedenle özellikle katapleksi ile başvuran hastalarda altta yatan genetik ve nörometabolik hastalıklar açısından dikkatli bir değerlendirme yapılması gereklidir. Erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları ile hastaların yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlanabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Dye TJ. Clinical Evaluation and Management of Narcolepsy in Children and Adolescents. Semin Pediatr Neurol. 2023 Dec; 48:101089. doi: 10.1016/j.spen.2023.101089.
2. Akyildiz UO, Tezer FI, Koc G, Ismailogullari S, Demir AB, Ak AK, Sunter G, Kara KA, Berktaş DT, Sahin A, Azman F, Akcay BD, Gök DK, Yılmaz H, Agan K,



- Bekmezci Y, Yetkin S, Aksu M, Karadeniz D, Senel GB. The REM-sleep-related characteristics of narcolepsy: a nation-wide multicenter study in Turkey, the REMCON study. *Sleep Med.* 2022 Jun; 94:17-25. doi: 10.1016/j.sleep.2022.03.025.
3. Serra L, Montagna P, Mignot E, Lugaresi E, Plazzi G. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Mov Disord.* 2008 Apr 30;23(6):858-65. doi: 10.1002/mds.21965.
 4. Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Plazzi G. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Med Rev.* 2018 Apr; 38:70-85. doi: 10.1016/j.smr.2017.04.003.
 5. Maski K, Pizza F, Liu S, Steinhart E, Little E, Colclasure A, Diniz Behn C, Vandi S, Antelmi E, Weller E, Scammell TE, Plazzi G. Defining disrupted nighttime sleep and assessing its diagnostic utility for pediatric narcolepsy type 1. *Sleep.* 2020 Oct 13;43(10): zsa066. doi: 10.1093/sleep/zsa066.
 6. Nevsimalova S, Jara C, Prihodova I, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold? *Eur J Paediatr Neurol.* 2011 Jul;15(4):320-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.01.008.
 7. Barateau L, Lecendreux M, Chenini S, Rassu AL, Lopez R, Pesenti C, Jaussent I, Béziat S, Dauvilliers Y. Measurement of Narcolepsy Symptoms in School-Aged Children and Adolescents: The Pediatric Narcolepsy Severity Scale. *Neurology.* 2021 Aug 3;97(5): e476-e488. doi: 10.1212/WNL.0000000000012272.



SS - 68 Serebral Palsili ve Sağlıklı Çocuklarda Temporal Kas Kalınlığı: Manyetik Rezonans Görüntüleme Temelli Kesitsel Bir Analiz

Taha Özçelik¹, Merve Yazol², Zeynep Öztürk¹, Ebru Arhan¹, Tuğba Hırfanoğlu¹, Ercan Demir¹, Esra Serdaroğlu¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Temporal kas kalınlığının (TKK) kas kütlesi kaybının bir göstergesi olduğu erişkin çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, serebral palsili (SP) çocuklarda, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak TKK'nin klinik bir biyobelirteç olarak potansiyelini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya retrospektif olarak 24-48 ay arası 14 SP'li ve 14 sağlıklı çocuk dahil edildi. Grupların demografik verileri ile eş zamanlı bakılan albümin, kreatinin, BUN ve hemoglobin düzeyleri kaydedildi. SP grubunda kaba motor fonksiyon seviyeleri GMFCS (Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi) ile evrelendirildi. Hastane elektronik veritabanı taranarak kraniyal MR görüntüleri üzerinden TKK ölçümleri yapıldı.

Bulgular: SP grubunun yaş ortalaması 33,71±5,81 ay (8 erkek, 6 kız), kontrol grubunun ise 33,57±6,64 ay (10 erkek, 4 kız) saptandı. Albümin, kreatinin, BUN, hemoglobin düzeyleri ve anemi sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Kontrol grubunun ortalama TKK değeri ($2,30 \pm 0,23$ mm), SP grubuna ($1,76 \pm 0,21$ mm) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,0001$; $t: -6,44$). SP grubunda motor fonksiyon kısıtlılığı arttıkça TKK'nin azalma eğiliminde olduğu (GMFCS ile negatif korelasyon, $r = -0,496$, $p = 0,084$) izlendi. Cinsiyetin her iki grupta da TKK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: TKK, aynı yaş grubunda SP'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde incelmış olarak bulunmuştur. GMFCS evreleri ile arasındaki negatif korelasyon, TKK'nin hastalığın fonksiyonel ciddiyetini yansıttığını göstermektedir. Çalışmamız, TKK'nin SP'li çocuklarda kas kaybını göstermede biyokimyasal parametrelerden (albümin, BUN, kreatinin) çok daha hassas, cinsiyetten bağımsız, güvenilir ve objektif bir belirteç olduğunu göstermektedir. Biyokimyasal değerler normal sınırlarda olsa dahi, TKK'deki belirgin incelmeye kronik nöro-motor sürece bağlı yapısal kas değişimlerini net bir şekilde yansıtmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Serebral Palsi, Temporal Kas Kalınlığı, Manyetik Rezonans Görüntüleme



SS - 69 Parasomni Ön Tanısı ile Başvuran Çocuklarda Epilepsi Sıklığı: Ev Videosu ve Kısa Süreli Elektroensefalografinin Klinik Katkısı

Abdullah Hakan Özmen

Bursa Şehir Hastanesi

Anahtar Kelimeler: Parasomni; Epilepsi; Video EEG

Özet

Giriş: Küçük çocuklarda uykuda ortaya çıkan çılgılık, ajitasyon ve amaçsız motor davranışlar çoğu zaman parasomni olarak düşünülür; ancak bazı olgularda epileptik nöbetler benzer klinik ile gelebilir. Bu çalışmada, parasomni ön tanısıyla tarafımıza sevk edilen olgularımızda epilepsi saptanma oranını ve pratikte en sık kullanılan değerlendirme araçlarının (ev videosu ve rutin EEG) katkısını incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Kliniğimize 0–6 yaş grubunda “parasomni/uykuda atak” şikâyeti ile başvuran olgular geriye dönük değerlendirildi. Ev videosu varlığı, rutin EEG yapılıp yapılmadığı ve EEG bulguları kaydedildi. Nihai tanı klinik öykü, atak fenomenolojisi, ev videosu ve mevcut elektrofizyolojik incelemelerin birlikte yorumlanmasıyla belirlendi.

Bulgular: Toplam 146 olgunun 86’sı (%58.9) parasomni, 17’si (%11.6) epilepsi, 43’ü (%29.5) diğer tanı ile sonuçlandı. Ev videosu 102 olguda (%69.9) mevcuttu. Rutin EEG 111 olguda (%76.0) yapılabildi; EEG’lerin 72’si normal, 22’si nonspesifik, 17’sinde interiktal epileptiform deşarj saptandı. Epilepsi tanısı alan 17 olgunun 5’inde EEG bulguları tanıyı destekleyiciydi.

Sonuç: Parasomni ön tanısıyla başvuran küçük çocukların yaklaşık onda birinde epilepsi saptanmıştır. Rutin EEG sıklıkla normal olabilir; interiktal epileptiform deşarjlar tek başına epilepsi tanısı koydurmaz ve klinik ile birlikte değerlendirilmelidir. Uzun süreli kayıt olanaklarının sınırlı olduğu koşullarda ev videosu ve detaylı öykü, ayırıcı tanıda en pratik ve değerli araçlardır.

Giriş

Küçük çocuklarda (okul öncesi dönemde) uykuda görülen motor ve davranışsal epizotlar; NREM parasomnileri (konfüzyonel uyanma, uyku terörü vb.), noktürnal epileptik nöbetler ve daha nadiren diğer uyku ile ilişkili durumlar arasında ayırıcı tanı yapılmasını gerektirir. Aileler çoğu zaman bu epizotları “ka-bus/uyurgezerlik” olarak tarif eder; ancak atakların her seferinde birbirine çok benzer olması (stereotipi), aynı gece içinde birden fazla kez kısa aralıklarla tekrarlaması (atak kümelenmesi) ve gece boyunca farklı zamanlarda yinelenmesi epilepsiyi düşündürülebilir. Uzun süreli video-EEG ve polisomnografi ayırıcı tanıda değerlidir; ancak her merkezde erişim mümkün değildir. Bu nedenle günlük pratikte ev videosu ve rutin/kısa süreli EEG ile sistematik değerlendirme önem taşır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma, Eylül 2024– Şubat 2026 tarihleri arasında çocuk nörolojisi polikliniğimize “parasomni/uykuda atak” yakınması ile başvuran 1–6 yaş olguların geriye dönük dosya incelemesidir. Her olguda; epizotların başlangıç yaşı, gece içindeki zamanlaması, olay sayısı, süresi, stereotipi, eşlik eden otonom bulgular ve olası tetikleyiciler (uyku yoksunluğu, ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu vb.) kaydedildi. Ev videosu mevcut ise fenomenoloji değerlendirmesine dahil edildi.

Rutin EEG, merkez uygulamasına uygun olarak 16–18 kanal skalp montajı ile yapıldı; mümkün olan olgularda uyku kaydı elde edilmeye çalışıldı. EEG bulguları; normal, nonspesifik (ör. difüz/fokal yavaşlama) ve interiktal epileptiform deşarj varlığı şeklinde sınıflandı. Nihai tanı; klinik öykü, ev videosu, EEG bulguları ve takip bilgileri birlikte değerlendirilerek konuldu.

Bulgular

Tanı dağılımı ve değerlendirme araçları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Değişken	n	%
Toplam olgu	146	100.0
Parasomni	86	58.9
Epilepsi	17	11.6
Diğer tanı	43	29.5
Ev videosu mevcut	102	69.9
Rutin EEG yapıldı	111	76.0

Rutin EEG yapılan 111 olgunun 72’sinde (%64.9) EEG normaldi. 22 olguda (%19.8) nonspesifik bulgular, 17 olguda (%15.3) interiktal epileptiform deşarj saptandı. Epilepsi tanısı alan 17 olgunun 5’inde (%29.4) EEG bulguları tanıyı destekleyiciydi.

Tartışma

Bu çalışma, parasomni ön tanısı ile başvuran küçük çocukların önemli bir kısmında parasomni dışındaki tanıların da söz konusu olabildiğini ve yaklaşık onda birinde epilepsi tanısına ulaşıldığını göstermektedir. Özellikle uykuda tekrarlayan, belirgin stereotipi gösteren ve gece boyunca kümelenme eğilimi olan epizotlarda epilepsi olasılığı akıldan tutulmalıdır.

Rutin EEG’nin duyarlılığı noktürnal nöbetlerde sınırlı olabilir; kısa süreli kayıtlar sırasında interiktal bulgu saptanmaması epilepsiyi dışlamaz. Öte yandan interiktal epileptiform deşarjların varlığı da tek başına epilepsi tanısı koydurmaz; mutlaka klinik fenomenoloji ve gerekirse takip ile birlikte yorumlanmalıdır. Uzun süreli video-EEG ve polisomnografi erişimi kısıtlı olan merkezlerde, ev videosu hastanın rutin ortamında nöbet epizotlarını yakalayabilmesi nedeniyle yüksek pratik değer taşır ve klinisyenin karar sürecini belirgin şekilde destekler.



Sonuç

Parasomni ön tanısı ile başvuran küçük çocuklarda epilepsi gözden kaçabilir. Kısıtlı koşullarda bile detaylı öykü ve ev videosu, ayırıcı tanının temelini oluşturur; rutin/kısa süreli EEG ise klinik bağlamda destekleyici bir araç olarak kullanılmalıdır. Buna rağmen epilepsi şüphesinin sürdüğü olgularda uygun merkez koşullarında uzun süreli video-EEG/PSG planlanması düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Kotagal S. Parasomnias of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(6):659-665. doi:10.1097/MOP.0b013e328316bd9d. PMID:19005335.
2. Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep*. 2009;32(12):1637-1645. PMID:20041600.
3. Boursoulain LJ, Schenck CH, Lagrange AH. Differentiating parasomnias from nocturnal seizures. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(1):108-112. doi:10.5664/jcsm.1676. PMID:22334817.
4. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834-1842. doi:10.1212/WNL.0000000000002666. PMID:27164717.
5. Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, et al. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: a review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia*. 2019;60(4):707-717. doi:10.1111/epi.14690. PMID:30866067.
6. Licchetta L, et al. Reliability and diagnostic accuracy of home video recording in differentiating sleep-related hypermotor epilepsy from disorders of arousal. *Epilepsia*. 2025. doi:10.1111/epi.18561. PMID:40782112.
7. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Text Revision (ICSD-3-TR). Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2023.
8. International League Against Epilepsy. EpilepsyDiagnosis.org: Sleep-related hypermotor epilepsy—Differential diagnosis.



SS - 70 PCDH19 Kümelenme Epilepsisinde Klinik Özellikler, Nörogelişimsel Spektrum ve İntrafamilial Değişkenliğin Değerlendirilmesi

Ayfer Sakarya Güneş¹, Tuğçe Aksu Uzunhan⁵, Hülya Maraş Genç², Emek Uyur³, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu⁴, Tolgahan Özer⁴, Gökçe Cırdı¹, Anıl Gök¹, Leman Tekin Orgun¹, Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD

³Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD

⁵Özel Nişantaşı Çocuk Nöroloji Kliniği

GİRİŞ

PCDH19 geni (Xq22.1) kalsiyuma bağımlı hücre adezyon molekülü olan protokaderin 19 proteinini kodlamaktadır. Bu proteinin nöronal migrasyon, sinaptik bağlantı ve kortikal gelişimde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (1). PCDH19 patojenik varyantları, ilk kez 1971'de Juberg ve Hellman tarafından tanımlanan ve güncel olarak gelişimsel ve epileptik ensefalopati 9 (DEE9) olarak sınıflandırılan klinik tabloyla ilişkilendirilmektedir (2).

PCDH19 ile ilişkili epilepsi, klasik X'e bağlı kalıtım modellerinden farklı bir patern sergilemektedir. Heterozigot dişiler etkilenirken, hemizigot erkekler tipik olarak etkilenmemektedir. Bu paradoks, "hücrel interferans" mekanizması ile açıklanmaktadır: X-inaktivasyonu nedeniyle aynı dokuda PCDH19(+) ve PCDH19(-) hücrelerin bir arada bulunması hücre-hücre iletişimini bozarak epileptik ve nörogelişimsel fenotipi tetiklemektedir (3,4). Benzer şekilde, postzigotik mozaik erkekler de etkilenbilmektedir (5).

Klinik tablo tipik olarak infantil dönemde (ortalama ~10 ay) ateşle tetiklenen, kümelenme gösteren nöbetlerle başlamakta; değişken derecelerde entelektüel dizabilite, otistik özellikler ve davranışsal komorbiditelerle seyredebilmektedir (6,7). Bu çalışmada, PCDH19 ile ilişkili epilepsi tanılı 9 hastanın klinik, nörogelişimsel ve genetik özelliklerinin sunulması ve uluslararası kohortlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

PCDH19 ile ilişkili epilepsi tanısı alan 9 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik veriler, nöbet özellikleri (başlangıç yaşı, semiyoloji, kümelenme, ateş ilişkisi, status epileptikus), EEG bulguları, kranial MRG, bilişsel değerlendirmeler (Stanford-Binet/WISC-R), davranışsal özellikler, antiepileptik tedavi yanıtları, aile öyküsü ve genetik sonuçlar kaydedildi.

Genetik analiz hedefe yönelik epilepsi gen panelleri veya tüm ekzom sekanslama ile yapıldı. Varyant sınıflandırması ACMG kriterlerine göre gerçekleştirildi; ClinVar, Franklin, gnomAD ve ClinGen veritabanları değerlendirilmede kullanıldı. MANE transkript olarak NM_001184880.2 referans alındı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı.

SONUÇLAR

Hastaların tamamı dişi olup ortalama nöbet başlangıç yaşı 11,8 ay (aralık: 7-24 ay), son değerlendirmede ortalama yaş 13,2 ve ortalama izlem süresi 14,5 yıldır. En sık başlangıç nöbet tipi davranış arresti (%66,7) olarak saptandı. Nöbet kümelenmesi %77,8, nöbete eşlik eden korkulu çılgılık %66,7 ve febril nöbet %55,6 oranında gözlemlendi. Dört hastada (%44,4) status epileptikus öyküsü mevcuttu.

Kranial MRG tüm hastalarda normal bulundu. EEG'de arka plan aktivitesi 7 hastada (%77,8) normal, 2 hastada yavaş olup; interiktal epileptiform deraj hastaların %55,6'sında saptandı.

Zihinsel yetersizlik (ZY) değerlendirilebilen 8 hastanın 6'sında (%66,7; verileri değerlendirilebilenlerde %75) saptandı: 2 hafif, 2 orta, 1 ağır, 1 sınırdı; 2 hasta normal zeka düzeyinde idi. Otistik özellikler 2 hastada (%22), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) 2 hastada (%22) gözlemlendi.

Dokuz olguda 8 farklı PCDH19 varyantı saptandı (H1 ve H2 kardeşler aynı frameshift varyantı paylaşmakta olup) 4 missense, 2 nonsense, 1 frameshift ve 1 in-frame delesyon. ACMG sınıflamasına göre 4 varyant patojenik (P), 1 varyant olası patojenik (LP) ve 2 varyant önemi belirsiz (VUS) olarak değerlendirildi. Tüm varyantlar ekstraselüler cadherin domenleri içinde lokalize idi.

Kalıtım paternleri incelendiğinde; H1 ve H2 kardeşlerde aynı frameshift varyant (p.Tyr366fs) saptanmasına karşın her iki ebeveynlerde variant saptanmadı. Üç hastada (H6, H7 ve H8) varyant anneden kalıtılmıştı; bu taşıyıcı annelerin ikisinde çocukluk döneminde epilepsi öyküsü mevcuttu (H6 ve H8), üçüncü taşıyıcı anne (H7) ise asemptomatik taşıyıcı idi. H3'te varyant de novo olarak saptandı. H5'te in-frame delesyon asemptomatik babadan kalıtılmıştı.

H1 ve H2 kardeşler; aynı patojenik varyantı taşımalarına karşın H1'de ağır ZY (IQ 42) ve status epileptikus görülürken, H2 nöbetler az ve çok erken sonlanımı ve normal zeka düzeyinde (IQ 110) olup genotip-fenotip değişkenliği açısından dikkat çekiciydi.

TARTIŞMA

Kohorttaki klinik özellikler, uluslararası büyük serilerin bulgularıyla geniş ölçüde uyumludur. Marini ve ark. (2012) 35 hastada ortalama başlangıç yaşını ~10 ay, Kolc ve ark. (2020) ise geniş kohortlarında ~9 ay olarak bildirmiştir; bizim kohortumuzda bu değer 11,8 ay olup benzer aralıktadır (6,7). Nöbete eşlik eden korkulu çılgılık sıklığı (%66,7), Marini ve ark.'nın bildirdiği %69 oranına yakın olup PCDH19 ile ilişkili epilepsinin önemli bir klinik tanısal belirteci olarak değerlendirilmiştir (6). Kümelenme paterni (%77,8), uluslararası serilerde bildirilen oranlara yakın düzeyde ayırt edici özellikte olduğu dikkat çekicidir.

Erken nöbet başlangıcının daha ağır nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğu gözlemi literatürle uyumlu olup kohortumuzda ≤9 ayda başlayan 4 hastanın 3'ünde orta-ağır ZY saptanması, bu ilişkiyi desteklemektedir. Otistik özellikler (%22) literatürde bildirilen %25-45 aralığının alt sınırına yakın olup, küçük örneklem büyüklüğünün getirmiş olabileceği bir sınırlılık veya varyantların etkisi olabileceği düşünüldü. (8,9).

Tüm varyantların ekstraselüler cadherin domenleri içinde lokalize olması, bu bölgenin PCDH19 fonksiyonundaki kritik rolünü doğrulamaktadır (10). Kohortu-



muza üç taşıyıcı anneden ikisinde çocukluk döneminde epilepsi öyküsü mevcut iken, biri tamamen asemptomatiktir. Bu durum, X-inaktivasyon paterni ve hücrel mozaikliğin taşıyıcılarda farklı derecelerde klinik etki yaratabildiğini göstermektedir. Asemptomatik taşıyıcı annelerin de hasta kız çocukları dünyaya getirebileceğini göstermektedir. Yine enzer şekilde asemptomatik taşıyıcı baba olması ailelere genetik danışmanlığın çok ayrıntılı verilmesi gerektiğini ve taşıyıcılık durumunun tek başına fenotipin şiddetini öngörmek için yeterli olmadığını göstermektedir.

H1/H2 kardeşlerdeki olası gonadal mozaiklik bulgusu, PCDH19 genetik danışmanlığı açısından kritik önem taşımaktadır ve literatürde nadiren olabileceği ancak saptanmasının zor ve ayrıntılı genetik testler gerektiği belirtilmiştir(11). Ayrıca Türkiye'den Gursoy ve ark. (2020), tüm gen delesyonu taşıyan dizigotik ikizlerde belirgin fenotipik farklılık bildirmiştir; bu durum bizim H1/H2 kardeşlerimizdeki gözlemle paralellik göstermektedir (12).

Bu çalışmanın başlıca sınırlılıkları retrospektif tasarım, küçük örneklem büyüklüğü ve VUS varyantlarda fonksiyonel çalışma bulunmamasıdır. Bununla birlikte, Türkiye'de PCDH19 ile ilişkili epilepsi konusundaki sınırlı veri birikimi göz önüne alındığında, bu seri klinik tanı, genetik danışmanlık ve nörogelişimsel izlem açısından değerli katkılar sunmaktadır.

SONUÇ

PCDH19 ile ilişkili epilepsi, erken infantil dönemde başlayan, kümelenme gösteren ve sıklıkla korku çılgılığıyla karakterize nöbetlerle seyreden, değişken nörogelişimsel etkilenme gösteren bir genetik epilepsi sendromudur. Erken nöbet başlangıcı ve status epileptikus, ağır nörogelişimsel sonuçlar için risk faktörleri olarak değerlendirilmelidir. Genetik heterojenite içinde bile aynı varyantın farklı fenotiplere yol açabilmesi, X-inaktivasyon ve modifiye edici faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Gonadal mozaiklik ve asemptomatik/hafif semptomlu taşıyıcılık, genetik danışmanlıkta mutlaka ele alınması gereken konulardır. Erken genetik tanı, bireysel tedavi yaklaşımlarının planlanması ve ailelere uygun danışmanlık verilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet.* 2008;40(6):776-781.
2. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet.* 2009;5(2):e1000381.
3. Pederick DT, Richards KL, Piltz SG, et al. Abnormal cell sorting underlies the unique X-linked inheritance of PCDH19 epilepsy. *Neuron.* 2018;97(1):59-66.
4. Dibbens LM, Kneen R, Bayly MA, et al. Recurrence risk of epilepsy and mental retardation in females due to parental mosaicism of PCDH19 mutations. *Neurology.* 2011;76(17):1514-1519.
5. Terracciano A, Trivisano M, Cusmai R, et al. PCDH19-related epilepsy in two mosaic male patients. *Epilepsia.* 2016;57(3):e51-e55.
6. Marini C, Mei D, Parmeggiani L, et al. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology.* 2010;75(7):646-653.
7. Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, et al. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals. *Mol Psychiatry.* 2019;24(2):241-251.
8. Kolc KL, Sadleir LG, Depienne C, et al. Genotype-phenotype correlations in individuals with PCDH19-related epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(Suppl 3):56.
9. Dell'Isola GB, Vinti V, Fattorusso A, et al. The broad clinical spectrum of epilepsies associated with protocadherin 19 gene (PCDH19) mutation. *Front Neurol.* 2022;13:780053.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.
11. Liu A, Xu X, Yang X, et al. Mosaicism and incomplete penetrance of PCDH19 mutations. *J Med Genet.* 2019;56(2):81-88.
12. Gursoy S, Ataman E, Baysal BT, et al. Identification of PCDH19 gene mutations/deletions in patients with early onset epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(2):206-210.



SS - 71 UYKUDA DİKEN DALGA AKTİVASYONLU EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ TANILI ÇOCUKLARDA BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME İÇİN 'MODİFİYE PEDIATRİK MİNİ MENTAL SKALASI'NIN KULLANIMI

Bagul Budakova¹, Ceyda Bayraktar Elitutan², Mehmet Akif Kılıç², Hülya Maraş Genç²

¹*İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, Gelişim Nörolojisi Yüksek Lisans Programı*

²*İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı*

Giriş: Uyku sırasında diken-dalga aktivasyonu ile seyreden epileptik ensefalopati (EE-SWAS), çocuklarda bilişsel ve psikososyal alanlarda etkilenmeye yol açabilen bir epileptik ensefalopati tablosudur. Klinik pratikte bu çocukların değerlendirilmesinde kısa sürede uygulanabilen ve güvenilir bilişsel tarama araçlarına gereksinim vardır. Bu çalışmada, Modifiye Pediatrik Mini Mental Skala (MPMMS)'nın EE-SWAS tanılı çocuklarda bilişsel değerlendirmede kullanılabilirliğinin araştırılması ve MPMMS sonuçlarının WISC-R ve Güçler ve Güçlükler Anketi (SDQ) ile birlikte ele alınması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 18 EE-SWAS tanılı çocuk ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 18 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 36 çocuk dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar 6–14 yaş aralığındadır. Tüm olgulara MPMMS ve WISC-R uygulanmış, davranışsal ve duygusal özellikler SDQ ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda non-parametrik testler kullanılmış, ölçekler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 112.7 ± 21.8 ay ve 107.8 ± 26.7 ay olup, gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hasta grubunda olguların %83.3'ü EE-SWAS, %16.7'si DEE-SWAS olarak sınıflandırılmıştır. Etiyolojik dağılım genetik (%38.9), yapısal (%27.8), metabolik (%5.6) ve bilinmeyen (%27.8) şeklindedir. Olguların %66.7'sinde MRG normal olup, nöbetlerin büyük çoğunluğu fokal tiptedir (%83.3).

Hasta grubunda WISC-R toplam puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0.001$). SDQ toplam güçlük puanları ise hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.012$). MPMMS puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.363$).

EE-SWAS grubunda MPMMS toplam puanı ile WISC-R Toplam Zeka Bölümü arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($p = 0.79$; $p < 0.001$). Bu ilişki WISC-R Performans Zeka Bölümü için çok güçlü ($p = 0.85$; $p < 0.001$), Sözel Zeka Bölümü için ise orta düzeydedir ($p = 0.47$; $p = 0.047$). Tüm örneklemde MPMMS ile WISC-R Toplam Zeka Bölümü arasında orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = 0.49$; $p = 0.002$). EE-SWAS grubunda MPMMS skorları ile SDQ Toplam Güçlük Puanı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p = 0.24$; $p = 0.329$).

Sonuç: MPMMS, EE-SWAS'lı çocuklarda özellikle performans ağırlıklı bilişsel etkilenmeyi yansıtan, pratik ve uygulanabilir bir bilişsel tarama aracıdır. Psikososyal güçlüklerin bilişsel etkilenmeden bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiği ve bu alanların klinik izlemde ayrı ele alınmasının uygun olacağı düşünülmektedir.



SS - 72 Baş Ağrısına Yaklaşımda Çocuk Nöroloji Hekimlerinin Elektroensefalografi İsteme ve Sonucuna Göre İzlem Tutumları

Amaç: Çok merkezli ve kesitsel olarak çocuk nöroloji hekimlerinin baş ağrısı yakınmasıyla başvuran hastalarda EEG isteme sıklıklarını/nedenlerini saptamak hedeflenmiştir.

Materyal-Metod: Baş ağrısı tanı-izleminde EEG kullanımına yönelik soruları ve 6 olgu sorusunu içeren anket hazırlandı. Çocuk nöroloji uzmanlığını alan Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği üyeleri anket çalışmasına davet edildi. Anketin araştırma amaçlı olduğu ve sonuçların yayımlanacağı bildirildi. Yanıtlarını rutin klinik uygulamalarına göre vermeleri istendi.

Bulgular: Katılımcıların (n=102); %34,3'ü üniversite, %31,3'ü eğitim-araştırma, %21,5'i şehir, %4,9'u devlet hastanelerinde, %7,8'i özel kliniklerdeydi. Kurumlarda günlük ortalama çekilen EEG sayısı en fazla %40,2 oranıyla 5-10 idi. %47,1'inde günlük bakılan hasta sayısı 40'ın üzerindeydi. Günlük bakılan hastaların %44,1'ini baş ağrısı olan 5-10 hasta oluşturmaktaydı. %10,7'si ilk muayenede rutin EEG istemişti. En fazla yanıt "tanı kriterleri ile uyumlu olsa bile dışlama yapmak" ve "küçük hasta yaşı" nedeniyleydi. EEG isteme eğilimleri gerilim tipi/kronik günlük/yeni günlük baş ağrısında "hiçbir zaman", aurasız migrende "nadiren", tanı kriterlerini karşılamayan tüm birincil baş ağrılarında "bazen", auralı migrende/trigeminal-otonomik sefalaljilerde "sıklıkla" idi. Görsel semptomlar, fokal nörolojik bulgular, baş ağrısı döneminde konuşma bozukluğu, konfüzyon, özgeçmişte epilepsi ve afebril nöbet bulunması EEG isteme olasılığını artırmıştı. Klinik nöbeti olmayıp EEG bozukluğu saptananlarda %58,8'i klinik izlem, %35,3'ü EEG kontrolleri ile takip, %4'ü antinöbet tedavi başlamıştı. Aurasız migrenli 10 ve 4 yaşındaki olgularda sırasıyla %83,3 ve %67,6; trigeminal-otonomik sefalaljili olguda ise %80,2; EEG istenmedi. Hemiparestezi tariflenen olguda %70,6, aura tariflenip epilepsi şüpheli olgularda %91 ve %96,1 EEG istendi.

Sonuç: Auralı migren ayırıcı tanısı, özgeçmişinde nöbet öyküsü ve yaşı küçüklüğü EEG isteme oranlarını artırmıştır. Klinik olarak nöbet düşünülmeyen, ICHD-3 tanı kriterlerini karşılayan baş ağrılı hastalarda *çoğunlukla* EEG istenmemiştir. Klinik ile ilişkisiz olarak EEG bozukluğu saptanan baş ağrılı hastalarda EEG isteme nedeni ve izleminin nasıl olacağı yeniden gözden geçirilmelidir.

Anahtar Kelimeler : Baş ağrısı , eeg , migren



SS - 73 Retinal Neuronal Layers in Children with Idiopathic Generalized Epilepsy: Effects of Epilepsy and Long-Term Valproate Use

Objective

Idiopathic generalized epilepsy (IGE) and long-term antiseizure treatment may differentially affect retinal neuronal structures. This study aimed to evaluate optical coherence tomography (OCT)–derived retinal and optic nerve head (ONH) parameters in adolescents with IGE, in order to distinguish epilepsy-related retinal alterations from those associated with long-term valproic acid (VPA) use.

Methods

This cross sectional study included three groups: patients with IGE receiving VPA treatment for at least one year (PwE, n=35); newly diagnosed patients with IGE who had not yet initiated any antiseizure medication (PwE without drug, n=22); and healthy control participants (HC, n=30). Retinal and ONH structures were evaluated using OCT. Segmental and global measurements of the Bruch's membrane opening (BMO), peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), and inner nuclear layer (INL) were obtained.

Result

A total of **87 individuals aged 10–18 years** (47 males / 40 females) were included in the study, and the **mean duration of epilepsy in PwE was 3.9 ± 0.27 years**. There were no statistically significant differences between the groups in terms of age and sex distribution. **PwE** showed significant thinning of the global RNFL and RNFL temporal-inferior segments, as well as the nasal IPL and global INL, compared with HC. In the comparison between PwE and PwE without drug, global RNFL thickness as well as some BMO and GCL parameters were significantly lower in PwE. In PwE without drug, BMO measurements were significantly higher than in HC, whereas RNFL temporal-inferior, nasal IPL, and global INL layers were significantly thinner. In multivariate analyses, BMO temporal, RNFL temporal-inferior, nasal IPL, and global INL parameters were independently associated with the presence of epilepsy. Global RNFL thickness was the only OCT parameter independently associated with VPA use and showed a significant negative correlation with the duration of VPA therapy.

Conclusion

Our findings indicate that epilepsy-related retinal involvement begins early and predominantly affects the ONH structures and inner retinal layers, while long-term valproate therapy is associated with diffuse axonal thinning reflected by reduced global RNFL thickness. Further studies need to confirm this finding and to unravel the underlying mechanism.

Key Words: Idiopathic generalized epilepsy; Valproic acid; Optical coherence tomography; Retinal nerve fiber layer; Inner retinal layers; Pediatric



SS - 74 Çocuk ve Ergen Migreninde Riboflavin Profilaksisi: Klinik Etkinlik ve Fonksiyonel Sonuçlar

Fatma Kuşgöz¹, Hande Gazeteci Tekin¹

¹.Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş

Migren, çocukluk ve ergenlik döneminde sık görülen ve yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyen primer baş ağrısı bozukluklarından biridir. Patofizyolojisinin de trigeminovasküler aktivasyon, nöroinflamasyon ve santral sinir sistemi uyarılabilirliğinde artışın yanı sıra mitokondriyal enerji metabolizması bozukluğu önemli rol oynamaktadır.^{1,2} Riboflavin (vitamin B2), mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda görev alarak enerji metabolizmasını düzenlemekte ve bu yolla migren profilaksisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.³ Pediatrik popülasyonda riboflavin kullanımına ilişkin veriler sınırlı ve heterojendir.^{4,5} Bu çalışmada riboflavin profilaksisinin çocuk ve ergen migren hastalarında klinik ve fonksiyonel etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-Metod

Bu prospektif, tek merkezli gözlemsel çalışmaya 6–18 yaş aralığında, ICHD-3 kriterlerine göre migren tanısı alan ve riboflavin profilaksisi başlanan 59 hasta dahil edildi.⁶ Riboflavin dozu vücut ağırlığına göre <40 kg için 100 mg/gün, ≥40 kg için 200 mg/gün olarak düzenlendi. Hastalar başlangıç, 1., 3. ve 6. ayda değerlendirildi. Aylık atak sıklığı, atak şiddeti ve PedMIDAS skorları kaydedildi.⁷ Tedaviye yanıt aylık atak sıklığında ≥%50 azalma olarak tanımlandı. İstatistiksel analizde Wilcoxon işaretli sıralar testi ve uygun non-parametrik testler kullanıldı ($p < 0.05$).

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 15.62 ± 2.98 yıl olup %67.8'i kızdı. Başlangıçta aylık atak sıklığı 8.86 ± 3.86 , atak şiddeti 7.71 ± 0.59 ve PedMIDAS skoru 53.53 ± 30.42 olarak bulundu. Takiplerde atak sıklığı (1. ay: 4.42 ± 3.78 ; 3. ay: 3.25 ± 2.97 ; 6. ay: 2.63 ± 2.77), atak şiddeti ve PedMIDAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı ve progresif azalma saptandı (tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$). PedMIDAS kategorilerinde orta ve şiddetli engellilikten minimal ve hafif engelliliğe doğru belirgin dağılım değişimi izlendi.

Hastaların %74.6'sında tedaviye yanıt elde edildi. Tedaviye yanıt veren hastaların yaş ortalaması, tedaviye yetersiz yanıt veren hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (15.02 ± 2.21 vs 17.38 ± 1.29 yıl; $p = 0.003$). Cinsiyet, aura varlığı ve ailede migren öyküsü ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Genel seride %13.6 hastada ek profilaksi gereksinimi gelişirken, tedaviye yetersiz yanıt grubunda bu oran %46.7 olarak bulundu. Tedavi süresince ciddi advers etki gözlenmedi ve ilaç uyumu yüksek bulundu (%84.7).

Tartışma

Bu prospektif çalışmada riboflavin profilaksisinin çocuk ve ergen migren hastalarında hem baş ağrısı yükünü hem de migrenle ilişkili fonksiyonel engelliliği anlamlı ve tutarlı biçimde azalttığı gösterildi. Atak sıklığı, atak şiddeti ve PedMIDAS skorlarında izlenen eş zamanlı ve progresif iyileşme, riboflavinin yalnız semptomatik değil, aynı zamanda hasta merkezli klinik sonuçlar üzerinde de etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Atak sıklığındaki azalma, pediatrik riboflavin çalışmalarının büyük bölümü ile uyumlu olup elde edilen %74.6'lık tedavi yanıt oranı literatürde bildirilen oranlarla paralellik göstermektedir.^{4,5,8} Atak şiddeti üzerindeki etkinlik literatürde heterojen olmakla birlikte, çalışmamızda anlamlı azalma saptanmış olması literatürün aksine, riboflavinin migrenin klinik şiddeti üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir.⁹

PedMIDAS skorlarındaki belirgin düşüş ve engellilik kategorilerindeki dağılım değişimi, riboflavinin yalnız baş ağrısı parametreleri ile sınırlı kalmayıp günlük yaşam işlevselliğini de anlamlı ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir. Literatürde fonksiyonel sonuçlara ilişkin verilerin sınırlı olduğu göz önüne alındığında, bu bulgu çalışmamızın ayırt edici güçlü yönlerinden biri olarak değerlendirilebilir.²

Tedaviye yanıt veren hastaların yaş ortalamasının daha düşük bulunması, riboflavinin özellikle daha genç hastalarda daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyet, aura varlığı ve ailede migren öyküsü ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamış olması literatürle uyumlu bulunmuştur.¹

Ek profilaksi gereksiniminin düşük olması, riboflavinin önemli bir hasta grubunda tek başına yeterli bir profilaktik seçenek olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda ek tedavi gereksiniminin artması, dirençli olgularda kombine yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır. Güvenilirlik açısından riboflavin iyi tolere edilmiş, ciddi yan etki gözlenmemiştir ve bu bulgular literatürde bildirilen güvenilirlik verileri ile uyumludur.^{10,11}

Sonuç

Riboflavin, çocuk ve ergen migreninde yalnız baş ağrısı parametrelerini değil, migrenle ilişkili fonksiyonel engelliliği de belirgin biçimde iyileştiren; yüksek etkinlik, düşük yan etki profili ve iyi tolere edilebilirliği ile klinik pratikte ilk basamakta tercih edilebilecek güçlü bir profilaktik seçenektir.

Kaynaklar

1. Di Lorenzo C, Pierelli F, Coppola G, Grieco GS, Rengo C, Ciccolella M, Magis D, Bolla M, Casali C, Santorelli FM, Schoenen J. Mitochondrial DNA haplogroups influence the therapeutic response to riboflavin in migraineurs. *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1588-94. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41269. PMID: 19414726.
2. Nazli Namazi, Javad Heshmati, Ali Tarighat-Esfanjan. Supplementation with Riboflavin (Vitamin B2) for Migraine Prophylaxis in Adults and Children: A Review. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2015, 85(1-2), 79–87.
3. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia*. 2006;26(4):361–72. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01059.
4. Condò M, Posar A, Arbizzani A, Parmeggiani A. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain*. 2009 Oct;10(5):361-5. doi: 10.1007/s10194-009-0142-2. Epub 2009 Aug 1. PMID: 19649688; PMCID: PMC3452096.



5. Das R, Qubty W. Retrospective Observational Study on Riboflavin Prophylaxis in Child and Adolescent Migraine. *Pediatr Neurol*. 2021 Jan;114:5-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009. Epub 2020 Sep 24. PMID: 33189027.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808
7. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche MA, Maynard MK. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):2034-9. doi: 10.1212/wnl.57.11.2034. PMID: 11739822.
8. Athaillah A, Dimiyati Y, Saing JH, Saing B, Hakimi H, Lelo A. Riboflavin as migraine prophylaxis in adolescents. *PI [Internet]*. 2012Jun.30 [cited 2026Apr.15];52(3):132-7.).
9. Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, Moosavi GA, Talebian M, Soltani S. Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Electron Physician*. 2018 Feb 25;10(2):6279-6285. doi: 10.19082/6279. PMID: 29629048; PMCID: PMC5878019.
10. Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010 Dec;30(12):1426-34. doi: 10.1177/0333102410365106. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20974610.
11. Sherwood M, Goldman RD. Effectiveness of riboflavin in pediatric migraine prevention. *Can Fam Physician*. 2014;60(3):244–6.



SS - 75 WWOX ilişkili Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatide Genotip-Fenotip İlişkisinin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Kohort Çalışması

Günce Başarır¹, Pınar Gençpınar², Pelin Özyavuz Çubuk¹, Dilşad Türkdöğen³, Olcay Ünver³, Gülten Öztürk³, İsmail Hakkı Akbeyaz³, Edibe Yıldız⁴, Hülya Maraş Genç⁴, Mehmet Akif Kılıç⁴, Ayça Dilruba Aslanger⁴, Betül Kılıç⁵, Yasemin Topçu⁵, Kürşad Aydın⁵, Aydan Değerliyurt⁶, Büşra Filiz Genç⁶, Hatice Bektaş⁶, Orkide Güzel⁷, Leman Tekin Orgun⁸, Bülent Kara⁸, Melike Naz Akbaş⁹, Mine Sağlam Atmaca⁹, Hande Gazeteci Tekin¹⁰, Çağatay Günay¹¹, Özlem Ersoy¹², Mehmet Can Yeşilmen¹³, Semra Hız Kurul⁹

(Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Nörogenetik Çalışma Grubu)

- ¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, İzmir
³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
⁴İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İstanbul
⁵İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medipol Mega Hastanesi, İstanbul
⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara
⁷Akdeniz Ketojenik Diyet Merkezi, İzmir
⁸Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kocaeli
⁹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir
¹⁰Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
¹¹Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Siirt
¹²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mersin Şehir Hastanesi, Mersin
¹³Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adıyaman

Giriş: Ağır nöromotor etkilenme ve tedaviye dirençli nöbetler ve ile karakterize WWOX ilişkili gelişimsel ve epileptik ensefalopati (WOREE; DEE-28), dünya genelinde bugüne kadar yaklaşık 60 vakanın rapor edildiği ultra nadir bir tablodur. Bu çalışmada, ülkemizden farklı merkezleri kapsayan çok merkezli bir kohort ile genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi ve varyantlara özgü ayırt edici fenotiplerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda yedi farklı şehir ve 11 merkezde izlenen 23 farklı aileden toplam 24 hastanın demografik, genetik ve klinik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ek olarak yüksek sıklıkta saptanan varyantları taşıyan hastalar ile diğer hastalar arasındaki fenotipik farklılıklar karşılaştırıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda Fisher's exact ve Fisher-Freeman-Halton exact testleri kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %62,5'i erkekti; ortalama yaş 6,7±4,8 yıl idi. En sık saptanan varyantlar c.716T>G (n=13; %54,2) ve c.689A>C (n=5; %20,8) idi. Ebeveynler arasında akrabalık bağı olan olgular çalışma popülasyonunun %62,5'ini (n=15) oluşturmaktaydı. Ebeveynler arasında akrabalık olmayan üç hastada bu varyantlardan biri biallelik olarak saptandı. Tüm hastalarda bilişsel yetersizlik, konuşma gecikmesi ve epilepsi mevcuttu. Hastaların %75'inde (n=18) nörogörüntüleme bulguları anormaldi. Genotip-fenotip analizinde, biallelik c.716T>G varyantı taşıyan hastalarda, korpus kallozum anomalisi (%66,7; p=0,036) ve status epileptikus öyküsü (%66,7; p=0,045) anlamlı olarak sık; biallelik c.689A>C varyantı taşıyan hastalardaysa dolgun yanaklar (%100; p=0,012), düşük kulak (%75; p=0,012) ve boy kısalığı (%80; p=0,047) sık saptandı.

Sonuç: Farklı şehirlerden ve akraba olmayan ailelerden gelen olguları kapsayan çalışmamızda hastaların %70,8'inde (17/24) c.716T>G ve c.689A>C varyantlarının saptanması, bu varyantlar için ülkemizde olası bir kurucu etki ve kümelenme düşündürmüştür. Ek olarak bu varyantlara özgü genotip-fenotip ilişkisi değerlendirilerek WWOX ilişkili klinik spektrumun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Gelişimsel ve epileptik ensefalopati; kurucu etki; WWOX.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

		Toplam (n=24)
Cinsiyet, n (%)	Erkek	15 (62,5)
	Kız	9 (37,5)
Yaş (desimal) (yıl)	Ortalama±SS	6,7±4,8
	Medyan (min-maks)	6,2 (0,5-18,1)
Genetik tanı yaşı (desimal) (yıl)	Ortalama±SS	2,9±4
	Medyan (min-maks)	1,7 (0,2-16)
Nöbet başlangıç yaşı (ay)	Ortalama±SS	2±1,3
	Medyan (min-maks)	2 (1-6)
Ebeveynler arası akrabalık durumu	Var [n (%)]	15 (%62,5)
	Yok [n (%)]	6 (%25)
	Bilinmiyor [n (%)]	3 (%12,5)

maks, maksimum; min, minimum; n, sayı; SS, standart sapma.



Tablo 2. Hastalarda saptanan WWOX varyantlarının dağılımı ve genotipik özellikleri

WWOX varyantı (n=8)	n (%)	Varyant türü	Patojenite (ACMG)	Patojenite (ClinVar)	Novel/Bilinen	OMIM tanısı
c.716T>G (p.Leu239Arg) [†]	13 (%54,2)	Missense	Olası patojen	Patojen	Bilinen	DEE-28
c.689A>C (p.Gln230Pro)	5 (%20,8)	Missense	Patojen	Patojen	Bilinen	DEE-28
c.1137C>G (p.Cys379Trp) [‡]	2 (%8,3)	Missense	VUS	Kayıt yok	Bilinen	DEE-28
c.911C>A (p.Ser304Tyr)	1 (%4,2)	Missense	VUS	Kayıt yok	Novel	DEE-28
c.1115G>A (p.Gly372Glu) [†]	1 (%4,2)	Missense	VUS	VUS	Bilinen	DEE-28
c.605+5G>C	1 (%4,2)	Splice-site	Olası patojen	Kayıt yok	Bilinen	DEE-28
c.606-1G>A	1 (%4,2)	Splice-site	Patojen	Patojen	Bilinen	DEE-28
Ekzon 7-8 del	1 (%4,2)	Delesyon	Patojen	Patojen	Bilinen	DEE-28

DEE, Gelişimsel ve epileptik ensefalopati; del, delesyon; n, sayı; VUS, klinik önemi belirsiz varyant.

[†] c.716T>G ve c.1115G>A varyantları bir hastada bileşik heterozigot olarak saptanmıştır; diğer tüm varyantlar homozigottur.

[‡] c.1137C>G iki kardeşle izlenmiştir, diğer bütün varyantlar farklı ailelere aittir.

Tablo 3. WWOX varyantı taşıyan hastalarda gözlemlenen fenotipik özelliklerin sıklıkları

	n	(%)
Bilişsel yetersizlik	24/24	100
Konuşma ve dil gecikmesi	24/24	100
Motor gelişim gecikmesi	23/24	95,8
Epilepsi	24/24	100
Dirençli epilepsi (≥3 ANİ)	15/24	62,5
Hareket bozukluğu	4/24	16,7
Aksiyel hipotoni	22/24	91,7
Spastisite	18/24	75
Skolyoz	8/24	33,3
Boy kısalığı	9/24	37,5
Eklem kontraktürü	2/24	8,3
Oftalmolojik bulgular	6/24	25,0
Mikrosefali	15/24	62,5
Fasiyal dismorfizm	17/24	70,8
Anormal nörogörüntüleme bulguları	18/24	75

ANİ, anti-nöbet ilaç; n, sayı.

Tablo 4. WWOX varyantı taşıyan hastalarda görülen fasiyal dismorfik özelliklerin dağılımı

	n	(%)
Dolgun yanaklar	8/17	47,1
Düşük kulak	4/17	23,5
Geniş/basık burun kökü	4/17	23,5
İnce dudaklar	4/17	23,5
Mikro/retrognati	4/17	23,5
Bitemporal darlık	4/17	23,5
Antevert burun delikleri	3/17	17,6
Kavisli/kalın kaşlar	2/17	11,8
Yüksek damak	2/17	11,8
Açık ağız	2/17	11,8
Epikantus	2/17	11,8
Uzun filtrum	1/17	5,9
Kısa boyun	1/17	5,9
Frontal bossing	1/17	5,9
Belirgin kirpikler	1/17	5,9
Balık ağzı görünümü	1/17	5,9
Badem gözler	1/17	5,9

n, sayı.

Tablo 5. WWOX varyantı taşıyan hastalarda anormal nörogörüntüleme bulgularının dağılımı

		Çalışma popülasyonu (n=24)	Anormal MRG alt grubu (n=18)
Serebral atrofi	n (%)	13 (%54,2)	13 (%72,2)
Korpus kallozum anomalisi	n (%)	10 (%41,7)	10 (%55,6)
Beyaz cevher anomalisi	n (%)	4 (%16,7)	4 (%22,2)
Ventrikülomegali	n (%)	4 (%16,7)	4 (%22,2)
Serebellar atrofi	n (%)	2 (%8,3)	2 (%11,1)
Gliozis	n (%)	1 (%4,2)	1 (%5,6)

MRG, manyetik rezonans görüntüleme; n, sayı.



Tablo 6. Biallelik c.716T>G varyantı taşıyan ve taşımayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren fenotipik özellikler

n (%)		Biallelik c.716T>G taşıyan hastalar (n=12)	Biallelik c.716T>G taşımayan hastalar (n=12)	p değeri*
		n (%)	n (%)	
Fasiyal dismorfik bulgular	Dolgun yanaklar	1/10 (%10)	7/11 (%63,6)	0,024
Nörogörüntüleme bulguları	KK anomalisi	8/12 (%66,7)	2/12 (%16,7)	0,036
Klinik bulgular	SE öyküsü	8/12 (%66,7)	2/10 (%20)	0,045

*Fisher's Exact Test. KK, korpus kallozum; n, sayı; SE, status epileptikus.

Tablo 7. Biallelik c.689A>C varyantı taşıyan ve taşımayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren fenotipik özellikler

n (%)		Biallelik c.689A>C taşıyan hastalar (n=5)	Biallelik c.689A>C taşımayan hastalar (n=19)	p değeri*
		n (%)	n (%)	
Fasiyal dismorfik bulgular	Dolgun yanaklar	4/4 (%100)	4/17 (%23,5)	0,012
	Düşük kulak	3/4 (%75)	1/17 (%5,9)	0,012
Diğer fenotipik bulgular	Boy kısalığı	4/5 (%80)	5/19 (%26,3)	0,047

*Fisher's Exact Test. n, sayı.

Tablo 8. Farklı genotipik gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren fenotipik özellikler

n (%)		Biallelik c.716T>G taşıyan hastalar (n=12)	Biallelik c.689A>C taşıyan hastalar (n=5)	Diğer varyantları taşıyan hastalar (n=7)	p değeri*
		n (%)	n (%)	n (%)	
Fasiyal dismorfik bulgular	Dolgun yanaklar	1/10 (%10)	4/4 (%100)	3/7 (%42,9)	0,007
	Düşük kulak	1/10 (%10)	3/4 (%75)	0/7 (%0,0)	0,017

*Fisher-Freeman-Halton (two-sided, exact). n, sayı.



SS - 76 Solunuma Dayalı Bir Girişim Uygulanan Epilepsili Çocuklarda Glimfatik Sistem: Perivasküler Alan Boyunca Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI-ALPS) Çalışması

Miray Başer¹, Özden Gökçek², Yavuz Atas³, Göktuğ Dinçer⁴, Seda Kanmaz³, Zafer Yönden⁵, Mehmet Özkeşkin², Serkan Bakırhan², Recı Meseri Dalak⁶, Betül Akyel Güven⁷, Erdem Şimşek³, Sanem Yılmaz⁴, Ömer Kitiş⁸, Hasan Tekgöl³

¹Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁶Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye

⁷Ege Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁸Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: İspiratuvar kas eğitiminin (İKE) epilepsili çocuklarda glimfatik sistemle ilişkili nörogörüntüleme belirteçleri üzerindeki etkilerinin, perivasküler alan boyunca difüzyon tensör görüntüleme (DTI-ALPS) yöntemi kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya 20 pediatrik epilepsi hastası dâhil edilmiştir. Hastalar aktif epilepsi grubu (n = 10) ve kontrollü epilepsi grubu (n = 10) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Aktif epilepsi grubuna eşik yükleme yöntemi kullanılarak ispiratuvar kas eğitimi uygulanırken, kontrollü epilepsi grubu yalnızca standart tedavi almıştır. Glimfatik sistem aktivitesi DTI-ALPS indeksi ile değerlendirilmiştir. Kısa süreli bellek, Digit Span Learning Test (DSLT) ile ölçülmüştür. Nöronal hasar ve epileptogenez ile ilişkili biyobelirteçler olan serum nöron-spesifik enolaz (NSE), sinir büyüme faktörü ve nöropeptid Y (NPY) düzeyleri analiz edilmiştir. Ayrıca pulmoner fonksiyon parametreleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Takip değerlendirmesinde aktif epilepsi grubunda DTI-ALPS indekslerinin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Kısa süreli bellek performansı her iki grupta da iyileşme göstermiştir (aktif epilepsi: p = 0,008; kontrollü epilepsi: p = 0,012). Serum NSE ve NPY düzeyleri kontrollü epilepsi grubunda anlamlı olarak azalmıştır (NSE: p = 0,007; NPY: p = 0,047), aktif epilepsi grubunda ise anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmada yalnızca NPY düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (p = 0,019). Pulmoner fonksiyon parametreleri (FVC%, FEV1% ve FEV1/FVC%) takipte aktif epilepsi grubunda kontrollü gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (tüm p < 0,05).

Sonuç: DTI-ALPS indeksi, pediatrik epilepside glimfatik sistem fonksiyonunun ve bunun bilişsel performans ile ilişkisinin değerlendirilmesinde non-invaziv bir belirteç olarak kullanılabilir. Solunuma dayalı girişimlerin, aktif epilepsisi olan çocuklarda glimfatik sistem aktivitesini artırabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; Glimfatik Sistem; DTI-ALPS İndeksi; İspiratuvar Kas Eğitimi



SS - 77 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA KOPYA SAYISI VARYANTLARININ KLİNİK ÖNEMİ: MIKRODİZİ ANALİZİNİN TANISAL VERİMİ, GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ VE HASTA YÖNETİMİNE ETKİSİ

Müge Baykan¹, Şenol Çitli², Özge Baykan Çopuroğlu³, Günce Başarır⁴

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi, Rize, Türkiye

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıbbi Genetik, Rize, Türkiye

³ Kayseri Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Kayseri, Türkiye

⁴ İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, Türkiye

ÖZET

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB), yüksek genetik heterojeniteye sahip bir nörogelişimsel bozukluktur. Kromozomal mikrodizi analizi (CMA), tanısal değerlendirmede birinci basamak test olarak önerilmesine rağmen, klinik yönetim üzerindeki etkisi sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada CMA'nın tanısal verimi ve klinik karar süreçlerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı almış 356 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda CMA sonuçları analiz edildi ve saptanan kopya sayısı varyantları (CNV) ACMG kriterlerine göre sınıflandırıldı. Klinik olarak anlamlı CNV varlığı ile klinik özellikler ve yönetim değişiklikleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Klinik yönetim değişikliğini öngören faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi.

Bulgular: Klinik olarak anlamlı CNV oranı %10.7 olarak saptandı. En sık etkilenen bölgeler arasında 15q13.3, 16p13.11, 7q11.23 ve Xq28 yer aldı. Klinik olarak anlamlı CNV saptanan hastaların %26.3'ünde klinik yönetimde değişiklik gözlemlendi. Bu grupta ek tetkik isteme ve patolojik bulgu saptanma oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Lojistik regresyon analizinde klinik olarak anlamlı CNV varlığı, klinik yönetim değişikliğinin bağımsız bir prediktörü olarak bulundu ($OR \approx 27.5$, $p < 0.001$).

Sonuç: CMA, OSB'de yalnızca tanısal değil, aynı zamanda klinik yönetimi doğrudan etkileyen güçlü bir araçtır. Klinik olarak anlamlı CNV varlığı, hasta yönetimini öngören önemli bir belirleyici olup, CMA'nın OSB değerlendirmesinde erken dönemde rutin kullanımı önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Otizm spektrum bozukluğu; Kromozomal mikrodizi analizi; Kopya sayısı varyantları; Genetik tanı, Klinik yönetim

POSTER BİLDİRİLER



PS - 002 Transvers Miyelit Ön Tanısı Alan Bir Çocukta Dural Arteriovenöz Malformasyon: Tanısal Tuzaklara Dikkat

A.Asena EMİROĞLU TAŞKIN, Esra SARIGEÇİLİ, Okan Dilek, Habibe KOÇ UÇAR, Tamer ÇELİK, Yılmaz AKBAŞ, Bahadır Konuşkan, M.Erkan Emrahoğlu

1. Giriş ve Amaç

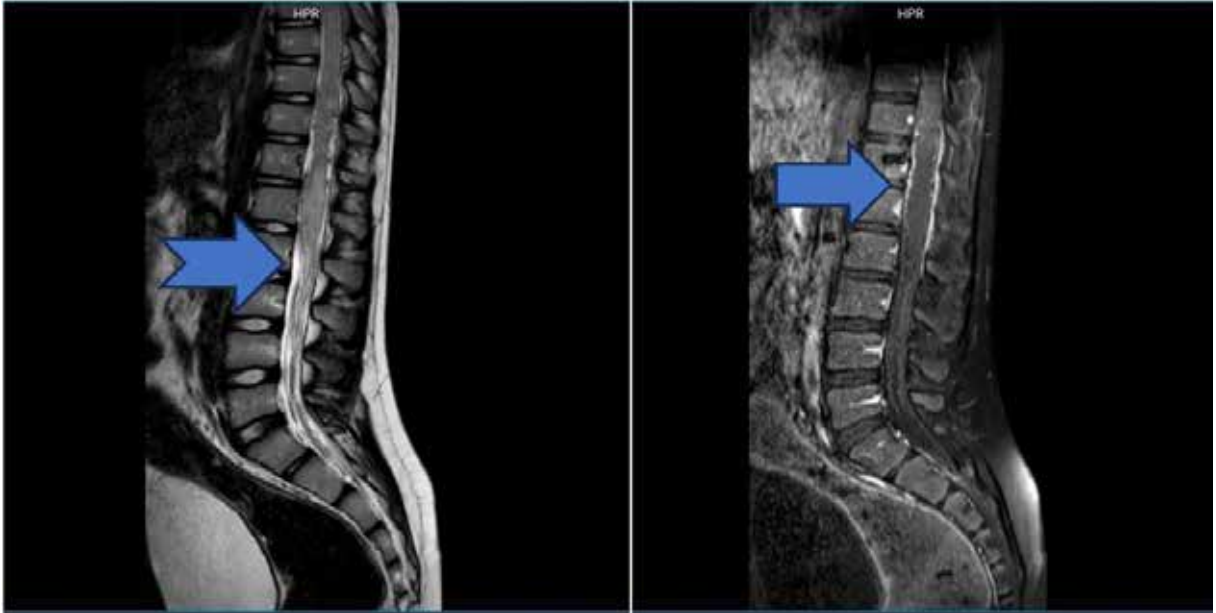
Çocukluk çağı akut miyelopatileri nadirdir; transvers miyelit (TM), tümörler ve vasküler malformasyonlar klinik olarak karışabilir. Yanlış tanı (özellikle vasküler patolojilerde) ve uygunsuz steroid/LP uygulaması kalıcı hasara yol açabilir. Amacımız; TM ön tanısı ile refere edilen, ancak multidisipliner değerlendirme sonucu Spinal Dural Arteriovenöz Malformasyon (SDAVM) düşünülen olgu eşliğinde tanısal tuzaklara dikkat çekmektir.

2. Olgu

Bilinen ek hastalığı olmayan 13 yaşındaki erkek hastada, yaklaşık 1,5 ay önce bisikletten düşmeye bağlı travma sonrası bel ağrısı ve idrar retansiyonu gelişmiş; son 15 gündür ise yürüme güçlüğü tabloya eklenmiştir. Dış merkezde "Transvers Miyelit" tanısı konarak sevk edildi. Fizik muayenede bilinç açık, paraparezi (sağ: 2/5, sol 3/5), DTR ve karın cildi refleksi alınamadı. Enfeksiyöz ve otoimmün etyolojiler araştırılması planlandı ve 1 gr/kg/gün pulse metilprednizolon başlandı. Beyin cerrahi ve radyoloji ile yeniden değerlendirilmede spinal kordda kontrast tutmayan intramedüller lezyon saptandı. Hematomiyelit, intramedüller tümör ve dural arteriovenöz fistül/malformasyon ayırıcı tanılarda düşünüldü. Vasküler patoloji şüphesi nedeniyle pulse steroid durduruldu. Kanama riski nedeni ile lomber ponksiyon (LP) iptal edildi. Kesin tanı için hastaya Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) yapılmak üzere sevk edildi.

SONUÇ:

Miyelopati tablosunda travma öyküsü varsa vasküler patolojiler (**SDAVM, hematoma**) mutlaka ekarte edilmelidir. Tanı netleşmeden başlanan steroid ya da yapılan LP, vasküler lezyonlarda klinik kötüleşmeye yol açabilir. Atipik görüntüleme bulgularında **Multidisipliner Konsey ve erken dönemde DSA** kullanımı hayati önem taşır.



Şekil A: L3-T12 vertebra seviyesinde solda erektör spinalis kasında belirgin sınır vermeyen T2A sekasnta hafif hiperintensite ve içerisinde çok sayıda lineer vasküler yapı ile uyumlu flow void görünüm ve postkontrast serilerde serpiginöz kontrastlanma izlenmektedir



PS - 003 Sessiz Taşıyıcı mı, Klinik Fenotip mi? Persistan CK Yüksekliği ile Tanı Alan X Kromozomu İnaktivasyonuna Bağlı Duchenne Musküler Distrofili Bir Kız Olgusu

Adnan Deniz¹, Funda Kökeli², Aliye Gülbahçe³

¹Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

²Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Birimi

³Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

ABSTRAKT

Amaç: Duchenne musküler distrofi (DMD) X'e bağlı resesif bir hastalık olup çoğunlukla erkek çocuklarda görülür. Kız çocuklarında klinik bulgular nadirdir ve genellikle X kromozomu inaktivasyonu (skewed X inactivation) ile ilişkilidir. Bu bildiride, asemptomatik seyirli ancak persistans gösteren kreatin kinaz (CK) yüksekliği ile başvuran ve DMD gen delesyonu saptanan bir kız olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Klinik, laboratuvar, görüntüleme ve genetik veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Serum CK düzeyleri, metabolik tarama testleri, alfa-glukozidaz enzim düzeyi, konjenital musküler distrofi gen paneli, karyotipleme, moleküler karyotipleme ve MLPA analizi yapıldı. Aile bireylerinde segregasyon analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: İki yaş dokuz aylık kız olguda, üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında yapılan tetkiklerde CK yüksekliği (1907 IU/L) saptanmış. İzlemede CK düzeylerinin 973–3223 IU/L arasında seyrettiği görüldüce tarafımıza yönlendirilmiş. Nörolojik muayenede kas gücü normaldi ve Gowers bulgusu negatifti. Metabolik tarama tetkikleri ve alfa-glukozidaz enzim düzeyi normaldi. Karyotip 46,XX olarak saptandı. Moleküler karyotiplerede Xp21.1 bölgesinde, DMD geninin 45. ekzonunu kapsayan 175 kb'lik heterozigot delesyon tespit edildi ve MLPA ile doğrulandı. Segregasyon analizinde annenin aynı delesyon için taşıyıcı olduğu belirlendi. Konjenital musküler distrofi gen panelinde patojenik veya olası patojenik bir varyant saptanmadı.

Sonuç: Kız çocuklarında DMD nadir görülmekle birlikte, persistan CK yüksekliği varlığında X kromozomu inaktivasyonu ile ilişkili DMD mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Duchenne musküler distrofi, kreatin kinaz yüksekliği, X kromozomu inaktivasyonu

GİRİŞ

Duchenne musküler distrofi (DMD; OMIM #310200), X kromozomunda (Xp21.1) yer alan DMD genindeki mutasyonların neden olduğu, ilerleyici kas yıkımı ile karakterize bir nöromusküler hastalıktır. Distrofin proteinini kodlayan bu gen, bilinen en büyük insan genlerinden biri olup 79 ekzon içerir (1). DMD, X'e bağlı resesif kalıtım göstermesi nedeniyle ağırlıklı olarak erkek çocuklarda görülür ve insidansı yaklaşık 1/3500–5000 canlı erkek doğumdur (2).

Kız çocuklarında DMD kliniğinin ortaya çıkması nadirdir ve çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Bunlar arasında X kromozomu inaktivasyonunun çarpıklığı (skewed X inactivation), X;otozomal translokasyonlar, Turner sendromu (45,X), uniparental dizomi ve homozigot mutasyonlar yer almaktadır (3,4). X kromozomu inaktivasyonu, dişilerde iki X kromozomundan birinin rastgele inaktive edilmesi sürecidir; ancak bazı durumlarda bu süreç çarpık (skewed) gerçekleşir ve mutant alleli taşıyan X kromozomu aktif kalarak hastalık fenotipinin ortaya çıkmasına neden olabilir (5).

DMD taşıyıcısı kadınların çoğunluğu asemptomatiktir; ancak bir kısmında izole serum kreatin kinaz (CK) yüksekliği, hafif kas güçsüzlüğü veya kardiyomiopati gibi bulgular görülebilir (6,7). Persistan CK yüksekliği olan kız çocuklarında DMD taşıyıcılığı ve X kromozomu inaktivasyonu ilişkili klinik bulgular ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (8).

Bu bildiride, asemptomatik seyirli ancak persistan CK yüksekliği ile başvuran, genetik inceleme sonucunda DMD geninde heterozigot delesyon saptanan ve X kromozomu inaktivasyonu ile ilişkili DMD olarak değerlendirilen bir kız olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

İki yaş dokuz aylık kız olgu, persistan CK yüksekliği nedeniyle çocuk nörolojisi polikliniğine yönlendirildi. Hastanın öyküsünden, dış merkezde üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında yapılan rutin kan tetkiklerinde CK düzeyinin 1907 IU/L olarak saptandığı öğrenildi. Takip sürecinde tekrarlanan ölçümlerde CK düzeylerinin 973–3223 IU/L arasında persistan seyretmesi üzerine ileri değerlendirme amacıyla merkezimize sevk edildi.

Özgeçmişinden miadında, sezaryen ile 3500 gram doğduğu ve küvöz bakımı ihtiyacı olmadığı öğrenildi. Motor gelişim basamaklarının zamanında kazanıldığı belirtildi. Soy geçmişinde anne ile baba arasında akrabalık yoktu. Aile öyküsü sorgulandığında annenin teyze torununda DMD tanısının bulunduğu öğrenildi.

Nörolojik muayenede genel durumu iyi, bilişsel gelişimi yaşına uygundu. Kranial sinir muayenesi normaldi. Üst ve alt ekstremitelerde kas gücü tam ve simetrik. Kas tonusu normaldi. Derin tendon refleksleri normoaktif. Gowers bulgusu negatifti. Yürüyüş normal paternde değerlendirildi. Baldır hipertrofisi gözlenmedi.

Laboratuvar incelemelerinde serum CK düzeyi 2156 IU/L (normal: <145 IU/L) olarak yüksek saptandı. Serum amino asitleri, idrar organik asitleri, kan laktat düzeyi ve tandem kütle spektrometrisi ile yapılan metabolik tarama testleri normal sınırlardaydı. Pompe hastalığı açısından değerlendirilen alfa-glukozidaz enzim düzeyi normaldi. Annenin CK düzeyi 72 IU/L olarak normal saptandı.

Karyotip analizi 46,XX olarak saptandı. Moleküler karyotipleme (array-CGH) incelemesinde Xp21.1 bölgesinde, DMD geninin 45. ekzonunu kapsayan yaklaşık 175 kb'lik heterozigot delesyon tespit edildi. Bu bulgu, MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) analizi ile doğrulandı. Segregasyon analizinde annenin aynı delesyon için heterozigot taşıyıcı olduğu belirlendi. Konjenital musküler distrofi gen panelinde kliniği açıklayabilecek patojenik veya olası patojenik bir varyant saptanmadı.

Hastanın ve annenin ekokardiyografik değerlendirmeleri normal sınırlarda bulundu. Klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve genetik veriler bir arada değer-



lendirildiğinde, hastadaki persistan CK yüksekliğinin X kromozomu inaktivasyonunun çarpıklığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastaya düzenli nörolojik ve kardiyolojik izlem planlandı; kas güçsüzlüğü gelişimi açısından yakın takip önerildi.

TARTIŞMA

DMD, klasik olarak erkek çocuklarda görülen ilerleyici bir nöromusküler hastalık olmasına rağmen, kız çocuklarında da klinik belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Literatürde bildirilen semptomatik kız DMD olgularının büyük çoğunluğunda X kromozomu inaktivasyonunun çarpıklığı temel mekanizma olarak gösterilmiştir (3,4). Olgumuzda 46,XX karyotip ve heterozigot DMD gen delesyonu birlikte bulunmakta olup persistan CK yüksekliğinin X kromozomu inaktivasyonu ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir.

DMD taşıyıcısı kadınlarda serum CK yüksekliği en sık karşılaşılan laboratuvar bulgusudur ve taşıyıcıların yaklaşık %50–70’inde görülebilir (6,7). Ancak CK yüksekliği tek başına spesifik bir belirteç olmayıp kas hastalıkları, metabolik miyopatiler, endokrin bozukluklar ve enfeksiyonlar gibi birçok durumda yükselir (9). Olgumuzda CK yüksekliğinin ilk olarak üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında saptanmış olması, başlangıçta enfeksiyona sekonder geçici bir yükselme olarak değerlendirilebilir; ancak izlemde persistans göstermesi ileri genetik incelemenin yapılmasını gerekli kılmıştır.

DMD genindeki ekzon 45 delesyonu, en sık görülen delesyon bölgesi olan ekzon 44–55 arasındaki “hot spot” bölgesinde yer almaktadır (1,10). Ekzon 45 delesyonu, okuma çerçevesini bozarak (out-of-frame) distrofin proteininin üretilmemesine yol açar ve bu durum ağır DMD fenotipi ile ilişkilidir (2). Olgumuzda heterozigot delesyonun MLPA ile doğrulanması ve segregasyon analizinde annenin taşıyıcı olarak saptanması, bulgunun tanısallık gücünü artırmıştır.

X kromozomu inaktivasyonunun çarpıklığı, farklı dokularda farklı oranlarda gerçekleşebilir. Kas dokusunda mutant X kromozomunun preferansiyel olarak aktif kalması durumunda kas belirtileri ortaya çıkarken, kalp dokusundaki inaktivasyon paterni farklı olabilir (5,11). Bu nedenle DMD taşıyıcısı kadınlarda ve kız çocuklarında kardiyomiyopati riski mevcuttur ve düzenli ekokardiyografik izlem önerilmektedir (7,12). Olgumuzda ve annesinde ekokardiyografik değerlendirme normal saptanmış olup uzun dönem kardiyolojik izlem planlanmıştır.

Kız çocuklarında persistan CK yüksekliğinin ayırıcı tanısında DMD taşıyıcılığı ve X kromozomu inaktivasyonu yanı sıra limb-girdle musküler distrofi, Pompe hastalığı, inflamatuvar miyopatiler ve metabolik miyopatiler de düşünülmelidir (8,9). Olgumuzda metabolik tarama testlerinin ve alfa-glukozidaz enzim düzeyinin normal olması, Pompe hastalığı ve metabolik miyopatileri dışlamıştır. Konjenital musküler distrofi gen panelinde de varyant saptanmamıştır.

Bu olgu, aile öyküsünün detaylı sorgulanmasının tanı sürecindeki kritik önemini de vurgulamaktadır. Annenin teyze torununda DMD tanısının bulunması, X’e bağlı kalıtım şüphesini güçlendirmiş ve genetik incelemenin yönlendirilmesinde belirleyici olmuştur.

SONUÇ

Kız çocuklarında DMD nadir görülmekle birlikte, persistan ve açıklanamayan CK yüksekliği varlığında X kromozomu inaktivasyonu ile ilişkili DMD mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Asemptomatik taşıyıcılarda dahi CK yüksekliği tek bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Bu olgu, aile öyküsünün dikkatli sorgulanmasının, moleküler karyotipleme ve MLPA gibi ileri genetik analizlerin tanısallık açısından kritik önem taşıdığını ve taşıyıcı kız çocuklarında düzenli nörolojik ve kardiyolojik izlemin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell*. 1987;50(3):509-517.
2. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*. 2003;2(12):731-740.
3. Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, et al. Female dystrophinopathy: review of current literature. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(7):572-581.
4. Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(8):499-504.
5. Viggiano E, Picillo E, Cirillo A, Politano L. Comparison of X-chromosome inactivation in Duchenne muscle/myocardium-manifesting carriers, non-manifesting carriers and related daughters. *Clin Genet*. 2013;84(3):265-270.
6. Moser H, Emery AE. The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet*. 1974;5(4):271-284.
7. Politano L, Nigro V, Nigro G, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA*. 1996;275(17):1335-1338.
8. Kyriakides T, Angelini C, Hilton-Jones D, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):767-773.
9. Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperCKemia). *Muscle Nerve*. 2013;47(6):805-815.
10. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, et al. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):135-144.
11. Azofoifa J, Voit T, Hübner C, Cremer M. X-chromosome methylation in manifesting and healthy carriers of dystrophinopathies: concordance of activation ratios among first degree female relatives and skewed inactivation as cause of the affected phenotypes. *Hum Genet*. 1995;96(2):167-176.
12. Holloway SM, Wilcox DE, Wilcox A, et al. Life expectancy and death from cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland. *Heart*. 2008;94(5):633-636.



PS - 004 CNKSR2 ilişkili Epilepsi: Erkek ve Kız Olgularda Genotip–Fenotip Spektrumunun Karşılaştırılması

Adnan Deniz¹, Eyyüp Üçtepe², Fatma Müjgan Sönmez^{3,4}

¹Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Kocaeli

²Acıbadem Labgen Genetik Hastalıklar Merkezi, İstanbul

³Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri ve Pediatrik Nöroloji, Ankara

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi kurucusu ve emekli öğretim üyesi, Trabzon

Abstrakt

Amaç: CNKSR2 geni, X'e bağlı kalıtım gösteren ve epilepsi, gelişimsel geriliği ile epileptik ensefalopati spektrumunda yer alan klinik tablolarla ilişkilidir. Bu çalışmada, CNKSR2 ilişkili epilepsi tanısı alan biri kız biri erkek iki olgunun klinik, elektroensefalografik ve genetik özelliklerini sunarak genotip–fenotip ilişkisinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Her iki olgunun klinik öyküleri, nörolojik muayene bulguları, EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Genetik inceleme kapsamında moleküler karyotiplleme ve tüm ekzom dizileme analizleri yapıldı. Saptanan varyantlar için aile bireylerinde segregasyon analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: Birinci olgu, gelişimsel gerilik ve epilepsi ile izlenen 17 yaşında kız hasta olup CNKSR2 geninde heterozigot splice-site varyantı (c.64+1G>A) saptandı; anne ve baba analizlerinin normal olması nedeniyle X kromozom inaktivasyonuna bağlı de-novo fenotip olarak değerlendirildi. İkinci olgu, otizm tanılı 8 yaş 7 aylık erkek hasta olup 18 aylıktan başlayan ateşsiz, uykuda jeneralize nöbetler ile başvurdu. EEG'de sol frontosantral bölgede aktif epileptiform anormali ve izlemde ESES paterni saptandı. Nöbetleri çoklu anti-nöbet tedavilere dirençli seyretti. Tüm ekzom dizileme analizinde CNKSR2 geninde c.2185C>T (p.Arg729*) hemizigot patojenik varyant saptandı ve segregasyon analizinde varyantın de-novo olduğu gösterildi. Her iki olguda beyin MRG ve moleküler karyotiplleme normaldi.

Sonuç: Bu iki olgu, CNKSR2 ilişkili epilepsinin hem erkeklerde ağır epileptik ensefalopati tablosu hem de kızlarda X kromozom inaktivasyonuna bağlı klinik fenotip ile ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Dirençli epilepsi ve gelişimsel geriliği olan hastalarda, cinsiyetten bağımsız olarak CNKSR2 geninin değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: CNKSR2, epileptik ensefalopati, ESES, X kromozom inaktivasyonu, genotip–fenotip

Giriş

Connector enhancer of kinase suppressor of Ras-2 (CNKSR2) geni, X kromozomunun kısa kolunda (Xp22.12) yer almakta olup nöronal dendrit gelişimi ve sinaptogenezde kritik rol oynayan bir iskele (scaffold) ve adaptör proteini kodlar (1,2). CNKSR2 proteini, eksitatuvar sinapsların postsinaptik yoğunluk bölgesinde (PSD) lokalize olup Vilse/ARHGAP39, PSD-95 ve Rac/Cdc42 sinyal yolağı bileşenleri ile etkileşime girerek dendritik diken morfogenez ve sinaptik organizasyonda görev yapar (3). CNKSR2 fonksiyon kaybı, fare hipokampal nöronlarında dendritik dallanmada azalma ve nörit uzunluğunda kısalma ile sonuçlanmakta, bu da hastalığın nörogelişimsel fenotipinin moleküler temelini oluşturmaktadır (2,3,4).

CNKSR2 genindeki patojenik varyantlar, Houge tipi X'e bağlı sendromik entelektüel gelişim bozukluğuna (MRXSHG, MIM 301008) neden olur. Klinik tablo; entelektüel yetersizlik, gelişimsel gerilik, epilepsi, dil/konuşma bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu (OSB) gibi davranışsal sorunları içerir (1,5). Epilepsi fenotipi özellikle karakteristiktir; non-REM uyku sırasında ortaya çıkan elektriksel status epileptikus (ESES) veya sürekli diken-dalga aktivitesi (CSWS) olarak tanımlanan elektroensefalografik patern yüksek oranda görülmektedir (6,7). Nöbetler çocukluk döneminde genellikle tedaviye dirençli seyreder, ancak bazı olgularda ergenlik döneminde spontan iyileşme bildirilmiştir (5).

X'e bağlı kalıtım nedeniyle CNKSR2 ilişkili bozukluk ağırlıklı olarak hemizigot erkekleri etkiler. Heterozigot kız taşıyıcılar genellikle X kromozom inaktivasyonu (XCI) sayesinde asemptomatiktir. Ancak son yıllarda, özellikle de novo varyant taşıyan ve olumsuz yönde çarpık (skewed) XCI gösteren kızlarda hafif nöbetlerden ağır DEE-SWAS'a kadar uzanan klinik tablolar bildirilmektedir (8,9,10). Bugüne kadar literatürde yaklaşık 55 etkilmiş erkek ve 10'dan az asemptomatik kız hasta raporlanmıştır.

Bu çalışmada, CNKSR2 geninde de novo varyant saptanan biri kız biri erkek iki olgunun klinik, elektroensefalografik ve genetik özelliklerini sunarak cinsiyetler arası fenotipik farklılıkları vurgulamayı ve literatür eşliğinde genotip–fenotip ilişkisini tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1 (Kız)

On yedi yaşında kız hasta, epilepsi ve gelişimsel gerilik nedeniyle değerlendirildi. Akriba evliliği olan bir aileden (birinci derece kuzen evliliği), miadında spontan vajinal yolla 2200 gr ağırlığında doğmuş. Yenidoğan döneminde mekonyum bulaşması öyküsü mevcuttu. Motor ve dil gelişimi belirgin olarak gecikmiş olup bağımsız yürüme ve iki kelimelik cümle kurma 3 yaşında gerçekleşmişti. Yedi yaşına kadar yaşına uygun olan konuşmasında bu yaştan sonra duraklama, çekingenlik ve sosyal iletişimde azalma gelişmiş. Birinci sınıf sonrası özel eğitim programına 2–3 yıl devam etti.

Aile öyküsünde babanın kardiyak ritim bozukluğu nedeniyle ilaç kullandığı, bir halasının doğuştan motor ve konuşma engelli olduğu ve diğer halasının kızında epilepsi öyküsü bulunduğu öğrenildi.

İlk nöbetini 5 yaşında uykuda jeneralize tonik-klonik (JTK) tarzda geçirmiş. EEG'de bilateral frontosantral ve frontotemporal epileptiform anormallikler saptanarak karbamazepin tedavisi başlandı. İki yıllık nöbetsiz dönemin ardından kısa süreli bir JTK nöbeti daha gözlemlendi. Karbamazepin monoterapisi ile uzun



süre klinik nöbetsizlik sağlanmasına rağmen EEG anormalliklerinin persistan olması üzerine levetirasetam eklendi ve genetik değerlendirme için sevk edildi.

Fizik muayenede vücut ağırlığı 56,7 kg (>97. persentil), boy 165 cm (>97. persentil), baş çevresi 53,5 cm idi. Mental retarde görünümdeydi. El ve ayak parmakları uzundu. Her iki gözde belirgin horizontal nistagmus ve ellerde distal laksite mevcuttu. Komutları uyguluyor ancak konuşmak istemiyordu.

Laboratuvar incelemelerinde kolesterol (324 mg/dL) ve LDL (239 mg/dL) yüksekliği dışında biyokimyasal parametreler normaldi. Uyanıklık ve uyku EEG'sinde sağ hemisfer frontotemporal bölgeden köken alan epileptiform aktivite saptandı; önceki EEG'lere göre aktivite sıklığında artış dikkat çekti. Beyin MRG ve BT normal, batin ultrasonda minimal kolestaz, mikroyarray CGH incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Tüm ekzom dizileme (WES) analizinde CNKSR2 geninde heterozigot splice-site varyantı saptandı: NM_014927.5: c.64+1G>A (IVS1+1G>A). Anne ve baba genetik incelemeleri normal bulunarak varyantın de novo olduğu gösterildi. Klinik tablo, X kromozom inaktivasyonuna bağlı mutant alelin ekspresyonu ile ilişkilendirildi.

Olgu 2 (Erkek)

Sekiz yaş 7 aylık erkek hasta, tedaviye dirençli epilepsi ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) nedeniyle izlenmekteydi. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. 41. gestasyon haftasında normal spontan vajinal doğumla 3000 g olarak doğmuş, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi olmamıştı. Motor gelişim aşamalarında baş kontrolü 2-3 aylıktan, desteksiz oturma 6 aylıktan ve bağımsız yürüme 18 aylıktan (kısa süreli fizik tedavi desteği sonrası) gerçekleşmişti. OSB tanısı 18 aylıktan konuldu.

İlk nöbetini 18 aylıktan ateşsiz olarak uykuda geçirdi; üst ve alt ekstremitelerde tonik kasılma ve gözlerin yukarı deviasyonu şeklindeydi. Başlangıç beyin MRG normaldi. EEG'de sol frontosantral bölgeden kaynaklanan sık fokal epileptiform anormali saptandı. Levetirasetam başlandı, ancak nöbetler 2-3 günde bir devam edince sırasıyla valproik asit, karbamazepin, lamotrijin, klonazepam ve klobazam dahil çoklu anti-nöbet ilaç (ASİ) denenmiş olup hiçbirinde yeterli nöbet kontrolü sağlanamadı.

Beş yaşında çekilen uyku EEG'sinde ESES paterni saptandı. Her iki hemisferde arka bölgelerde (parieto-temporo-okspital), sol hemisferde biraz daha sık olmak üzere, yüksek amplitüdüli diken-yavaş dalga deşarjları izlendi. Spike-wave indeksi (SWI) %80-85 olarak hesaplandı. ESES tablosunun gelişmesi üzerine lamotrijin kesilerek sulthiam başlandı. Hasta halen valproik asit, sulthiam ve klobazam tedavisi almakta olup nöbet kontrolü sağlanamamıştır. Desteksiz yürüyebilmekte ancak sık düşmeleri olmaktadır ve afaziktir.

WES analizinde CNKSR2 geninde hemizigot patojenik nonsense varyant saptandı: NM_014927.5: c.2185C>T (p.Arg729*). Segregasyon analizinde varyantın her iki ebeveynde de bulunmadığı gösterilerek de novo olduğu doğrulandı. Bu varyant daha önce literatürde Sun ve ark. (2018) tarafından tek bir erkek hastada bildirilmiş olup (11), olgumuz bu varyantın rekürren bir patojenik varyant olduğunu doğrulayan ikinci bağımsız vakadır. Her iki olguda da beyin MRG ve moleküler karyotipleme normal olarak değerlendirildi.

Tartışma

Bu çalışmada, CNKSR2 geninde de novo patojenik varyant saptanan bir kız ve bir erkek hastayı sunarak X'e bağlı epilepsi spektrumundaki cinsiyete bağlı fenotipik farklılıkları ortaya koyduk. Erkek hastamız (Olgu 2) ESES paterni, tedaviye dirençli nöbetler ve OSB ile ağır bir epileptik ensefalopati tablosu sergilerken, kız hastamız (Olgu 1) gelişimsel gerilik ve ikili anti-nöbet ilaç tedavisiyle görece kontrol altına alınabilen epilepsi ile daha hafif bir seyir göstermektedir. Bu tablo, X'e bağlı hastalıklarda hemizigot erkeklerin heterozigot kızlara göre daha ağır etkilendiği bilinen kalıtım örüntüsü ile uyumludur.

Erkek hastamızdaki tedaviye dirençli epilepsi tablosu, literatürdeki CNKSR2 olgularının genel seyriyle örtüşmektedir. Çoklu anti-nöbet ilaç denemelerine rağmen nöbet kontrolü sağlanamaması, CNKSR2 ilişkili epilepsinin erken çocukluk dönemindeki önemli bir özelliğidir (5,7). Ancak literatürde daha büyük yaşta hastalardan elde edilen veriler, nöbetlerin ergenlik öncesi dönemde azalabileceğini düşündürmekte olup (5), bu durum hastamızın gelecekteki seyri açısından ihtiyatlı bir iyimserlik sağlamaktadır.

Olgu 2'de 5 yaşında saptanan ESES paterni (SWI %80-85), bilateral arka bölge ağırlıklı bir dağılım göstermektedir. Literatürde CNKSR2 ilişkili ESES'de frontal bölge baskınlığı tipik olarak tanımlanmış olsa da (6), posterior ağırlıklı veya mikst paternler de bildirilmiştir (6,10). Olgumuz, CNKSR2 ilişkili ESES'in EEG dağılımının başlangıçta düşünülenden daha heterojen olabileceğini desteklemektedir.

Kız hastamızda saptanan c.64+1G>A varyantı, intron 1'in kanonik splice donör bölgesinde yer almakta olup normal mRNA eklenmesini bozması beklenmektedir. ACMG/AMP kriterlerine göre PVS1 kriteri karşılayan bu varyant patojenik olarak sınıflandırılmıştır (12). Bu varyant, literatürde veya popülasyon veri tabanlarında daha önce bildirilmemiş yeni (novel) bir varyanttır. Dikkat çekici olarak, önceki çalışmalarda semptomatik kızlardaki varyantların genellikle proteinin C-terminal bölgesinde yer aldığı bildirilmiştir (8,9). Olgumuz, N-terminal bir splice-site varyantının da kızlarda klinik fenotipe yol açabileceğini göstermekte olup XCI paternlerinin varyant pozisyonundan daha belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Olgu 1'deki akraba evliliği, ek bir değerlendirme gerektirmektedir. CNKSR2 varyantı de novo olarak doğrulanmış olsa da, ebeveynlerdeki akrabalık diğer lokuslarındaki otozomal resesif varyantlar aracılığıyla genel gelişimsel fenotipe katkıda bulunmuş olabilir. Halada motor ve konuşma engeli ve kuzende epilepsi öyküsü, ailede nörogelişimsel hastalıklara genetik yatkınlık olabileceğine işaret etmektedir.

Erkek hastamızdaki p.Arg729* varyantı, Sun ve ark. (2018) tarafından ilk kez raporlanmış olup (11), olgumuz bu varyantın rekürren bir de novo varyant olduğunu gösteren ikinci bağımsız vakaydı. Her iki hastada da erken başlangıçlı nöbetler, ESES/CSWS ile uyumlu EEG anormallikleri, dil bozukluğu ve tedaviye dirençli epilepsi gözlenmesi, fenotipik uyumu desteklemektedir. Bu varyantın CpG dinukleotid bölgesinde yer alması, C>T transisyonları için bilinen bir mutasyonel sıcak nokta olup rekürrensi açıklayabilir.

Literatürde bugüne kadar yaklaşık 10 semptomatik kız hasta bildirilmiştir. Damiano ve ark. (2017) p.Arg712* varyantını taşıyan annede izole febril nöbetler, kızında ise pubertede düzelen nöbetler ve hafif öğrenme güçlüğü bildirmiştir (9). Polla ve ark. (2019) de novo p.Trp768* varyantlı bir kızda nöbetler ve hafif entelektüel yetersizlik ile birlikte hafif çarpık XCI (20:80) saptamıştır (8). Katata ve ark. (2025) ise aynı p.Arg712* varyantını taşıyan ancak belirgin çarpık XCI



(85:15) gösteren bir kızda çok daha ağır klinik tablo (dirençli DEE-SWAS, ciddi gelişimsel gerileme) bildirmiştir (10). Bu bulgular, kızlardaki fenotipik ağırlığın varyant lokalizasyonundan çok XCI çarpıklık derecesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tedavi açısından, CNKSR2 ilişkili epilepsi için hedeflenmiş bir tedavi henüz mevcut değildir. Katata ve ark. (2025) kız hastalarında etosuksimid ve sulthiam kombinasyonu ile iyileşme bildirmiştir (10). Erkek hastamızın mevcut tedavi rejiminde de sulthiam yer almakta olup, sulthiamın CNKSR2 ilişkili ESES'de olası yararı daha geniş serilerde araştırılmayı hak etmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Kız hastamızda XCI analizi yapılamamış olup, bu analiz klinik tablonun altında yatan mekanizmaya doğrudan kanıt sağlayabilirdi. Ayrıca c.64+1G>A varyantının fonksiyonel çalışması yapılamamıştır; ancak kanonik splice bölgesindeki konumu patojenisiteyi güçlü şekilde desteklemektedir.

Sonuç

Bu çalışmada, CNKSR2 geninde de novo patojenik varyant taşıyan bir kız (c.64+1G>A, yeni splice-site varyantı) ve bir erkek (c.2185C>T, p.Arg729*, rekürren nonsense varyant) hastayı sunduk. Olgularımız, CNKSR2 ilişkili epilepsinin erkeklerde ağır epileptik ensefalopati, kızlarda ise X kromozom inaktivasyonuna bağlı değişken klinik fenotip ile ortaya çıkabileceğini bir kez daha doğrulamıştır. Tedaviye dirençli epilepsi ve gelişimsel geriliği olan hastalarda, cinsiyetten bağımsız olarak CNKSR2 geninin değerlendirilmesi önemlidir. Tüm ekzom dizileme, açıklanamamış olgularda tercih edilmeli ve semptomatik kızlarda XCI analizi yapılarak fenotipik ekspresyonun mekanizması aydınlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Houge G, Rasmussen IH, Bhatt S. Loss-of-function CNKSR2 mutation is a likely cause of non-syndromic X-linked intellectual disability. *Mol Syndromol*. 2012;3(1):32–37.
2. Vaags AK, Bowdin S, Smith ML, et al. Absent CNKSR2 causes seizures and intellectual, attention, and language deficits. *Ann Neurol*. 2014;76(5):758–764.
3. Lim J, et al. The CNK2 scaffold interacts with Vilse and modulates Rac cycling during spine morphogenesis in hippocampal neurons. *Curr Biol*. 2014;24(7):786–792.
4. Yao M, et al. Cnksr2 loss in mice leads to increased neural activity and behavioral phenotypes of epilepsy-aphasia syndrome. *J Neurosci*. 2021;41(46):9633–9649.
5. Higa LA, Wardley J, Wardley C, et al. CNKSR2-related neurodevelopmental and epilepsy disorder: a cohort of 13 new families and literature review indicating a predominance of loss of function pathogenic variants. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):186.
6. Bonardi CM, Mignot C, Ville D, et al. Expanding the clinical and EEG spectrum of CNKSR2-related encephalopathy with status epilepticus during slow sleep (ESES). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(5):1030–1039.
7. Whitney R, Go C, Abushama A, Jain P. CNKSR2-related developmental and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep: a report of two additional cases and review of the literature. *Neurol India*. 2024;72(1):129–137.
8. Polla DL, Saunders HR, de Vries BBA, et al. A de novo variant in the X-linked gene CNKSR2 is associated with seizures and mild intellectual disability in a female patient. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(10):e00861.
9. Damiano JA, Burgess R, Kivity S, et al. Frequency of CNKSR2 mutation in the X-linked epilepsy-aphasia spectrum. *Epilepsia*. 2017;58(3):e40–e43.
10. Katata Y, Okubo Y, Nakamura H, et al. Identification of CNKSR2 pathogenic variant and detection of strong XCI in a female patient with severe DEE-SWAS and phenotype expansion in male patients. *Clin Genet*. 2025;108(6):755–758.
11. Sun Y, Liu YD, Xu ZF, Kong QX, Wang YL. CNKSR2 mutation causes the X-linked epilepsy-aphasia syndrome: a case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2018;6(12):570–576.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424.



PS - 006 ALS2 Geni İlişkili İnfantil Asendan Spastik Paralizi:

Birleşik Heterozigot Varyantlı Bir Olgu

Adnan Deniz¹, Funda Kökalf², İsmihan Merve Tekin³

¹Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Kocaeli

²Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Birimi, Kocaeli

³Özel Genoks Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Ankara

ABSTRAKT

Amaç: ALS2 geni, motor nöron fonksiyonunda kritik rol oynayan alsin proteinini kodlar. Bu gendeki patojenik varyantlar otozomal resesif kalıtılan süt çocukluğu başlangıçlı asendan spastik paralizi (infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis, IAHP) ile ilişkilidir. Bu çalışmada, erken çocukluk döneminde spastisite ile başvuran ve ALS2 geninde birleşik heterozigot varyant saptanan bir olgunun klinik, radyolojik ve genetik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: On sekiz aylık kız hastanın klinik bulguları, nörolojik muayene sonuçları, beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektrofizyolojik incelemeler ve laboratuvar değerlendirmeleri retrospektif olarak incelendi. Herediter spastik parapleji gen paneli sonrası tüm ekzom dizileme analizi yapıldı ve saptanan varyantlar segregasyon analizi ile doğrulandı.

Bulgular: Hasta desteksiz yürüyememe, parmak ucunda destekli yürüme ve alt ekstremitelerde sertlik yakınmaları ile başvurdu. Nörolojik muayenede alt ekstremitelerde spastisite, artmış derin tendon refleksleri, klonus ve bilateral Babinski bulgusu saptandı. Bilişsel gelişimi yaşına uygundu. Beyin MRG'de bilateral frontal ve temporal subkortikal beyaz cevherde hafif sinyal artışı izlendi; spinal MRG normaldi. EMG ve sinir ileti çalışmaları alt motor nöron tutulumunu göstermedi. Tüm ekzom dizilemede ALS2 geninde c.4573dup (p.Val1525Glyfs*17) patojenik ve c.1737+1G>A olası patojenik birleşik heterozigot varyantlar saptandı.

Sonuç: Erken başlangıçlı, alt ekstremitelerden üst segmentlere ilerleyen spastisite ve alt motor nöron bulgularının olmaması ALS2 ilişkili IAHP fenotipini düşündürmelidir.

Anahtar Kelimeler: ALS2, infantil asendan spastik paralizi, alsin, birleşik heterozigot, spastisite

GİRİŞ

ALS2 geni (OMIM *606352), kromozom 2q33.1 lokusunda yer alır ve motor nöron fonksiyonunda önemli bir rol oynayan alsin proteinini kodlar. Alsin, guanin nükleotid değişim faktörü (GEF) olarak işlev görür ve küçük GTPaz'ların (Rab5 ve Rac1) aktivasyonunda rol oynar (1,2). Bu protein, endozomal trafik, nörotrofin sinyal iletimi ve motor nöron sağkalımı için gereklidir (3).

ALS2 genindeki biallelik patojenik varyantlar üç farklı klinik fenotiple ilişkilendirilmiştir: juvenil amyotrofik lateral skleroz (ALS2), juvenil primer lateral skleroz (JPLS) ve süt çocukluğu başlangıçlı asendan herediter spastik paralizi (IAHP) (4,5). Bu üç fenotip alleliktir ve ortak bir moleküler mekanizmayı paylaşır; ancak başlangıç yaşı, klinik seyir ve alt motor nöron tutulumunun varlığı açısından farklılık gösterirler (6).

IAHP, genellikle yaşamın ilk iki yılında alt ekstremitelerde spastisite ile başlar ve zamanla üst ekstremitelere, bulber kaslara ve yüz kaslarına doğru asendan bir yayılım gösterir (5,7). Klinik olarak üst motor nöron bulguları baskındır ve alt motor nöron tutulumu genellikle gözlenmez; bu özellik hastalığı diğer ALS2 ilişkili fenotiplerden ayıran temel klinik bulgudur (4,8). Bilişsel gelişim genellikle korunur (7).

Bu çalışmada, erken çocukluk döneminde alt ekstremitelerde spastisite ile başvuran ve tüm ekzom dizileme ile ALS2 geninde birleşik heterozigot varyant saptanan bir olgunun klinik, radyolojik ve genetik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

On sekiz aylık kız hasta, desteksiz yürüyememe, destekli yürürken parmak ucuna basma ve alt ekstremitelerde sertlik yakınmaları ile çocuk nörolojisi polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinden miadında, normal doğum ile dünyaya geldiği ve perinatal dönemde herhangi bir komplikasyon yaşanmadığı öğrenildi. Baş tutma, oturma ve emekleme gibi erken motor basamakların zamanında kazanıldığı, ancak bağımsız yürümenin gerçekleşmediği belirtildi. Soy geçmişinde akraba evliliği ve benzer hastalık öyküsü yoktu.

Nörolojik muayenede bilişsel gelişim yaşına uygun bulundu. Kranial sinir muayenesi normaldi. Üst ekstremitelerde kas tonusu ve gücü normal sınırlardaydı. Alt ekstremitelerde belirgin spastisite, artmış derin tendon refleksleri, bilateral klonus ve bilateral Babinski pozitifliği saptandı. Hasta destekli yürütme sırasında bilateral makasımı yürüyüş ve parmak ucunda basma eğilimi sergiledi.

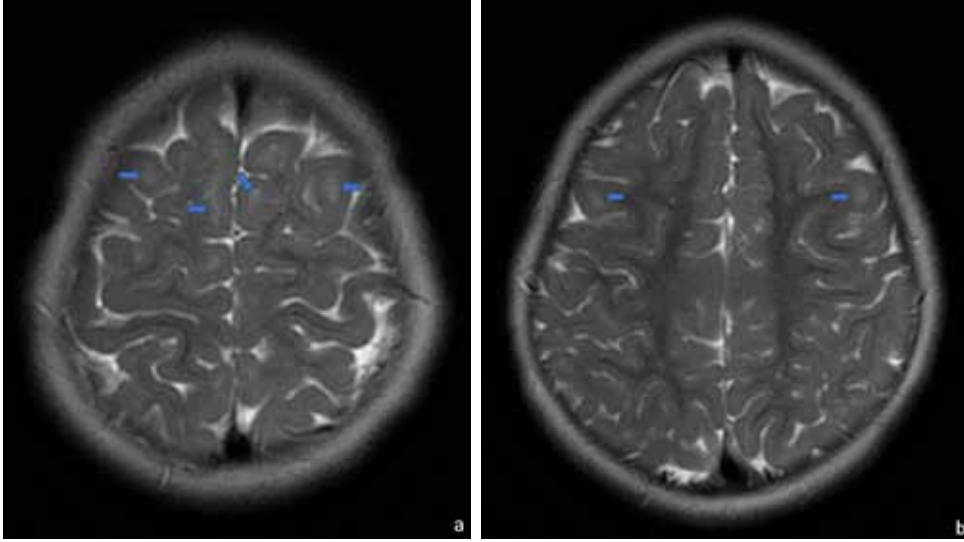
Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, serum biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri ve metabolik tarama testleri (serum amino asitleri, idrar organik asitleri, kan laktat ve amonyak düzeyleri) normal sınırlarda saptandı.

Beyin MRG'de bilateral frontal ve temporal subkortikal beyaz cevherde hafif T2 sinyal artışı izlendi; bu bulgu gecikmiş beyaz cevher matürasyonu ile uyumlu değerlendirildi (Şekil 1). Spinal MRG incelemesinde patolojik bulgu saptanmadı. EMG ve sinir ileti çalışmalarında alt motor nöron tutulumu ile uyumlu bulgu gözlenmedi.

Genetik inceleme sürecinde öncelikle herediter spastik parapleji gen paneli uygulandı ve sonuç negatif geldi. Ardından yapılan tüm ekzom dizileme analizinde ALS2 geninde iki ayrı varyant saptandı: c.4573dup (p.Val1525Glyfs*17) patojenik varyant ve c.1737+1G>A olası patojenik varyant. Bu iki varyant birleşik heterozigot konfigürasyonda bulunuyordu. Segregasyon analizinde babanın c.4573dup varyantı için, annenin ise c.1737+1G>A varyantı için heterozigot taşıyıcı olduğu gösterildi ve varyantların trans konfigürasyonda olduğu doğrulandı.



Klinik bulgular, görüntüleme özellikleri ve genetik sonuçlar bir arada değerlendirilerek hastaya ALS2 geni ilişkili IAHP tanısı konuldu. Hasta fizyoterapi programına yönlendirildi ve düzenli nörolojik izleme planlandı.



Şekil 1. On sekiz aylık hastaya ait aksiyel T2 ağırlıklı beyin MRG görüntüleri. (A) Bilateral frontal subkortikal beyaz cevherde hafif T2 hiperintens sinyal artışı (oklar). (B) Bilateral temporal subkortikal beyaz cevherde benzer T2 hiperintensite (oklar); gecikmiş beyaz cevher matürasyonu ile uyumlu.

TARTIŞMA

IAHP, ALS2 genindeki biallelik fonksiyon kaybı varyantlarının neden olduğu nadir bir üst motor nöron hastalığıdır. Literatürde bugüne kadar sınırlı sayıda olgu bildirilmiş olup hastalığın fenotipik spektrumu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (4,5). Olgumuz, birleşik heterozigot varyantlarla ilişkili tipik IAHP fenotipini sergilemektedir.

c.4573dup (p.Val1525Glyfs*17) varyantı, çerçeve kayması ve erken stop kodon oluşumu ile alsin proteininin C-terminal bölgesinin kaybına yol açmaktadır. Bu bölge, VPS9 (vacuolar protein sorting 9) domainini içerir ve Rab5 GTPaz aktivasyonu için kritik önem taşır (1,3). c.1737+1G>A varyantı ise kanonik splice donor bölgesini etkileyen bir splice-site varyantı olup mRNA işlenmesini bozarak fonksiyonel protein üretimini engellemesi beklenmektedir (9). Her iki varyantın da fonksiyon kaybı mekanizması ile hastalığa yol açtığı düşünülmektedir.

Olgumuzda başlangıç yaşı, klinik bulgular ve seyir IAHP ile uyumludur. Alt ekstremitelerde belirgin spastisite, artmış derin tendon refleksleri ve bilateral Babinski pozitifliği gibi üst motor nöron bulguları mevcutken, EMG ve sinir ileti çalışmalarında alt motor nöron tutulumunun olmaması, IAHP'yi juvenil ALS2'den ayıran en önemli klinik özelliğidir (4,6). Bilişsel gelişimin korunmuş olması da literatürle uyumludur (7,8).

Beyin MRG'de saptanan bilateral frontal ve temporal subkortikal beyaz cevherdeki hafif T2 sinyal artışı, daha önce bildirilen IAHP olgularındaki beyaz cevher matürasyon gecikmesi bulguları ile uyumludur (5,10). Spinal MRG'nin normal olması da hastalığın erken evresindeki beklenen bulgudur; ancak hastalık ilerledikçe spinal kord atrofi gelişebilir (7).

Ayrııcı tanıda herediter spastik parapleji, serebral palsy, dopa-yanıtlı distoni, metabolik hastalıklar (metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı) ve diğer motor nöron hastalıkları düşünülmelidir (8). Olgumuzda herediter spastik parapleji gen panelinin negatif gelmesinin ardından tüm ekzom dizileme ile tanıya ulaşılması, nadir genetik hastalıklarda geniş kapsamlı genomik analizlerin önemini vurgulamaktadır.

IAHP'de hastalık modifiye edici tedavi seçeneği henüz bulunmamakta olup yönetim büyük ölçüde semptomatik ve destekleyici bakıma dayanmaktadır. Düzenli fizik tedavi ve rehabilitasyon, spastisite yönetimi ve multidisipliner izlem hastalığın yönetiminde temel yaklaşımları oluşturmaktadır (5,7).

SONUÇ

Erken çocukluk döneminde başlayan, alt ekstremitelerden üst segmentlere doğru asendan ilerleyen spastisite ve alt motor nöron bulgularının yokluğu, ALS2 ilişkili IAHP'yi düşündürmelidir. Bu olgu, herediter spastik parapleji gen panelinin negatif geldiği durumlarda tüm ekzom dizileme gibi ileri genomik analizlerin tanısız açıdan kritik önem taşıdığını ve birleşik heterozigot varyantların klinik fenotiple korelasyonunun değerlendirilmesinde segregasyon analizinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hadano S, Hand CK, Osuga H, et al. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. Nat Genet. 2001;29(2):166-173.
2. Yang Y, Hentati A, Deng HX, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. Nat Genet. 2001;29(2):160-165.
3. Topp JD, Gray NW, Gerard RD, Bhatt DK, et al. Alsine is a Rab5 and Rac1 guanine nucleotide exchange factor. J Biol Chem. 2004;279(24):24612-24623.



4. Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, et al. Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *Am J Hum Genet.* 2002;71(3):518-527.
5. Lesca G, Eymard-Pierre E, Santorelli FM, et al. Infantile ascending hereditary spastic paralysis (IAHSP): clinical features in 11 families. *Neurology.* 2003;60(4):674-682.
6. Panzeri C, De Palma C, Martinuzzi A, et al. The first ALS2 missense mutation associated with JPLS reveals new aspects of alsin biological function. *Brain.* 2006;129(Pt 7):1710-1719.
7. Helal M, Mazaheri N, Shalbafan B, et al. Clinical presentation and natural history of infantile-onset ascending spastic paralysis from three families with an ALS2 founder variant. *Neurol Sci.* 2018;39(11):1917-1925.
8. Mintchev N, Bhatt A, Bhatt DK, et al. A novel ALS2 splice-site mutation in a Cypriot juvenile-onset primary lateral sclerosis family. *Neurology.* 2009;72(1):28-32.
9. Verschuuren-Bemelmans CC, Winter P, Sival DA, et al. Novel homozygous ALS2 nonsense mutation (p.Gln715X) in sibs with infantile-onset ascending spastic paralysis: the first cases from northwestern Europe. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(11):1407-1411.
10. Eymard-Pierre E, Yamanaka K, Haeussler M, et al. Novel missense mutation in ALS2 gene results in infantile ascending hereditary spastic paralysis. *Ann Neurol.* 2006;59(6):976-980.



PS - 007 Yürüme güçlüğü ile başvuran Olgu

Sunumu: Hipokalemik Periyodik Paralizi ve Ayırıcı Tanı Süreci

Tamer ÇELİK, Ahmet BEYTEKİN

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Adana

Giriş

Hipokalemik Periyodik Paralizi (HPP)

Hipokalemik Periyodik Paralizi (HPP); iskelet kası membran uyarılabilirliğinin epizodik kaybı ve buna eşlik eden flask paralizi atakları ile karakterize, nadir görülen bir iskelet kası iyon kanaloopatidir. Pediatrik nöroloji pratiğinde akut flask paralizinin önemli bir ayırıcı tanısını oluşturan bu tablo, genellikle serum potasyum düzeyinin <3.5 mEq/L olduğu ataklarla seyrederek.

HPP, primer olarak voltaj kapılı kanalları kodlayan genlerdeki “missense” mutasyonlar sonucu gelişen bir otozomal dominant geçişli hastalıktır. Olguların yaklaşık %55-70’inden L-tipi kalsiyum kanalının alfa1 alt ünitesini kodlayan CACNA1S geni, %10-20’sinden ise voltaj kapılı sodyum kanalını kodlayan SCN4A geni sorumludur.

Hastalığın temel fizyopatolojisi, klasik membran biyofiziği ile çelişen “paradoksal depolarizasyon” fenomenine dayanır. Normal kas liflerinde hipokalemi hiperpolarizasyona yol açarken, HPP’li hastalarda kanal proteinindeki mutasyon (gating pore/omega akımı), istirahat membran potansiyelinin dengesini bozar; Mutasyonlar, iyon kanalının ana poru dışında “omega akımı” adı verilen anormal bir katyon sızıntısına yol açar. Ekstraselüler potasyum düştüğünde, bu sızıntı akımı membran potansiyelini yaklaşık -60 mV seviyelerinde stabilize eder. Membranın bu kronik depolarize hali, aksiyon potansiyeli oluşumu için gerekli olan voltaj kapılı sodyum kanallarının inaktivasyon kapılarını kapalı tutarak kas lifini uyarılamaz hale getirir.

Post-prandiyal dönemde salınan insülin veya aşırı egzersiz sonrası dinlenme, Na-K ATPase pompasını stimüle ederek potasyumun intraselüler kompartmana kaymasına (internal shift) neden olur. Bu durum, genetik olarak yatkın bireylerde kritik eşiği tetikleyerek elektromekanik dekuplajı ve klinik paraliziyi başlatır.

OLGU SUNUMU

14 yaşında erkek hasta prolaktinoma + hipofiz adenomu tanıları ile çocuk endokrinoloji tarafından takipli olup kabergolin ve testosteron replasman tedavisi almakta. Bir hafta önce başlayan yürüme bozukluğu olan hasta çocuk yoğun bakıma dış merkezden tedaviye rağmen düzelmeyen hipokalemi ve hipernatremi tanıları ile sevkli kabul edilmiş. Çocuk yoğun bakım ünitesinden guillain barre sendromu? ötanısı ile konsulte edilen hastanın yapılan ilk muayenesinde genel durumu iyi bilinci açık oryante koopere, kranial sinir muayeneleri doğal, üst ekstremiteler bilateral kas gücü 5/5, alt ekstremiteler bilateral 3/5 idi, derin tendon refleksler dört ekstremitede pozitif ve karın cildi refleksi alınıyordu. Bakılan ilk tetkiklerinde na:183 K: 2.5 tsh: 0.020 st4:0.70 prolaktin:0.73 kortizol< 0.4 idi. hastanın çekilen kontrastlı beyin, spinal ve hipofiz MRG görüntülemelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Çekilen ilk EMG; motor nöron veya aksonlarının yaygın nörojenik tutulumu (motor liflerin etkilendiği periferik nöropati?) ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Hastanın mevcut hipokalemisinin bu durumu tetiklemiş olabileceği düşünüldü. Bu nedenle potasyum replasmanı yapıldı bir gün sonra çalışılan tetkiklerde üre:36 kreatinin:0.91 na: 171 K: 3.29 alt:76 ast:82 ldh:427 olarak ölçüldü, yapılan fizik muayenesinde alt ekstremiteler kas gücünün 3/5 iken 5/5’e yükseldiği ve çekilen kontrol EMG bir önceki gün yapılan EMG ile kıyaslandığında BKAP amplitüdlерinin daha yüksek olduğu saptanmış olup ayırıcı tanıda kanaloopatiler? düşünüldü. 5 gün sonra çekilen kontrol EMG de motor BKAP’larda düzelme görüldü. Kanaloopatiler açısından çalışılan tüm ekzom dizileme tetkikinde herhangi bir varyant saptanmadı. Hasta yürüme bozukluğuna yönelik verilen potasyum replasmanı tedavisi sonucunda şifa ile taburcu edildi

TARTIŞMA

Hipokalemik Periyodik Paralizi (HPP), klinik olarak Guillain-Barré Sendromu (GBS) ve transvers miyelit gibi akut flask paralizi nedenlerini taklit edebilen, ancak patofizyolojisi ve tedavisi tamamen farklı olan bir kanaloopatidir. Bu olgu, özellikle atipik laboratuvar bulguları ve endokrinolojik komorbiditelerin tanı sürecindeki karmaşıklığını vurgulaması açısından öğreticidir.

HPP’de temel defekt, voltaj kapılı kanalların (CACNA1S veya SCN4A) “voltage sensor” segmentindeki mutasyonlar sonucu oluşan “gating pore” (omega akımı) sızıntısıdır. Bu fenomen, ekstraselüler potasyum düştüğünde kas lifinin paradoksal olarak depolarize olmasına ve sodyum kanallarının inaktivasyon kapılarının kapalı kalmasına neden olur. Olgumuzda saptanan başlangıçtaki motor BKAP amplitüd düşüklüğü ve potasyum replasmanı sonrası hızlı düzelme, nörojenik bir tutulumdan ziyade, bu fonksiyonel «uyarılamazlık» durumunun elektrofizyolojik yansımasıdır.

Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizinde varyant saptanmaması, HPP tanısını dışlamaz. Literatürde “genetik olarak negatif” ancak klinik ve elektrofizyolojik olarak kesin HPP tanısı alan olgular mevcuttur. Zhao ve ark. (2024), 37 primer PP hastasını hem gen paneli hem de tüm ekzom dizileme (WES) ile test etmiştir. Panel tanı oranı %54.5 (6/11), WES tanı oranı %61.5 (16/26) olarak bulunmuştur. Panel ile çözümlenemeyen hastalar WES ile yeniden analiz edilmiş, ancak ek mutasyon saptanamamıştır. Tüm tanımlanan mutasyonlar SCN4A veya CACNA1S’teydi. %40.5 hasta WES sonrasında bile genetik olarak tanımlanamamıştır. Bu durum, mevcut ticari panellerin kapsamadığı intronik mutasyonlara, mozaicisme veya henüz tanımlanmamış yeni genetik lokuslara (örneğin KCNJ18 dışındaki potasyum kanalları) bağlı olabilir.

Bu vaka, akut yürüme güçlüğü ile başvuran pediatrik hastalarda, özellikle endokrinopati öyküsü varsa, GBS gibi inflamatuvar süreçlerden önce iyon kanaloopatilerinin dışlanması gerektiğini hatırlatmaktadır. Potasyum replasmanı sonrası EMG bulgularının 24 saat gibi kısa bir sürede dramatik düzelme göstermesi, kanalopati tanısı için patognomonik bir ipucu olarak kabul edilmelidir.



PS - 008 Duchenne Musküler Distrofili Çocukların Ebeveynlerinin Çocukluk Çağı Aşılarına Yönelik Bilgi ve Tutumları: Kesitsel Bir Anket Çalışması

Ahmet Keçebaş¹, Cansu Miçoğulları¹, Gökhan Çay¹, Neslihan Özcan¹, Serdar Pekuz¹, Adnan Barutçu², Gülen Gül Mert¹, M. Özlem Hergüner¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Özet

Giriş

Duchenne musküler distrofi (DMD), ilerleyici kas dejenerasyonu ile seyreden, özellikle solunum kaslarının tutulumu nedeniyle enfeksiyonlara duyarlılığı artıran genetik bir hastalıktır. Bu nedenle DMD'li çocuklarda enfeksiyonlardan korunmada aşılama önemli bir yer tutmaktadır. Bununla birlikte, kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinde aşıların güvenliği, gerekliliği ve hastalık seyrine etkisi konusunda çeşitli endişeler ve bilgi eksiklikleri bulunabilmektedir.

Amaç

Bu çalışmada DMD tanılı çocukların ebeveynlerinin çocukluk çağı aşılarına yönelik bilgi düzeyleri, tutumları ve aşılama uygulamalarına ilişkin yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

Çukurova Üniversitesi Çocuk Nörolojisi polikliniğinde takip edilen DMD tanılı hastaların ebeveynleri ile yüz yüze veya telefon aracılığıyla gerçekleştirilen kesitsel anket çalışmasına 40 aileye ait 43 hasta dahil edildi. Anket formu; hastaların yaş, tanı yaşı ve takip süresi gibi klinik özelliklerinin yanı sıra ebeveynlerin çocukluk çağı aşılarına ilişkin bilgi kaynakları, tutumları ve uygulamalarını içermektedir. Veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile analiz edildi.

Sonuçlar

Hastaların ortalama yaşı 129 ay (34–227), ortalama tanı yaşı 35 ay (4–110) ve ortalama takip süresi 94 ay (16–213) olarak saptandı. Ailelerin %72,5'i çocukluk çağı aşılarını gerekli olarak değerlendirirken, %27,5'i aşıların gereksiz olduğunu ifade etti. Buna karşın, tüm aileler çocuklarının ulusal aşı takvimine eksiksiz ve gecikmesiz olarak uyduğunu bildirdi. Ailelerin aşıya yönelik bilgi kaynakları incelendiğinde, yanıtların çoğunluğunu birinci basamak sağlık hizmetleri oluşturmakla birlikte, yaklaşık %30'unun internet, televizyon ve sosyal çevre gibi alternatif kaynaklardan bilgi edindiği görüldü. Takvim dışı aşı uygulamaları düşük oranda (%15) saptandı. Takvim dışı aşı yaptırmama nedenleri incelendiğinde en sık gerekçelerin aşının önerilmemesi veya daha önce duyulmamış olması olduğu görüldü. Yan etki korkusu ve hastalığı kötüleştirme endişesi ise daha az sıklıkta bildirildi.

Ayrıca, ailelerin hasta çocukları dışında sahip oldukları sağlıklı çocuklarda da aşılama oranlarının yüksek olduğu ve ulusal aşı takvimine uyumun sürdürüldüğü gözlemlendi.

Tartışma

Bu çalışmada DMD'li çocukların ebeveynlerinin önemli bir kısmı aşıların gerekliliği konusunda tereddüt bildirmesine rağmen, pratikte ulusal aşı takvimine uyumun yüksek olduğu gösterildi. Bu durum, aşıya yönelik olumsuz tutumların davranışa her zaman yansımadığını düşündürmektedir. Aşıya yönelik çekincelerin büyük ölçüde bilgi eksikliği ve farklı bilgi kaynaklarından edinilen etkilenmeler ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle, özellikle kronik hastalığı olan çocukların takibini yapan sağlık profesyonellerinin daha aktif, açık ve güvenilir bilgilendirme yapması; aşı güveninin artırılması ve aşılama uygulamalarının güçlendirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Duchenne musküler distrofi, çocukluk çağı aşıları, aşı tutumu

Giriş

Duchenne musküler distrofi (DMD), X'e bağlı kalıtım gösteren, çoğunlukla erkek çocukları etkileyen ve ilerleyici kas dejenerasyonu ile seyreden genetik bir hastalıktır. Klinik bulgular genellikle 3–4 yaşlarında ortaya çıkmakta ve ilerleyici kas güçsüzlüğü ile fonksiyon kaybına yol açmaktadır(1). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kardiyak ve solunum kaslarının tutulumu belirginleşmekte; özellikle solunum kaslarının etkilenmesi enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bu nedenle DMD'li çocuklar solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı bir hasta grubudur.

DMD tedavisinde glukokortikoidler temel yaklaşımı oluşturmakta; motor ve pulmoner fonksiyonların korunması ve hastalık progresyonunun yavaşlatılması üzerinde etkili olmaktadır(2). Bu nedenle hastalar genellikle uzun süreli steroid tedavisi almaktadır.

Kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinde aşı tereddüdü yaygın olarak bildirilmiş olup, en sık nedenler yan etki korkusu ve aşı güvenliği endişeleridir(3–5). Ayrıca kronik nörolojik hastalıklarda aşıların hastalığı kötüleştirebileceğine dair yanlış inanışlar ve bilgi eksikliği önemli belirleyiciler arasındadır(6). DMD'li çocukların ailelerinde hastalığın doğası ve tedavi süreçleri, aşıların güvenliği ve gerekliliğine yönelik algıları etkileyebilmektedir(7).

Buna karşın bazı aileler aşıların koruyucu etkisinin farkında olarak ulusal aşı takvimine uyumu sürdürmektedir(8). DMD'de solunum kas tutulumu nedeniyle solunum yolu enfeksiyonlarının daha ağır seyretilmesi, özellikle influenza ve pnömokok aşılarını daha önemli hale getirmektedir.

Bu çalışmanın amacı, DMD'li çocukların ailelerinin çocukluk çağı aşılarına yönelik bilgi düzeylerini ve tutumlarını değerlendirmek; aşıların gerekliliği ve güvenliği konusundaki algıları ile bilgi eksikliklerini ortaya koymaktır.

Yöntem

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde izlenen DMD tanılı hastaların ebeveynleri ile yüz yüze veya telefonla görüşülerek, aynı araş-



tırmacı tarafından uygulanan anket yöntemi ile gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmadır. Anket; hasta ve sağlıklı çocukların yaş, tanı yaşı ve aşılama durumuna ilişkin bilgiler ile ebeveynlerin çocukluk çağı aşılarına yönelik görüş ve tutumlarını içermektedir.

Çalışma tanımlayıcı nitelikte planlanmış olup sürekli değişkenler medyan (minimum–maksimum), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

Toplam 116 hastanın kayıtları incelenmiş; ulaşılamayan, takipten çıkan veya katılmayı reddeden hastalar çıkarıldıktan sonra son bir yıl içinde düzenli takip edilen 40 aileye ait 43 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 40 aileye ait 43 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 129 ay (34–227), ortalama tanı yaşı 35 ay (4–110) ve ortalama takip süresi 94 ay (16–213) olarak belirlenmiştir.

Hastaların 40'ı (%93) düzenli steroid tedavisi almakta olup, ortalama steroid kullanım süresi 70 ay (10–193) olarak hesaplanmıştır. Kullanılan steroid prednizolon olup günlük dozlar 0,10–0,40 mg/kg/gün aralığındadır.

Ailelerin %72,5'i aşıların gerekli olduğunu, %27,5'i ise gereksiz olduğunu düşünmektedir. Buna rağmen tüm aileler çocuklarının aşılarını eksiksiz ve zamanında yaptırdıklarını ifade etmiştir.

Annelerin ortalama yaşı 40,4 yıl olup büyük çoğunluğu çalışmamaktadır. Eğitim düzeyleri çoğunlukla ilkököl ve ortaokul düzeyindedir. Babaların ortalama yaşı 44,1 yıl olup eğitim düzeyleri ağırlıklı olarak ilkökoldür. Aşıların gereksiz olduğunu düşünen ailelerde ebeveynlerin hiçbirinin üniversite mezunu olmadığı görülmüştür.

Çocukların sağlık takibi çoğunlukla anne veya anne-baba birlikte tarafından yürütülmektedir. Aşılar hakkında bilgi kaynakları incelendiğinde en sık aile hekimi (%42,3) olmak üzere birinci basamak sağlık hizmetleri öne çıkmıştır. Bununla birlikte internet, televizyon ve sosyal çevre gibi kaynaklardan bilgi edinme oranı yaklaşık %30 olarak saptanmıştır.

Tanı öncesinde tüm çocukların aşılarının eksiksiz olduğu ve aşıların aile hekimliği birimlerinde yapıldığı belirlenmiştir. Tanı sonrasında yalnızca bir hastada (13,5 yaş) aşı takviminde aksama görülmüş; bu durum yan etki korkusu ve hastalığın kötüleşeceği endişesi ile ilişkilendirilmiştir.

Takvim dışı aşı uygulamaları sınırlı olup yalnızca 6 aile tarafından tercih edilmiştir. Hasta çocuklara en sık influenza ve rotavirüs aşıları uygulanmıştır. Takvim dışı aşı yaptırmama nedenleri arasında en sık “önerilmemesi/duyulmaması” yer almış, bunu “gerekli görülmemesi”, “maddi yetersizlik” ve “yan etki korkusu” izlemiştir. Hasta ve sağlıklı çocuklara yönelik tutumların benzer olduğu gözlenmiştir. Ebeveynlerin çocukluk çağı aşılarına ilişkin tutum ve uygulamaları Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Ebeveynlerin çocukluk çağı aşılarına ilişkin tutum ve uygulamaları	
Değişken	Değer
Birincil bakım veren, 40 (%)	
Anne	18 (45%)
Baba	3 (7.5%)
Her ikisi	18 (45%)
Diğer	1 (2.5%)
Anne eğitim düzeyi, 40 (%)	
Anne – okuma bilmiyor	6 (15%)
Anne – ilkököl	19 (47.5%)
Anne – ortaokul	10 (25%)
Anne – lise	5 (12.5%)
Anne – üniversite	0 (0%)
Baba eğitim düzeyi, n:40 (%)	
Baba – okuma bilmiyor	0 (0%)
Baba – ilkököl	26 (65%)
Baba – ortaokul	8 (20%)
Baba – lise	6 (15%)
Baba – üniversite	0 (0%)
Aşıların gerekliliği algısı, 40 (%)	
Gerekli	29 (72.5%)
Gereksiz	11 (27.5%)



Takvim dışı aşı yaptırma durumu, 40 (%)	
Evet	6 (15.0%)
Hayır	34(85.0%)
Aşı ile ilgili bilgi kaynağı, 52 (%)*	
Aile hekimi	22 (42.3%)
Çocuk doktoru	7 (13.5%)
Ebe/Hemşire	7 (13.5%)
Televizyon	4 (7.7%)
İnternet	9 (17.3%)
Sosyal çevre	3 (5.8%)

Tartışma

Bu çalışmada kronik hastalığı olan ve uzun süreli steroid tedavisi alan çocukların ailelerinde ulusal aşı takvimine uyumun yüksek olduğu ve tanı sonrasında da bu uyumun sürdüğü gösterilmiştir. Ailelerin sağlıklı çocuklarında da aşılardan eksiksiz olması, aşı tereddüdünün bilgi eksikliği ve yönlendirme yetersizliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşın ailelerin %27,5'inin aşılardan gereksiz görmesi dikkat çekicidir. Bu durum, sağlık çalışanlarının bilgilendirme ve izlem süreçlerinde daha aktif rol alması gerektiğini göstermektedir.

Ailelerin yaklaşık üçte birinin bilgi kaynağı olarak internet, televizyon ve sosyal çevreyi kullanması, bu kaynakların etkisini ortaya koymaktadır. Bu nedenle bilgi kirliliğinin önlenmesi önem taşımaktadır.

Çalışmada yalnızca bir hastada aşı takviminin aksaması, kronik hastalık ve steroid tedavisinin genel olarak aşı reddine yol açmadığını göstermektedir. Hastaların büyük çoğunluğunun uzun süreli prednizolon tedavisi almasına rağmen aşılama oranlarının yüksek olması, immünsüpresyon endişesinin pratikte belirleyici bir engel olmadığını düşündürmektedir(9,10).

Takvim dışı aşı uygulamalarının düşük olması dikkat çekicidir. Oysa bu hasta grubu için influenza gibi aşılardan önerilmektedir(11). Ailelerin en sık bildirdiği nedenin aşının önerilmemesi olması, sağlık profesyonellerinin yönlendirici rolünü göstermektedir.

Aile hekimlerinin en önemli bilgi kaynağı olması, birinci basamak sağlık hizmetlerinin merkezi rolünü vurgulamaktadır. Buna karşın hastaların takibini yapan uzmanların aşılama konusunda daha aktif rol alması gerekmektedir.

Annelerin büyük çoğunluğunun çalışmıyor olması ve ebeveyn eğitim düzeyinin görece düşük olması, aşı kararlarında sağlık profesyonellerinin sorumluluğunu artırmaktadır.

Çalışmanın güçlü yönleri; uzun takip süresi, gerçek yaşam verileri ve hem hasta hem sağlıklı kardeşlerin birlikte değerlendirilmesidir. Sınırlılıkları ise tek merkezli olması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve verilerin öz bildirimlere dayanmasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, kronik hastalığı olan ve uzun süreli steroid tedavisi alan çocuklarda aşı reddi düşüktür(12–14). Aşılamaya yönelik temel engelin bilgi eksikliği ve yetersiz yönlendirme olduğu görülmektedir.

Bu nedenle sağlık profesyonellerinin doğru, açık ve güvenilir bilgilendirme yapması önemlidir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin yanı sıra hastaların takibini yapan uzmanların da aşılama konusunda daha aktif rol alması gerekmektedir. Ayrıca bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş aşılama yaklaşımları benimsenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2014 Jun 1;24(6):482–91. doi:10.1016/j.nmd.2014.03.008 PubMed PMID: 24780148.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018 Apr 1;17(4):347–61. doi:10.1016/S1474-4422(18)30025-5 PubMed PMID: 29395990.
3. Napolitano F, Miraglia Del Giudice G, Angelillo S, Fattore I, Licata F, Pelullo CP, et al. Hesitancy towards Childhood Vaccinations among Parents of Children with Underlying Chronic Medical Conditions in Italy. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug 4;10(8). doi:10.3390/vaccines10081254 PubMed PMID: 36016141.
4. Kömürlüoğlu A, Çelik N, Çiçek AU, Yalçın SS. Vaccine hesitancy among parents of children with chronic diseases of different pathophysiology: a cross-sectional study in Sivas, Türkiye. *BMC Public Health*. 2025 May 7;25(1):1683. doi:10.1186/s12889-025-22797-y PubMed PMID: 40335953.
5. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Aug;9(8):1763–73. doi:10.4161/hv.24657 PubMed PMID: 23584253.



6. MacDonald NE, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015 Aug 14;33(34):4161–4. doi:10.1016/j.vaccine.2015.04.036 PubMed PMID: 25896383.
7. Reingold ELB, Bennis M, Meyer MN. Immunizations in Children With Chronic Diseases: A State of the Science Review With Implications for Practice Change. *J Pediatr Health Care*. 2022;36(4):368–75. doi:10.1016/j.pedhc.2021.11.001 PubMed PMID: 35120778.
8. Diallo D, Santal C, Lagrée M, Martinot A, Dubos F. Vaccination coverage of children with chronic diseases is inadequate especially for specifically recommended vaccines. *Acta Paediatr*. 2020 Dec;109(12):2677–84. doi:10.1111/apa.15275 PubMed PMID: 32239549.
9. Napolitano F, Miraglia Del Giudice G, Angelillo S, Fattore I, Licata F, Pelullo CP, et al. Hesitancy towards Childhood Vaccinations among Parents of Children with Underlying Chronic Medical Conditions in Italy. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug 4;10(8). doi:10.3390/vaccines10081254 PubMed PMID: 36016141.
10. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. Vaccine Attitudes and COVID-19 Vaccine Intention Among Parents of Children With Kidney Disease or Primary Hypertension. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023 Jan 1;81(1):25–35.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2021.01.002 PubMed PMID: 33752804.
11. Golli T, Kastrin A, Pokorn M, Renner-Primec Z. Immunosuppression and immunization: Vaccination in pediatric patients with neuromuscular diseases treated with steroids or immune-modulating drugs. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2021 Nov 1;35(6):158–64. doi:10.1016/j.ejpn.2021.10.009 PubMed PMID: 34752936.
12. Bitsori M, Michailou M, Galanakis E. Vaccination in Children with Chronic Kidney Disease: Current Status and Perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2025 Dec 20;14(1). doi:10.3390/vaccines14010008 PubMed PMID: 41600924.
13. Blanchard-Rohner G. Vaccination in Children With Autoimmune Disorders and Treated With Various Immunosuppressive Regimens: A Comprehensive Review and Practical Guide. *Front Immunol*. 2021;12:711637. doi:10.3389/fimmu.2021.711637 PubMed PMID: 34408752.
14. Cagol L, Seitel T, Ehrenberg S, Frivolt K, Krahel A, Linka E, et al. Vaccination rate and immunity of children and adolescents with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis in Germany. *Vaccine*. 2020 Feb 11;38(7):1810–7. doi:10.1016/j.vaccine.2019.12.024 PubMed PMID: 31879123.



PS - 010 FIRES'ta Süper Refrakter Status'tan İyileşmeye: Erken Tanı ve İmmünoterapinin Klinik Etkisi

GİRİŞ

Febril enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES), çoğunlukla daha önce sağlıklı çocuklarda febril prodromu takiben gelişen, kısa sürede süper refrakter status epileptikus tablosuna ilerleyen nadir ve ağır bir epileptik ensefalopatidir. Etiyolojide sitokin aracılı otoinflamatuar süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Standart antiepileptik ve sedatif tedavilere sıklıkla direnç görülmesi nedeniyle erken immün hedefli tedaviler giderek önem kazanmaktadır. İnterlökin-1 yolak inhibitörü **anakinra**, FIRES tedavisinde umut vadeden ajanlar arasında yer almaktadır.

Amaç:

FIRES tanılı bir çocuk hastada erken dönemde başlanan anakinra tedavisinin klinik seyir ve prognoz üzerindeki etkisini sunmak.

OLGU

Daha önce bilinen hastalığı olmayan, okul başarısı iyi ve profesyonel jimnastikle uğraşan, özgeçmiş ve souygeçmişinde özellik olmayan 9 yaşında kız hasta, başvurudan yaklaşık bir hafta önce geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası dirençli nöbet . Kısa sürede status epileptikus tablosuna ilerleyen hasta dış merkezde yoğun bakımda izlenmiştir.

Dış merkezde beyin MR görüntülemesi normal bulunmuş; BOS incelemelerinde limbik ensefalit, menenjit paneli, BK ve hücre incelemeleri negatif saptanmıştır. Enfeksiyon olasılığına yönelik seftriakson ve asiklovir başlanmış, ayrıca 5 gün 2 g/kg IVIG ve 3 gün 30 mg/kg pulse steroid uygulanmıştır. Tedaviye rağmen nöbet aktivitesi devam etmiş ve hasta ileri merkezimize sevk edilmiştir.

Merkezimize kabulünde hasta entübe, bilinci kapalı ve EEG'de yaygın epileptiform aktivite ile izlenmekteydi. Kontrol MR'da hipokampal ve kortikal bölgelerde postiktal/inflamatuar süreç ile uyumlu sinyal artışları saptandı. Enfeksiyöz, otoimmün, metabolik ve genetik incelemelerde etiyolojiye yönelik özgül neden belirlenemedi. Klinik tablo febril prodrom, dirençli nöbetler ve dışlanan enfeksiyon varlığı ile **FIRES** olarak değerlendirildi.

TEDAVİ

Status epileptikus yönetiminde benzodiazepin, ketamin ve gerektiğinde tiyopental infüzyonu uygulandı. Önceden uygulanmış IVIG ve steroid tedavilerine rağmen nöbet yükünün devam etmesi üzerine plazmaferez yapıldı. FIRES'ta otoinflamatuar mekanizmaların rolü göz önünde bulundurularak **tanı düşünülür düşünülmez erken dönemde anakinra tedavisi başlandı**. Eş zamanlı olarak levitirasetam, karbamazepin, topiramat, clobazam, mitokondriyal destek tedavileri ve ketojenik diyet uygulandı.

KLİNİK SEYİR

Anakinra tedavisinin başlanmasını izleyen günlerde EEG'de epileptiform deşarjlarda belirgin azalma, sedasyon gereksiniminde düşüş ve klinik stabilizasyonda hızlanma gözlemlendi. Hasta ekstübe edildi. Rehabilitasyon süreci ile motor ve bilişsel fonksiyonlarda kademeli düzelme sağlandı. Kontrol MR görüntülemelerinde önceki sinyal değişikliklerinin gerilediği izlendi. İzlemede yalnızca kısa süreli izole nöbetler görüldü ve medikal düzenleme ile kontrol altına alındı. Taburculuk öncesi hasta bilinci açık, kooperatif, nöbetsiz ve günlük yaşam aktivitelerinde büyük ölçüde bağımsızdı. Taburculuk sonrası takibinde 45. Günde anakinra kesildi, yatışında başlanan antiepileptik tedavileri kademeli kesildi, ketojenik diyet devam edildi.

TARTIŞMA

FIRES'ta nöbetlerin sürekliliğinde sitokin aracılı inflammatuar döngünün önemli rol oynadığı bilinmektedir. Standart immün tedaviler (IVIG ve steroid) bazı olgularda yetersiz kalabilmektedir. İnterlökin-1 yolak inhibitörü anakinra, inflammatuar sürecin erken dönemde baskılanmasına olanak sağlar. Sunulan olguda, **anakinranın erken dönemde başlanması**, nöbet yükünün hızla azalması, yoğun bakım sürecinin kısalması ve nörolojik toparlanmanın hızlanması ile ilişkilidir. Bu durum, erken hedefe yönelik immün modülasyonun FIRES yönetiminde kritik rol oynayabileceğini desteklemektedir.

SONUÇ

FIRES tanılı çocuk hastalarda enfeksiyon dışlandıktan sonra **immün terapinin erken başlanması**, özellikle IL-1 yolak inhibitörü **anakinranın erken dönemde uygulanması**, klinik stabilizasyonu hızlandırmakta ve nörolojik prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Bu olgu, FIRES yönetiminde erken hedefe yönelik immün modülasyonun prognoz açısından belirleyici olabileceğini göstermektedir.

ANA MESAJ

FIRES'ta erken anakinra başlanması, inflammatuar süreci baskılayarak nöbet yükünü azaltır, yoğun bakım süresini kısaltır ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırır.



PS - 011 POLR3K Mutasyonuna Bağlı Hipomiyelinizan Lökodistrofi: Olgu Sunumu

Amaç: Hipomiyelinizan lökodistrofiler, santral sinir sisteminde miyelin oluşumunun primer olarak etkilendiği, nadir görülen ve klinik ile genetik açıdan heterojen özellikler gösteren nörogelişimsel hastalıklardır. POLR3K gen mutasyonlarına bağlı hipomiyelinizan lökodistrofi olguları literatürde sınırlı sayıda bildirilmiştir. Bu posterde, POLR3K mutasyonu saptanan bir pediatrik olgunun klinik ve nörogörüntüleme bulgularının sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Motor gelişim geriliği nedeniyle izlenen bir pediatrik olgunun klinik bulguları, nörolojik muayene sonuçları, elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Dört yaşındaki kız hastanın ilk başvurusu yedi aylıkken motor gelişim geriliği ön tanısıyla yapılmıştır. Öyküsünde baş kontrolünde gecikme ve motor gelişim basamaklarında belirgin gerilik mevcuttu. Prenatal ve perinatal döneme ait patolojik bir özellik saptanmazken, aile öyküsünde akraba evliliği olduğu öğrenilmiştir. Nörolojik muayenede aksiyal hipotoni ile birlikte alt ekstremitelerde belirgin spastisite saptandı. Derin tendon refleksleri artmış olup bilateral ekstansör plantar yanıt izlendi. İzlemde, hastanın dört yaşında olmasına rağmen bağımsız yürüme becerisini kazanamadığı gözlemlendi. Gelişimsel değerlendirmede motor ve konuşma alanlarında gelişim geriliği belirlendi. Klinik izlem sırasında epileptik nöbetler gözlenmiş olup, nöbetler uygun antiepileptik tedavi ile kontrol altına alınmıştır. İzlem sürecinde ilaç dirençli epilepsi saptanmamıştır. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde supratentoryal ve infratentoryal beyaz cevherde yaygın hipomiyelinizasyon ile uyumlu sinyal değişiklikleri saptanmıştır. Bulgular hipomiyelinizan lökodistrofi ile uyumlu nörogörüntüleme paternleri olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: POLR3K mutasyonlarına bağlı hipomiyelinizan lökodistrofiler klinik açıdan heterojen seyir gösterebilmektedir. Sunulan olguda motor gelişim geriliği ve spastisiteye eşlik eden, antiepileptik tedavi ile kontrol altında seyreden epileptik nöbetlerin varlığı hastalığın fenotipik çeşitliliğini desteklemektedir. Erken dönemde nörogörüntüleme bulgularının değerlendirilmesi tanısal süreçte belirleyici öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: : epilepsi , hipomiyelinizan lökodistrofi , POLR3K



PS - 012 HECTD4 Genine Ait Nadir Homozigot Patojenik Varyant Saptanan Bir Olgu

Amaç: HECTD4 geni, E3 ubiquitin ligaz ailesine ait olup santral sinir sistemi gelişiminde rol oynadığı düşünülen genler arasında yer almaktadır. Bu gene ait patojenik varyantlar literatürde nadir bildirilmiş olup, bildirilen olgularda global gelişimsel gerilik, hipotoni ve yapısal beyin anomalileri ön plandadır. Ancak HECTD4 genine ilişkin klinik spektrum ve gen-fenotip ilişkisi henüz net olarak tanımlanmamıştır. Bu posterde, HECTD4 geninde nadir homozigot patojenik varyant saptanan bir pediatrik olgunun klinik ve tanısal özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Motor gelişim geriliği ve hipotoni nedeniyle izlenen bir pediatrik olgunun klinik, nörogörüntüleme ve genetik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Beş aylık erkek hasta, doğumdan itibaren fark edilen motor gelişim geriliği ve belirgin hipotoni nedeniyle değerlendirildi. Anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu. Prenatal, perinatal ve postnatal öyküde klinik açıdan anlamlı bir özellik saptanmadı. Nörolojik muayenede baş kontrolünün olmadığı, göz takibinin zayıf olduğu ve aksiyal ile periferik kas tonusunun yaygın olarak azalmış olduğu belirlendi. Derin tendon refleksleri bilateral olarak hipoaktifti. Klinik bulgular santral hipotoni ile uyumlu bulundu. Sistemik muayenede ek patolojik bulgu veya belirgin dismorfik özellik izlenmedi. Kraniyal MRG'de korpus kallozum agenezisi saptandı. EEG incelemesinde epileptiform aktivite izlenmedi. Etiyolojiye yönelik yapılan genetik incelemede HECTD4 geninde homozigot patojenik varyant belirlendi. Saptanan varyant, ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırıldı ve otozomal resesif kalıtım modeli ile uyumlu bulundu.

Sonuç: HECTD4 genine ait patojenik varyantlar literatürde sınırlı olguda bildirilmiş olup, gen-fenotip ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Sunulan olguda saptanan global gelişimsel gerilik, hipotoni ve korpus kallozum agenezisi bulguları, HECTD4 geninin nörogelişimsel süreçlerdeki rolünü desteklemektedir. Bu olgu, nadir genetik varyantların yapısal beyin anomalileri ile ilişkisini vurgulaması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: HECTD4 , hipotoni , korpus kallozum agenezisi



PS - 013 TANC2 Mutasyonuna Bağlı Nöropsikiyatrik Spektrum Bozuklukları: Ailevi Bir Olgu Serisi

Ali Ulu¹, Rabia Seyyide Erdil Yılmaz¹, Anıl Gök², Gökçe Cırdı², Ayfer Sakarya Güneş², Leman Tekin Orgun², Serdar Ceylaner³, Bülent Kara²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kocaeli

³INTERGEN Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Ankara

Giriş: TANC2, gelişmekte olan beyinde yaygın olarak, özellikle eksitator nöronlarda ve glial hücrelerde eksprese edilen bir proteindir (1). TANC2 genindeki mutasyonlar pediatrik hastalarda otizm, zihinsel yetersizlik, dil ve motor gelişimde gecikme ve epilepsi gibi nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkilendirilmiş olup; erişkin probandlarda veya taşıyıcı ebeveynlerde daha karmaşık psikiyatrik işlev bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (2). Bu sunumda, TANC2 mutasyonu saptanan 17 yaşındaki çift yumurta ikizi iki erkek kardeş ve babalarının klinik özellikleri sunulmaktadır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada, olguların geçmiş dönem klinik takip ve tedavi dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların mevcut ve geçmiş psikiyatrik tanıları, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-V) tanı ölçütlerine göre değerlendirilmiştir. Klinik değerlendirme sürecinde hastaların bilişsel profillerini belirlemek amacıyla Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WISC-IV) uygulanmış; etiyolojinin aydınlatılması amacıyla ise olgulara Kopya Sayısı Varyasyonu (CNV) destekli Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizi yapılmıştır.

Bulgular: Birinci ikiz: Otizm spektrum bozukluğu, Orta düzey zihinsel yetersizlik ve epilepsi tanılarıyla takip edilmektedir. On üç aylıkken konuşmaya başlayan hastanın 18 aylıkken konuşma becerilerinde regresyon izlenmiş; 3 yaşında çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvurusu sonucunda otizm tanısı alarak özel eğitime başladığı öğrenilmiştir. Altı yaşında başlayan absans (dalma) nöbetleri nedeniyle antikonvülzan tedavi başlanmıştır. Beş yıl boyunca nöbetsiz seyreden hastanın tedavisinin sonlandırılmasından iki yıl sonra jeneralize tonik-klonik nöbetleri ortaya çıkmış olup, bu nöbetler üçlü antikonvülzan tedavi kombinasyonu ile kontrol altına alınmıştır. Düzenli çocuk psikiyatrisi takipleri sürecinde farklı antipsikotik ajanların denendiği çoklu antipsikotik tedavilere rağmen, hastanın saldırganlık ile kendine ve çevresine zarar verme davranışlarının dönem dönem tekrarladığı gözlenmiştir.

İkinci ikiz: Erken çocukluk döneminde hafif düzeyde otistik belirtiler gösterdiği ifade edilmiştir. On üç aylıkken ilk kelimelerini ifade eden hastanın, 18 aylıkken ikizi ile eş zamanlı olarak konuşma becerilerinde regresyon saptanmıştır. Anaokulu döneminde akranlarıyla iletişime geçmemesi üzerine selektif mutizm ön tanısı düşünülmüştür. Başlanan fluoksetin tedavisi, iritabiliteye yol açması nedeniyle sürdürülemez. İlköğretim ve ortaöğretim yıllarında akran ilişkilerinin kısıtlı kaldığı ve kalabalık ortamlara girmekten kaçındığı belirtilmiştir. Okuma-yazma becerisini zamanında kazanmış olmasına rağmen İngilizce dışındaki akademik alanlarda belirgin zorluklar yaşamıştır. Uygulanan WISC-IV zeka testinde; sözel kavrama 54, algısal akıl yürütme 79, çalışma belleği 62, işlemleme hızı 68 ve tüm ölçek zeka bölümü 55 olarak saptanmıştır. Lise döneminde ders başarısında belirgin düşüş izlenmiş ve sınıf tekrarı yapmıştır. On beş yaşında görsel ve işitsel varsanların yanı sıra referans ve perseküsyon sanrıları başlamıştır. Bu psikotik belirtilere sosyal içe çekilme ve öz bakımda azalma eşlik etmiştir. Hastaya 1 mg/gün risperidon başlanarak doz kademeli olarak 4 mg/güne yükseltilmiştir. Antipsikotik tedavi ile pozitif semptomlarda gerileme sağlanırken negatif semptomların devam ettiği gözlenmiştir. Takip sürecinde ailenin tedavi uyumsuzluğu nedeniyle psikotik semptomları tekrarlayan hastanın tedavisi 5 mg/gün aripiprazol ile değiştirilmiş ve doz 30 mg/güne kadar çıkmıştır. İlerleyen takiplerde tedaviye 6 mg/gün paliperidon eklenmiştir. Mevcut tedavi rejimi ile pozitif semptomlarda belirgin azalma kaydedilmiştir.

Baba: Babanın psikiyatrik öyküsünde öfke kontrol sorunları bulunduğu ve bu nedenle geçmişte antidepresan ve antipsikotik tedaviler aldığı öğrenilmiştir.

Davranışsal bozukluklar, zihinsel yetersizlik ve epileptik nöbetler zemininde etiyolojiye yönelik olarak kardeşler ve ebeveyne planlanan Kopya Sayısı Varyasyonu (CNV) destekli Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizi gerçekleştirilmiştir.

Sonuçlar: Yapılan CNV destekli tüm ekzom dizileme analizinde, baba ve ikiz kardeşlerde TANC2 geninde (NM_001394998.1) c.1202C>G p.(Pro401Arg) heterozigot varyantı saptanmıştır.

Tartışma: Bu olgu serisi, literatürde nadir olarak bildirilen TANC2 gen mutasyonunun [c.1202C>G p.(Pro401Arg)] aynı aile üyelerinde genetik geçiş göstermesine rağmen ne derece geniş ve heterojen klinik fenotiplerle ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından oldukça dikkate değerdir. TANC2, özellikle eksitator nöronlarda sinaptik bağlantıların ve beyin gelişiminin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir iskele proteindir (3). Olgularımızdaki bulgular, bu gendeki mutasyonların nöronal uyarılabilirlik üzerinde yarattığı dengesizliğin, daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi otizm spektrum bozukluğu, zihinsel yetersizlik ve epilepsi gibi nörogelişimsel tabloların temelini oluşturabileceğini desteklemektedir (2).

Olgularımız özelinde incelendiğinde, mutasyonun aile içi değişken klinik yansıması çarpıcı bir şekilde izlenmektedir. Birinci ikizde otizm, zihinsel yetersizlik ve epileptik nöbetlerle karakterize, erken başlangıçlı klasik bir nörogelişimsel sendrom tablosu hakimken; ikinci ikizde erken çocukluk döneminde daha hafif seyreden gelişimsel zorluklar ve ardından lise döneminde pozitif ve negatif semptomlarla giden psikotik bir tablonun ortaya çıktığı görülmüştür. Literatürde pediatrik olgularda ağırlıklı olarak gelişimsel gecikmeler saptanırken, erişkin veya adolesan dönemde daha karmaşık psikiyatrik hastalıkların (şizofreni, bipolar bozukluk gibi) tabloya eklenebildiği bildirilmiştir (2). İkinci ikizin klinik seyri bu literatür verisiyle örtüşmektedir. Hastaların babasında ise bilişsel bir yıkım veya nöbet öyküsü olmaksızın öfke kontrol sorunlarının izlenmesi, TANC2 mutasyonlarının erişkin taşıyıcılarda nörogelişimsel kısıtlılıklardan bağımsız olarak izole psikiyatrik belirtilerle (iritabilite, duygudurum disregülasyonu) sınırlı kalabileceğini göstermektedir. Olguların çift yumurta ikizi olması, genetik arka plan farklılıklarının veya olası epigenetik/çevresel faktörlerin, aynı mutasyonun klinik şiddetini ve nöropsikiyatrik yansımalarını modüle edebileceğine işaret etmektedir.

Ayrıca, her iki ikiz kardeşte de psikofarmakolojik tedavi süreçlerinde (çoklu antipsikotik kombinasyonları ve antikonvülzan direnci) karşılaşılan zorluklar ve semptomların dalgalı seyri, genetik altıyapılı psikiyatrik sendromların primer nöropsikiyatrik hastalıklardan daha dirençli olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak bu olgu serisi; tedaviye dirençli psikiyatrik belirtiler, bilişsel gerilik ve epileptik nöbet öyküsünün bir arada bulunduğu atipik klinik tablolarda, kopya sayısı varyasyonlarını da kapsayan tüm ekzom dizileme (WES) gibi ileri genetik incelemelerin etiyolojiyi aydınlatmadaki kritik rolünü vurgulamaktadır. TANC2 varyantlarının patofizyolojik mekanizmalarının ve özgül psikiyatrik sendromlarla ilişkisinin netleştirilebilmesi için daha geniş katımlı fonksiyonel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



Kaynaklar:

- 1-Suzuki, T., Li, W., Zhang, J. P., Tian, Q. B., Sakagami, H., Usada, N., ... & Endo, S. (2005). A novel scaffold protein, TANC, possibly a rat homolog of Drosophila rolling pebbles (rols), forms a multiprotein complex with various postsynaptic density proteins. *European Journal of Neuroscience*, 21(2), 339-350.
- 2-Guo, H., Bettella, E., Marcogliese, P. C., Zhao, R., Andrews, J. C., Nowakowski, T. J., ... & Eichler, E. E. (2019). Disruptive mutations in TANC2 define a neurodevelopmental syndrome associated with psychiatric disorders. *Nature communications*, 10(1), 4679.
- 3- Kim, S. G., Lee, S., Kim, Y., Park, J., ... & Kim, E. (2021). Tanc2-mediated mTOR inhibition balances mTORC1/2 signaling in the developing mouse brain and human neurons. *Nature Communications*, 12(1), 2695.



PS - 015 LGS ve DEE'de Kannabidiol: Gerçek Yaşam Verileri

Alper Taşkın, Chakan Tsakir, Hande Aygün, Özlem Yayıcı Köken, Şenay Haspolat

Amaç: Bu çalışmada, kannabidiol (CBD; Epidiolex®) tedavisi başlanan dirençli epilepsili çocuklarda klinik ve elektrofizyolojik yanıtın retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Merkezimizde CBD tedavisi başlanan 13 çocuk hasta (6 erkek, 7 kız) retrospektif olarak incelendi. Tanı dağılımı; Lennox–Gastaut sendromu (LGS) (n=6), gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE) (n=6) ve tüberoskleroz kompleksi (n=1) idi. CBD 5 mg/kg/gün (2 doza bölünmüş) başlanıp haftalık doz artırımı ile hedef 20 mg/kg/gün doza titre edildi. Klinik ve elektrofizyolojik değerlendirmeler tedavi başlangıcını takiben 1–3. ay, 6. ay ve 12. ayda yapıldı. CBD başlangıç yaşı ortalama 7,2 yıl (2–13) idi. Tüm hastalarda CBD öncesi günlük >2 nöbet öyküsü mevcuttu.

Bulgular: LGS grubunda 3 hastada tam nöbetsizlik sağlandı; 1 hastada nöbet sıklığında %50'den fazla azalma izlendi. Bir hastada nöbet sıklığında artış gözlenirken, bir hastada yan etki nedeniyle tedavi kesildi. DEE grubunda 1 hastada nöbetsizlik; 1 hastada %50'den fazla, 1 hastada %25–50 ve 1 hastada <%25 nöbet azalması gözlemlendi; 2 hastada nöbet sıklığında değişiklik olmadı. Tüm kohortta 9 hastada (%69) olumlu klinik yanıt, 4 hastada (%31) tam yanıt (nöbetsizlik) saptandı. Dört hastada aile geri bildirimi ve klinisyen gözlemiyle kognitif açıdan olumlu etkiler bildirildi. Yan etki olarak bir hastada uyku hali, bir hastada döküntü gözlemlendi. LGS tanılı bir hastada 1. ay sonunda ishal ve karaciğer enzimlerinde 3 kattan fazla artış nedeniyle tedavi kesildi.

Sonuç: Dirençli epilepsili çocuklarda CBD tedavisi, özellikle LGS olgularında belirgin olmak üzere klinik yanıt ve bazı hastalarda kognitif iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, yan etki ve özellikle karaciğer enzim yüksekliği açısından yakın izlem gereklidir. Daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla klinik ve elektrofizyolojik yanıtın belirleyicilerinin netleştirilmesi önemlidir.



PS - 016 Çocukluk Çağında Moyamoya Hastalığı: Retrospektif Bir Olgu Serisi

Alper Taşkın¹, Hande Aygün¹, Özlem Yayıcı Köken¹, Kamil Karaali², Şenay Haspolat¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bilim Dalı

Amaç: Moyamoya hastalığı (MMH), progresif serebral arter stenozu ve buna eşlik eden kollateral damar oluşumu ile karakterize, nadir ancak ciddi nörovasküler bir hastalıktır. Bu çalışmada, üçüncü basamak bir merkezde izlenen ve radyolojik bulgularla MMH tanısı alan sekiz pediatrik vakanın değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: 8 çocuk MMH tanılı hasta klinik, radyolojik ve tedavi özelliklerinin retrospektif olarak dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların ikisi kız, altısı erkek olup ortalama prezentasyon yaşı 9,3 yıl (3–16), ortalama tanı yaşı ise 10,3 yıl olarak saptandı. Tanıya kadar geçen ortalama süre 1 yıl (0–6 yıl) idi. En sık başvuru yakınması inme olup, altı hastada izlenmiş ve bunların dördü akut inme şeklinde başvurmuştur. Nöbet dört hastada, hemoraji bir hastada görülmüş; baş ağrısı ise dört hastada izlenmiş ve tümünde inme ile eşlik etmiştir. İzlem sürecinde iki hastada tekrarlayan geçici iskemik atak (TİA) gelişmiştir. Radyolojik değerlendirmede izole anterior dolaşım tutulumu dört hastada, anterior ve posterior dolaşım birlikte tutulumu ise dört hastada saptanmıştır. Akut dönemde inme ile başvuran dört hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmış, uzun dönem izlemde tüm hastalar asetilsalisilik asit kullanmıştır. Kronik dönemde MMH'ye bağlı motor defisit üç hastada kalıcı olarak izlenmiştir. Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisi altı hastaya başlanmış olup, izlemde yalnızca bir hasta tedavi almaya devam etmektedir. Eksitus bildirilmemiştir. Cerrahi revaskülarizasyon üç hastada planlanmış, ikisine uygulanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, inme, nöbet ve baş ağrısı gibi pediatrik nörolojik başvurularda konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemenin dikkatli değerlendirilmesi, nadir görülmesine rağmen MMH'nin yönetim ve prognoz açısından farklılık göstermesi nedeniyle tanısalla süreçte akılda tutulması büyük önem taşımaktadır.



PS - 017 Yenidoğan–infantil parkinsonizm için nadir bir neden: WWOX gen mutasyonu

Leman Tekin Orgun¹, Anıl Gök¹, Özge Serçe Pehlevan², Ayfer Sakarya Güneş¹, Gizem Gider Yaman², Gökçe Cırdı¹, Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Yenidoğan–infantil dönemde parkinsonyen özelliklerle seyreden hipokinetik–rijit hareket bozuklukları son derece nadirdir ve çoğunlukla nörotransmitter sentez bozuklukları ile ilişkilendirilir. WWOX gen mutasyonları ise genellikle ağır nörogelişimsel bozukluklar ve epileptik ensefalopatilerle tanımlanmış olup, parkinsonyen fenotip ile başvuran olgular oldukça sınırlıdır. Bu olgu sunumunda, WWOX gen mutasyonuna bağlı nadir bir neonatal–infantil parkinsonizm tablosu sunulmaktadır.

Yöntem: 38 haftalık doğan erkek yenidoğan, mekonyumlu doğum öyküsü ve kısa süreli pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi sonrası 12 günlükten itibaren fark edilen anormal hareketleri ve nöbet şüphesi ile değerlendirildi.

Bulgular: Yenidoğan ünitesindeki fizik muayenesinde hipokinezi, rijidite, aksiyel hipotoni, spontan hareketlerde belirgin azalma, ılımlı dismorfik bulguları ve beslenme güçlüğü fark edildi. Klinik tablo parkinsonyen benzeri hipokinetik–rijit sendrom ile uyumluydu. Nörogörüntülemelerde hafif ventriküler genişleme, korpus kallosumda inceltme ve frontotemporal atrofi izlendi. Video-EEG’de seyrek fokal keskin dalgalar saptandı. Metabolik incelemeler ve nörotransmitter bozukluklarına yönelik tetkikler normal olarak değerlendirildi. Etiyolojiye yönelik yapılan tüm ekzom dizilemede WWOX geninde homozigot patojenik varyant (c.716T > G; p.Leu239Arg) saptandı. Anne ve babası da heterozigot taşıyıcılardı. Nöbetleri devam eden ve 3. ayında dirençli epileptik spazmaları olan olgunun antiepileptik tedavi ile nöbetleri büyük oranda kontrol altına alınmasına rağmen nörogelişimsel geriliği ve aralıklı hipokinetik–rijit tablosunun devam ettiği görüldü.

Sonuç: WWOX gen mutasyonları dirençli nöbetler, gelişim geriliği yanısıra hareket bozukluğu ile de ilişkili nadir görülen bir gelişimsel epileptik ensefalopatidir. Olgumuz yenidoğan–infantil dönemde parkinsonyen özelliklerle başvuran hastalarda WWOX gen mutasyonları nadir ancak önemli bir ayırıcı tanı olduğunu göstermektedir. Metabolik incelemelerin normal olduğu hareket bozukluğuna sahip yenidoğan olgularda erken genetik tanı, doğru tanısal yaklaşım ve uygun genetik danışmanlık açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi , parkinsonyen hareket bozukluğu , WWOX gen mutasyonu



PS - 018 GRIN2A Varyantı Saptanan Bir Olguda Fonksiyonel Varyant Yorumlamanın Tedaviye Etkisi

Anıl Gök¹ , Gökçe Cırdı¹ , Ayfer Sakarya Güneş¹ , Leman Tekin Orgun¹ , Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kocaeli

Amaç: GRIN gen ailesi, N-metil-D-aspartat reseptör (NMDAR) alt birimlerini kodlamakta olup epilepsi, dil bozukluğu ve nörogelişimsel gerilik ile ilişkili klinik spektrum oluşturur. Bu hastalarda genetik varyantın fonksiyonel etkisi (gain-of-function veya loss-of-function) tedavi seçimini doğrudan etkileyebilir.

Yöntem: GRIN2A varyantı saptanan bir olguda, memantin ve L-serin tedavilerinin klinik seyir üzerine etkisi retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi sürecinde uygulanan antiepileptik ve hedefe yönelik yaklaşımlar ile klinik yanıt tartışıldı.

Bulgular: Dil gelişim geriliği olan ve özel eğitim alan 11 yaşındaki kız olgunun nöbetleri üç yaşında davranışta duraksama ve dalma şeklinde başladı; elektroensefalografide fokal ve jeneralize epileptiform deşarjlar izlendi. Valproik asit tedavisi ile nöbet kontrolü sağlandı. İzlemde dalma ataklarının devam etmesi üzerine etosüksimid eklendi ve kısmi fayda izlendi. Babada 12 yaşına kadar epilepsi tedavisi öyküsü mevcuttu. Nöbetlerin devam etmesi üzerine yapılan tüm ekzom dizilemede GRIN2A geninde heterozigot VUS varyant (c.4094del) saptandı. Aynı varyantın babada bulunması ve babada da epilepsi öyküsü olması nedeniyle bu varyantın klinik tablodan sorumlu olduğu düşünüldü. GRIN ilişkisi nedeniyle memantin başlanan olgu, tedavi sonrası ilk kez status epileptikus tablosu ile acil servise başvurdu. Varyantın ayrıntılı değerlendirilmesinde loss-of-function ile uyumlu olduğu görüldü. NMDA reseptör antagonisti olan memantin bu varyant tipinde uygun olmayabileceği literatürde de belirtildiğinden tedavi kesildi. Varyantın fonksiyonel etkisine uygun şekilde L-serin başlanan olguda nöbet kontrolü sağlandı ve bilişsel değerlendirmelerde ilerleme izlendi.

Sonuç: GRIN2A ilişkili epilepsilerde varyantın fonksiyonel etkisinin doğru yorumlanması tedavi açısından kritik öneme sahiptir. Loss-of-function varyantlarda memantin gibi NMDAR antagonistleri klinik kötüleşmeye yol açabilir. L-serin tedavisi seçilmiş olgularda nöbet kontrolü ve bilişsel kazanım açısından umut verici olabilir.

Anahtar Kelimeler: GRIN-2A , memantin-serin , NMDA reseptörü



PS - 021 İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon Tanısı Altında İzlenen Bir Olguda Saptanan Sekonder Bir Neden: Mide Adenokarsinomu

Ayfer Sakarya Güneş¹, Anıl Gök¹, Gökçe Cırdı¹, Leman Tekin Orgun¹, Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Giriş

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), artmış intrakraniyal basınca bağlı semptom ve bulgularla seyreden; ancak beyin omurilik sıvısı (BOS) içeriğinin normal olduğu ve nörogörüntülemeye intrakraniyal hipertansiyonu açıklayacak başka bir nedenin gösterilemediği bir klinik sendromdur (1, 2). Sıklıkla erişkin yaş grubunda görülmekte olup kadın cinsiyet ve obezite ile ilişkilendirilmektedir (2). Adolesan dönemde klinik ve epidemiyolojik özellikler erişkin fenotipine yaklaşmaktadır (3, 4). Birçok farklı mekanizma halen tartışılmakta olup patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır (5).

En sık semptom baş ağrısıdır ve farklı klinik özelliklerde ortaya çıkabilir. Bulantı ve/veya kusma sıklıkla eşlik eder; geçici görsel kararmalar, pulsatil tinnitus, fotopsi ve diplopi gibi bulgulardan biri veya birkaçı tabloya eklenebilir. Muayenede en önemli bulgu papilödemdir; görme alanı kaybı ve daha nadir olarak altıncı kraniyal sinir felci de görülebilir (2, 6). Tanı; klinik değerlendirme, nörogörüntüleme, lomber ponksiyon ve oftalmolojik incelemenin birlikte değerlendirilmesiyle konulur. Öncelikle sekonder nedenlerin dışlanmasına yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve mümkünse manyetik rezonans venografi (MRV) yapılmalıdır (1, 2). Lomber ponksiyonda açılış basıncının yüksek bulunması ve BOS içeriğinin normal olması tanının temel bileşenleriyken, tipik olgularda papilödem başlıca klinik bulgudur (1). Ayırıcı tanıda başta serebral venöz sinüs trombozu olmak üzere optik disk ödemeine yol açan diğer nedenler düşünülmelidir. Ek olarak; ağır demir eksikliği anemisi, bazı ilaçlar, endokrin bozukluklar ve sistemik hastalıklar da intrakraniyal hipertansiyon açısından risk faktörleri arasında yer almaktadır (2, 4, 7).

Bu olgu sunumunun amacı, başlangıçta İİH tanısı alan bir adolesan kadın hastada izlem sürecinde mide adenokarsinomu saptanması üzerine bilinen risk faktörlerinin varlığında dahi eşlik eden sistemik yakınmaların ayrıntılı biçimde değerlendirilmesinin ve sekonder nedenlerin araştırılmasının önemine dikkat çekmektir.

Olgu

On yedi buçuk yaşında kız hasta, yaklaşık bir haftadır devam eden baş ağrısı, bulantı ve kusma yakınmaları ile başvurdu. Baş ağrısı günlük yaşamı etkileyecek şiddetteydi ve kusmalar özellikle son günlerde artmıştı. Hastanın son bir yıldır demir eksikliği anemisi nedeniyle aralıklı tedavi aldığı; ancak son dönemde tedavisini düzensiz kullandığı için hemoglobin değerlerinin sürekli düşük seyrettiği öğrenildi. Bilinen ek hastalığı ve sürekli kullandığı bir ilaç yoktu. Soygeçmişinde halanın genç yaşta bağırsak kanseri tanısı aldığı öğrenildi.

Fizik muayenede vücut ağırlığı 70 kg, boy 158 cm idi ve vücut kitle indeksi 31,6 kg/m² olarak hesaplandı. Nörolojik muayene olağandı. Fundus muayenesinde bilateral papilödem ve sağ göz nazalde görme alanı defekti saptandı. İntrakraniyal basınç artışı açısından yapılan kranyal MRG ve MRV incelemeleri normal saptandı. Laboratuvar incelemesinde demir eksikliği anemisiyle uyumlu bulgular dışında anormallik saptanmadı. Lomber ponksiyonda BOS açılış basıncı 95 cmH₂O olarak ölçüldü; BOS biyokimyasal incelemesi normaldi, hücre görülmedi ve mikrobiyolojik değerlendirme negatif sonuçlandı.

Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları birlikte değerlendirildiğinde İİH tanısı düşünülerek hastaya asetazolamid tedavisi başlandı ve klinik izleme alındı. Etiyolojik açıdan yapılan ayrıntılı kan tetkiklerinde anormallik saptanmadı. Obezite ve kronik demir eksikliği anemisi altta yatan temel risk faktörleri olarak değerlendirildi ve bu durumlara yönelik ileri inceleme yapıldı; ancak primer endokrin veya hematolojik bir hastalık saptanmadı. Demir eksikliği anemisine yönelik demir tedavisi başlandı, obezite açısından diyet düzenlemesi önerildi.

İzlemde hastanın sık karın ağrısı yakınması dikkat çekti ve öykü ayrıntılandırıldığında karın ağrısının yaklaşık bir yıldır olduğu ve son dönemde belirgin şekilde arttığı öğrenildi. Bunun üzerine gastrointestinal sistem patolojileri açısından ileri inceleme planlandı. Abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) mide duvarının diffüz kalın olduğu, mide çevresinde yağlı dokuda bazıları nekrotik özellikte multipl lenfadenopatiler izlendi. Biyopsi sonucunda az diferansiye adenokarsinom tanısı konuldu.

Tartışma

Adolesan dönemde obezite ile İİH arasındaki ilişki belirgindir ve bu yaş grubunda erişkin benzeri epidemiyolojik özellikler görülebilmektedir (3, 4). Bu açıdan hastamızın başlangıç bulguları tipik İİH ile uyumlu olmakla birlikte izlemde malignite tanısı alması, özellikle sistemik yakınmalar varlığında tedaviye dirençli kronik demir eksikliği anemisi gibi bulguların daha kapsamlı değerlendirilmesi gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Demir eksikliği anemisinin İİH olgularında beklenenden daha sık eşlik ettiği gösterilmiştir ve etiyolojide tartışılan klinik durumlardan biridir (7). Kronik aneminin her yaşta altta yatan kronik hastalık, kan kaybı veya malignite gibi geniş bir etiyolojik araştırma yapılması gerektiği bilinmektedir (8). Güncel kılavuzlar özellikle orta yaş ve üzeri hastalarda açıklanamayan demir eksikliği anemisinde gastrointestinal malignitenin araştırılmasını önermektedir (9). Ancak olgumuz, genç yaşlarda dahi kronik ve tedaviye dirençli bir aneminin arkasında gastrointestinal bir malignitenin gizlenebileceğini açıkça ortaya koymaktadır.

Malignite ile intrakraniyal hipertansiyon arasındaki ilişki farklı mekanizmalar üzerinden ortaya çıkabilir. Literatürde gastrointestinal malignitlerin ilk bulgusunun leptomeningeal tutulumu olarak baş ağrısı olan az sayıda erişkin yaşta olgu bildirimi mevcut. Ancak bu mekanizma dışında malignitelerin yol açtığı hematolojik sorunlar da patofizyolojiye katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (10). Olgumuzda leptomeningeal tutulum lehine bulgu saptanmamış olması olası mekanizmanın kronik derin anemiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu olgu, İİH tanısı koyarken etiyolojik faktör olarak değerlendirilen ya da sıklıkla eşlik eden obezite ve demir eksikliği anemisi gibi bilinen özelliklerin bulunması durumunda dahi bu olguların dikkatli ve yakın takip edilmesi gerektiğine dikkat çekmektedir. Özellikle eşlik eden kronik veya açıklanamayan sistemik yakınmalar varlığında, ayrıntılı anamnez ve klinik değerlendirme altta yatan hastalıkların erken tanısı açısından büyük önem taşımaktadır.



Kaynaklar

1. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81(13):1159–1165. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a55f17
2. Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1088–1100. doi:10.1136/jnnp-2017-317440
3. Gaier ED, Heidary G. Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Semin Neurol*. 2019;39(6):704–710. doi:10.1055/s-0039-1698743
4. Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A. Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr*. 2012;161(4):602–607. doi:10.1016/j.jpeds.2012.03.047
5. Gillson N, Jones C, Reem RE, Rogers DL, Zumberge N, Aylward SC. Incidence and demographics of pediatric intracranial hypertension. *Pediatr Neurol*. 2017;73:42–47. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.021
6. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):693–701. doi:10.1001/jamaneurol.2014.133
7. Yu CW, Waisberg E, Kwok JM, Micieli JA. Anemia and idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroophthalmol*. 2022;42(1):e78–e86. doi:10.1097/WNO.0000000000001408
8. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–170. doi:10.1111/joim.13004
9. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085–1094. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.046
10. Pu J, Xu L, Yin X, Zhang B. Intracranial hypertension as the primary symptom of gastric signet-ring cell carcinoma: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4687. doi:10.1097/MD.0000000000004687



PS - 022 Epilepsi Tanılı Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Günay Nabiyeva¹, Arife Derda Yücel Şen², Özlem Uğur Aydın², Ahmet Baysal², Büşra Yemiş², Coşkun Yazar², Meltem Dinleyici³, Kürşat Bora Çarman²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Amaç

Epilepsi, çocukluk çağında yalnızca nöbetlerle sınırlı olmayan, psikiyatrik komorbiditelerin sık görüldüğü kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada, epilepsi tanılı çocuk ve ergenlerde anksiyete ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu ruhsal belirtilerin klinik ve psikososyal değişkenlerle ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaş ve cinsiyet açısından benzer 106 epilepsi tanılı çocuk ile 106 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm katılımcılara Çocuklar için Durumluluk-Süreklilik Kaygı Envanteri(ÇDSKE), Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş Çocuk Formu(ÇADÖ-Y) ve Güçler ve Güçlükler Anketi(GGA) uygulandı. Epilepsi grubunda klinik veriler ile psikometrik bulgular arasındaki ilişkiler analiz edildi.

Bulgular

Epilepsi grubunda anksiyete bozukluğu görülme oranı(%24,5) ve klinik eşik düzeyde depresyon puanı olan çocukların oranı(%16), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Anksiyete alt ölçekleri değerlendirildiğinde, epilepsi grubunda ayrılık kaygısı puan ortalaması ile sınırda(%9,4) ve klinik eşik düzeyde(%17) ayrılık kaygısı olan çocukların oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve panik bozukluk alt ölçeklerinde sınırda ve klinik eşik düzeyde puan alan çocukların oranları epilepsi grubunda daha yüksek saptandı.

Süreklilik kaygı puanları epilepsi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekken, durumluk kaygı düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Güçler ve Güçlükler Anketi toplam güçlük puanları epilepsi grubunda daha yüksek olup, sınırda ve normal dışı aralıkta yer alan çocukların oranı kontrol grubuna göre belirgin olarak fazlaydı. Korelasyon analizlerinde anksiyete, depresyon ve davranışsal güçlük puanları arasında pozitif ilişkiler saptanırken, yaş ile anksiyete ve depresyon belirtileri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Ek hastalığı olan çocuklarda durumluk ve ayrılık kaygısı puanları daha yüksek saptandı.

Tablo 1. Çocukların Anksiyete ve Depresyon Puan Bilgileri

	Hasta Grubu (n=106)	Kontrol Grubu (n=106)	p
Ayrılık Kaygısı	54,11±13,07	49,43±8,53	0,041*
Yaygın Anksiyete	46,00±11,70	44,54±8,31	0,828
Obsesif Kompulsif	50,15±13,32	49,23±10,24	0,539
Sosyal Fobi	43,19±11,28	44,13±8,72	0,171
Panik Bozukluk	45,46±11,54	44,91±9,98	0,912
Majör Depresyon	47,08±14,04	44,08±11,78	0,202
Toplam Anksiyete	46,82±12,76	45,33±9,33	0,827
Toplam İnternalizan	46,74±13,64	44,70±9,93	0,632
*p<0,05; Ortalama+Standart Sapma ve Sayı (%) değerler			

Tablo 2. Çocukların Anksiyete ve Depresyon Oranları Bilgileri

	Hasta Grubu (n=106)	Kontrol Grubu (n=106)	p
Ayrılık Kaygısı Bozukluğu			0,001*
Yok (<65)	78 (%73,6)	99 (%93,4)	
Sınırda (65-69)	10 (%9,4)	3 (%2,8)	
Klinik Eşik (≥70)	18 (%17,0)	4 (%3,8)	
Yaygın Anksiyete Bozukluğu			0,007*
Yok (<65)	94 (%88,7)	104 (%100)	
Sınırda (65-69)	7 (%6,6)	0 (%0)	
Klinik Eşik (≥70)	5 (%4,7)	2 (%1,9)	
Sosyal Fobi			0,035*
Yok (<65)	85 (%80,2)	98 (%92,5)	
Sınırda (65-69)	5 (%4,7)	2 (%1,9)	



Klinik Eşik (≥70)	16 (%15,1)	6 (%5,7)	
Panik Bozukluk			0,015*
Yok (<65)	99 (%93,4)	106 (%100)	
Sınırdı (65-69)	4 (%3,8)	0 (%0)	
Klinik Eşik (≥70)	3 (%2,8)	0 (%0)	
Obsesif Kompulsif Bozukluk			0,255
Yok (<65)	98 (%92,5)	103 (%97,2)	
Sınırdı (65-69)	2 (%1,9)	0 (%0)	
Klinik Eşik (≥70)	6 (%5,7)	3 (%2,8)	
Majör Depresyon			0,011*
Yok (<65)	85 (%80,2)	99 (%93,4)	
Sınırdı (65-69)	4 (%3,8)	2 (%1,9)	
Klinik Eşik (≥70)	17 (%16,0)	5 (%4,7)	
Toplam Anksiyete Bozukluğu			0,110
Yok (<65)	91 (%85,8)	106 (%100)	
Sınırdı (65-69)	6 (%5,7)	0 (%0)	
Klinik Eşik (≥70)	9 (%8,5)	0 (%0)	
Toplam İnternalizan Bozukluk			0,105
Yok (<65)	91 (%85,8)	106 (%100)	
Sınırdı (65-69)	3 (%2,8)	0 (%0)	
Klinik Eşik (≥70)	12 (%11,3)	0 (%0)	
*p<0,05; Sayı (%) değerler raporlandı.			

**Tablo 3. Yaş, Tanı Yaşı ve Takip Süresi ile Durumluk ve Sürekli Kaygı, Güçlük,
Anksiyete ve Depresyon ilişkisi**

	Yaş		Tanı Yaşı		Takip Süresi	
	r	p	r	p	r	p
Kaygı						
Durumluluk Kaygı	0,155	0,112	0,085	0,387	0,008	0,937
Sürekli Kaygı	0,113	0,248	0,015	0,879	0,070	0,476
Güçlük						
Sosyal Güçlük	0,066	0,504	-0,042	0,672	0,061	0,532
Toplam Güçlük	0,177	0,070	-0,085	0,385	0,173	0,077
Anksiyete ve Depresyon						
Sosyal Fobi	0,324	0,001*	0,099	0,314	0,108	0,269
Panik Bozukluk	0,060	0,541	-0,061	0,534	0,098	0,317
Ayrıntılı Kaygısı	0,250	0,010*	0,096	0,328	0,032	0,746
Yaygın Anksiyete	0,161	0,098	-0,023	0,816	0,121	0,217
Obsesif Kompulsif	0,356	0,001*	0,181	0,063	0,020	0,836
Majör Depresyon	0,275	0,004*	0,009	0,924	0,183	0,061
Toplam Anksiyete	0,231	0,017*	0,046	0,639	0,098	0,317
Toplam İnternalizan	0,240	0,013*	0,040	0,681	0,11	0,259
*p<0,05						

Sonuç

Epilepsi tanımlı çocuk ve ergenlerde anksiyete, depresyon ve davranışsal güçlükler sağlıklı akranlara göre daha sık görülmektedir. Bulgular, epilepsinin psikiyatrik boyutlarının erken dönemde taranması ve bütüncül izlem yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1349–1397.
2. Guilfoyle SM, Monahan S, Wesolowski C, Modi AC. Depression screening in pediatric epilepsy: Evidence for the benefit of a behavioral medicine service in early detection. *Epilepsy Behav*. 2015;44:52–57.



3. LaGrant B, Marquis BO, Berg AT, Grinspan ZM. Depression and anxiety in children with epilepsy and other chronic health conditions: National estimates of prevalence and risk factors. *Epilepsy Behav.* 2020;104:106917.
4. Gormez V, Kılınçaslan A, Orengul AC, et al. Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale–Child Version in a clinical sample. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2017;27:84–92.
5. Eremsoy C, Karanci A, Kazak Berument S. Güçler ve Güçlükler Anketinin (The Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ) Türk örneklemini için psikometrik özellikleri. Poster presentation, XIV Turkish National Psychology Congress; Ankara; 2006.
6. Ozusta HS. Çocuklar için Durumluk-Surekli Kaygı Envanteri uyarılama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Derg.* 1995;10:32–44.



PS - 023 Çocukluk Çağı Multipl Sklerozunda Tanı Anındaki Mevsimsel Faktörler ve D Vitamini Düzeyinin Manyetik Rezonans Bulgularına Etkisi

Arife Derda Yücel Şen¹, Özlem Uğur Aydın¹, Ahmet Baysal¹, Büşra Yemiş¹, Kürşat Bora Çarman¹, Coşkun Yazar¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Amaç

D vitamini, multipl skleroz (MS) patogenezinde immün modülatör etkileri nedeniyle önem taşımakla birlikte; çevresel faktörler ve mevsimsel değişkenlerin hastalığın başlangıcı ve seyri üzerindeki rolü giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu çalışmada, MS tanılı çocuk hastalarda tanı anındaki mevsim ve serum D vitamini düzeyi ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon yerleşimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Serum D vitamini düzeyi bulunan ve MS tanısı ile izlenen 53 çocuk hastanın demografik verileri, tanı tarihindeki mevsimler, serum D vitamini düzeyleri ve MRG bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Serum D vitamini düzeyleri; <12 ng/mL D vitamini eksikliği, 12–20 ng/mL D vitamini yetersizliği ve >20 ng/mL normal olarak sınıflandırıldı. MRG’de lezyon yerleşimleri supratentoriyal; supratentoriyal ve infratentoriyal; supratentoriyal ve spinal kord; multifokal tutulum olarak gruplandırıldı. Tanı anındaki mevsim, D vitamini düzeyi ve lezyon yerleşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların %83.0’ü kız olup, ortalama tanı yaşı 15.0 ± 2.6 yıl idi. Değerlendirilen 52 hastanın 38’inde (%73) D vitamini eksikliği veya yetersizliği saptandı. Tanı anındaki mevsim ile D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında, mevsimler arasında D vitamini kategorilerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p = 0.71$). MRG’de lezyonlar en sık supratentoriyal yerleşimli olup, bunu supratentoriyal-spinal kord ve supratentoriyal-infratentoriyal tutulum izledi. Tanı anındaki mevsim ile MRG’de lezyon yerleşimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.68$). Ayrıca D vitamini düzeyi ile MRG’de lezyon yerleşimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0.71$).

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Değişken	Değer
Hasta sayısı, n	53
Kız, n (%)	44 (%83.0)
Erkek, n (%)	9 (%17.0)
Tanı yaşı (ort $\pm$ SS), yıl	15.0 ± 2.6

Tablo 2. D Vitamini Düzeyi ile MRG’de Lezyon Yerleşimi Arasındaki İlişki

D Vitamini Düzeyi	Supratentoriyal	Supratentoriyal ve İnfratentoriyal	Supratentoriyal ve Spinal Kord	Multifokal	p değeri
Eksiklik (<12 ng/mL)	8	4	6	3	
Yetersizlik (12–20 ng/mL)	7	2	3	5	
Normal (>20 ng/mL)	4	4	5	2	
Toplam	19	10	14	10	0.71

Tablo 3. Tanı Anındaki Mevsim ile MRG’de Lezyon Yerleşimi Arasındaki İlişki

Tanı Mevsimi	Supratentoriyal	Supratentoriyal ve İnfratentoriyal	Supratentoriyal ve Spinal Kord	Multifokal	p değeri
Kış	7	2	3	1	
İlkbahar	7	4	3	3	
Yaz	3	1	4	3	
Sonbahar	2	3	4	3	
Toplam	19	10	14	10	0.68

Sonuç

Çalışmamız, pediatrik MS’de çevresel ve biyolojik faktörlerin etkilerinin radyolojik dağılımla sınırlı olmadığını düşündürmektedir. Bu durum, mevsimsel değişkenler ve D vitamininin etkilerinin klinik aktivite, hastalık şiddeti ve uzun dönem seyir gibi parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalar, bu faktörlerin pediatrik MS patofizyolojisindeki yerini aydınlatmada yol gösterici olacaktır.



Kaynaklar

1. Kornbluh AB, Kahn I. Pediatric Multiple Sclerosis. Semin Pediatr Neurol. 2023;46:101054.
2. Demiral M, Sirmagül B, Kirel B. Vitamin D Levels in Children Admitted to the Endocrine Outpatient Clinic. Guncel Pediatri-Journal Of Current Pediatrics, 2016;14:60-66.
3. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2021;20:653-670.
4. Sirbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23:9784.
5. Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K; Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21:864-872.
6. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2025;24:850-865.



PS - 024 Tüberosklerozda Prenatal Tanı ve İzlem: Vaka Sunumu

Armağan Keskin¹, Erdem Fadiloğlu², Gökçen Çoban Çiğçi³, Tolga Çelik⁴, İbrahim Öncel¹, Gökür Haliloğlu¹, Dilek Yalnızoğlu¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı¹, Neonatoloji Bilim Dalı⁴; Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı², Radyoloji Anabilim Dalı³

Giriş: Tüberoskleroz Kompleksi (TSC), *TSC1/TSC2* gen varyantlarıyla seyreden, çoklu sistem tutulumu ve dirençli epilepsi ile karakterize nörokutanöz bir hastalıktır. Prenatal dönemde kardiyak rabdomiyom ve kortikal tüberlerin saptanmasıyla tanı alabilen hastalar, tüm TSC vakalarının %20-35'ini oluşturmaktadır. Erken tanı, nörolojik prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir.

Vaka Sunumu: Yetmiş günlük erkek bebek, gestasyonel 31. haftada fetal ultrasonografide kardiyak rabdomiyom, fetal MRG'de kortikal tüber ve subependimal nodüller saptanması üzerine prenatal TSC tanısı aldı. 38 hafta 4 günlükken, elektif C/S ile 2710 gr doğdu. Doğum sonrası ilk nörolojik muayenesi ve postnatal 7. gün EEG'si normaldi. Postnatal MRG'de yaygın kortikal tüberler, subependimal hamartomlar ve radyal migrasyon bantları saptandı. Bir ay sonra kontrol EEG çekilmek üzere taburcu edildi. Postnatal 32. günde sağ kol ve bacakta kasılma, başın sola dönmesi ve otomatizmalar şeklinde nöbetleri başlayan hastaya dış merkezde levetirasetam başlandı. Nöbetlerin devam etmesi üzerine yatırıldı, Video-EEG monitorizasyonunda sağ temporal ve santral bölgelerde bağımsız fokus ile diffüz attenüasyon periyotları izlendi, fokal spazmlar ve otomatizmalar şeklinde nöbetleri kaydedildi. Levetirasetam ve vigabatrin kombinasyonuna rağmen elektrografik nöbetleri devam etti, tedaviye okskarbazepin eklendi. Multidisipliner olarak izlenen hastanın genetik çalışmaları devam etmektedir.

Sonuç: Mevcut literatür, prenatal TSC tanısı alan bebeklerin gelişimsel prognoz açısından seri EEG ile izlenmesini ve klinik nöbetler beklenmeksizin epileptiform aktivite görüldüğünde vigabatrin başlanmasını önermektedir, ancak profilaktik tedavi yaklaşımı hala tartışmalıdır. Bu olgu, prenatal tanının yakın postnatal izlem ve hızlı tedavi modifikasyonu sağlamadaki önemini vurgulamaktadır.



PS - 025

Giriş:

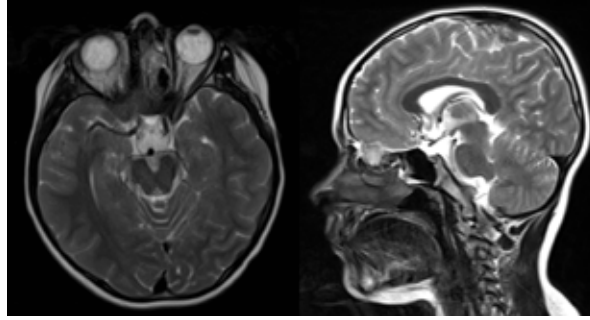
Çocukluk çağında baş ağrısı sık görülmekle birlikte olguların büyük çoğunluğunu primer baş ağrıları oluşturmaktadır. Tipik klinik özellikler ve normal nörolojik muayene varlığında rutin nörogörüntüleme önerilmemektedir. Ancak eşlik eden atipik bulgular ve kırmızı bayraklar varlığında detaylı anamnez, fizik muayene ve gerekli radyolojik tetkikler ile altta yatabilecek ciddi patolojiler mutlaka dışlanmalıdır.

Materyal ve Metot:

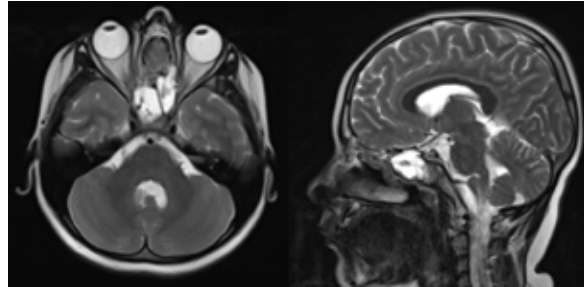
Altı yaşında erkek hasta polikliniğimize yedi ay önce başlayan ve son iki aydır sıklığı ve şiddeti artan, oksipital bölgede yaygın baş ağrısı şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesi ve nöromotor gelişimi yaşına uygun olan hastanın hikayesinde burun akıntısının birkaç aydır devam ettiği öğrenildi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde kranium anterior kısmında kafa tabanı defekti ve sol nazal kavitede etmoid sinüste yer alan yer kaplayıcı lezyon izlendi. Hasta cerrahi için kulak burun boğaz hastalıklarına yönlendirildi.

Bulgular:

Hastadan alınan eksizyon materyalinin nihai patolojik inceleme sonucu kordoma ile uyumlu olarak raporlandı. Tam eksize edilen operasyondan sonra çocuk nöroloji poliklinik takiplerine devam eden hastanın aktif bir şikayetinin olmadığı görüldü.



Resim 1. Operasyon öncesi MR görüntüleri



Resim 2. Operasyon sonrası MR görüntüleri

Sonuç:

Anterior kafa tabanı defekti ve nazal kaviteye uzanan kitle varlığında en sık görülen ve ilk akla gelmesi gereken patoloji ensefaloseldir. Fakat diğer etyolojik sebepleri dışlamak için gerekli tetkikler yapılmalı ve nadir görülen malign tümörler unutulmamalıdır.

Tüm kordomaların yaklaşık %5'inden azını oluşturan pediatrik olgularda en sık yerleşim yeri erişkinlerden farklı olarak kafa tabanıdır. Çocuklarda kranial yerleşim daha baskın olsa da paranasal sinüs yerleşimi yine de istisnadır ve çok nadir görülür. Bizim olgumuz literatürde gördüğümüz kadarıyla dördüncü çocuk hasta olarak yer almaktadır.

Bu olguda günlük pratiğimizin önemli bir kısmını kapsayan baş ağrısı şikayetinde anamnez, muayene ve radyolojik inceleme temel ilkeleri sayesinde oldukça nadir görülen bir etyolojik patoloji vurgulanmaktadır.



PS - 026 Yaygın Beyin Tutulumu İle Gelen Geç Tanı Alabilen Atipik Bir MOG Antikor İlişkili Hastalık Olgusu

Aslı Atasever¹, Merve Öztürk¹

¹Kocaeli Şehir Hastanesi

Amaç: Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikor ilişkili hastalıklar çocukluk çağında farklı ve atipik nörolojik bulgularla ortaya çıkabilen demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıklarıdır. Hafif başlangıç semptomları nedeniyle tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir. Bu olgu sunumunda, başlangıçta ortopedi tarafından takibe alınan tanı alamayan ancak yaygın beyin tutulumu saptanan bir pediatrik olgu üzerinden demiyelinizan hastalıklar açısından farkındalık oluşturulması amaçlandı.

Yöntem: On yaşında kız hastanın klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, beyin ve spinal manyetik rezonans görüntülemeleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ile değerlendirildi. Serum ve BOS örneklerinden oligoklonal bant, IgG indeksi, serumdan anti-NMO ve anti-MOG antikorları çalışıldı

Bulgular: Hasta 25 gündür devam eden sol ayakta oraklama şikayeti nedeniyle farklı merkezlerde ortopedi ve romatoloji kliniklerinde değerlendirilmiş, ardından çocuk nörolojiye yönlendirilmiştir. Nörolojik muayenede sol üst ve alt ekstremitede kas gücü 4/5, derin tendon refleksleri aktif saptandı. Hemogram ve biyokimya normal, CRP hafif yüksek bulundu. Kontrastlı beyin MRG'de frontal, parietal, oksipital loblar ve sağ orta serebellar pedinkülde subkortikal yerleşimli, T2 hiperintens, zayıf periferik kontrastlanan geniş yaygın lezyonlar izlendi. Spinal MRG'de patolojik bulgu saptanmadı. BOS incelemesi protein, glukoz normal sınırlarda, OKB negatif olup, serum anti-MOG antikor pozitif. Yüksek doz metilprednizolon tedavisine tam yanıt alınamaması üzerine hastaya intravenöz immünglobulin tedavisi total doz 2gr/kg 4 güne yayılarak verildi ve idame her ay 1 gr/kg olacak şekilde 6 aylık tedavisi planlandı. Taburculukta fizik tedavi de başlandı. 6. ayda anti MOG negatif saptandı. Hastanın dördüncü ayından itibaren kas gücü tamamen düzeldi. 6. Ayında tekrar serum anti MOG gönderildi. Negatif gelmesi üzerine tedavi sonlandırıldı. 6 ay aralıklarla takibi devam etmektedir.

Sonuç: MOG antikor ilişkili hastalıklar atipik ve hafif klinik bulgularla başlayabilir. Erken nörolojik değerlendirme ve uygun immünomodülatör tedavi prognozu belirgin şekilde iyileştirebilir. Eğer klinik yanıt alınamazsa ikinci basamak tedavilere geçiş için yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anti-MOG , demiyelinizan hastalık , hemipleji



PS - 027 İLERLEYİCİ MİYOKLONİK EPİLEPSİLER, LAFORA HASTALIĞI

ASLI ERCİLİ ERDAL¹ , HİLAL AKALIN¹ , İSMAİL SOLMAZ¹ , AYŞE KAÇAR BAYRAM¹

¹ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

GİRİŞ

Lafora hastalığı, otozomal resesif kalıtılan, nadir bir glikojen metabolizması bozukluğu olup progresif miyoklonik epilepsi ve ilerleyici nörodejenerasyon ile karakterizedir. Kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, epileptik nöbetlerin kontrol altına alınması ve bilişsel fonksiyonların korunması temel tedavi hedefleridir. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen iki Lafora hastasının klinik seyri ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

VAKA 1

On altı yaşında kız hasta, üç yıldır miyoklonik epilepsi tanısı ile izlenmekte ve levetirasetam, valproik asit, klobazam tedavileri almaktaydı. Anne baba arasında kuzen evliliği olup, ailede epilepsi öyküsü yoktu. Hastanın takiplerinde nöbetlerinin dirençli seyretmesi, bilişsel gerilik gelişmesi ve EEG’de miyoklonik deşarjlara ek olarak ensefalopati ile uyumlu yaygın delta dalgalarının saptanması üzerine tanıda progresif miyoklonik epilepsi sebepleri değerlendirildi. Yapılan ter bezi biyopsisinde Lafora cisimciklerinin gösterilmesi ve genetik analizde **NHLRC1 NM_198586.3 c.205C>T homozigot mutasyon** saptanması ile Lafora hastalığı tanısı doğrulandı. Son bir yıl içinde ataksi ve dizartri şikayetleri belirginleşen hastanın nöbet kontrolü perampanel ile sağlandı.

VAKA 2

Daha önce sağlıklı, okul başarısı iyi olan on beş yaşında erkek hasta, bir yıl önce bir kez jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbet geçiriyor. Anne baba arasında akrabalık olup, kuzeninde epilepsi öyküsü vardı. Hastanın takiplerinde JTK nöbetlerine miyokloniler eklendi. Hastanın nöbetleri valproik asit, levetirasetam ve klobazam tedavisi ile kontrol altına alındı. Çekilen EEG’lerde zemin ritminin yavaş ve ensefalopati ile uyumlu olması nedeniyle etiyojiye yönelik yapılan genetik analizde **EPM2A homozigot mutasyon** saptanarak hastaya Lafora hastalığı tanısı konuldu.

SONUÇ

Lafora hastalığı, tedaviye dirençli epilepsi ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gereken ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Erken tanı ve uygun antiepileptik tedavi ile nöbet kontrolünün sağlanması, hastalık yönetiminde kritik öneme sahiptir. Tedavide gen hedefli çalışmalar sürmektedir.



PS - 028 GFPT1 İLİŞKİLİ LİMB GİRDLE TİPİ KONJENİTAL MİYASTENİ

ASLI ERCİLİ ERDAL¹, NİLAY AKTAR ULUKAPI¹, DENİZ YÜKSEL¹

¹ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

GİRİŞ

Konjenital miyastenik sendromlar (KMS), nöromüsküler kavşakta (NMK) iletimin bozulmasıyla karakterize, genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Çoğu olguda patoloji uç plak proteinlerini etkilerken, son yıllarda GFPT1 ve DPAGT1 gibi birçok dokuda yaygın olarak eksprese edilen glikozilasyonla ilişkili proteinlerin de KMS patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. GFPT1, heksozamin biyosentez yolunun hız kısıtlayıcı enzimi olup postsinaptik proteinlerin O- ve N- bağlı glikozilasyonunda kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, adolesan dönemde tanı alan GFPT1 ilişkili limb-girdle tip konjenital miyasteni olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Daha önce belirgin bir yakınması olmayan 14 yaşında kız hasta, 8 yaşında başlayan ve sirkadiyen ritim gösteren, akşamları artan kas güçsüzlüğü ve son iki yılda gelişen yürüme kaybı ile başvurdu. Klinik değerlendirmede proksimal kas güçsüzlüğü ön plandaydı. Elektromiyografide konjenital miyastenik sendrom ile uyumlu nöromüsküler kavşak disfonksiyonu saptandı. Kas biyopsisi yapılamayan hastanın serum kreatin kinaz (CK) değeri 219 U/L (28-170 U/L) saptandı. Genetik analizinde GFPT1 geninde c.331C>T (veritabanında en sık olarak tanımlanmış) homozigot patojenik mutasyon belirlenerek konjenital miyasteni tanısı konuldu. Piridostigmin tedavisi başlanan hasta desteksiz yürümeye başladı, ancak enfeksiyonlarla artan güçsüzlük nedeniyle piridostigmin doz ayarlaması ve β 2-agonist (salbutamol) tedavisi eklenerek tekrar klinik iyi yanıt alındı.

SONUÇ

GFPT1 mutasyonları, tip 2 kas liflerinde sarkoplazmik retikulum kaynaklı tübüler agregatlarla karakterize limb-girdle tipinde konjenital miyasteniye yol açmaktadır. Glikozilasyon bozukluğuna bağlı olarak asetilkolin reseptörleri gibi postsinaptik proteinlerin fonsiyonunun etkilenmesi NMK disfonksiyonunun temel mekanizmasıdır. Ayrıca, sitozolik Ca^{2+} homeostazındaki bozulmanın sarkoplazmik retikulum tübül proliferasyonuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. **GFPT1-KMS'nin tanısında klinik bulgular, elektrofizyolojik inceleme ve genetik analizlerin birlikte değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.** Önceki çalışmalar, GFPT1-KMS'nin şu belirgin klinik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir: (1) erken başlangıç, tipik olarak 10 yaşından önce; (2) ağırlıklı olarak proksimal uzuvları etkileyen uzuv kuşağı zayıflığı; (3) okülobulbar veya solunum kası tutulumunun olmaması; (4) tekrarlayan sinir stimülasyonu (RNS) testinde azalan bir yanıt; (5) tübüler agregat veya vakuoler miyopati patolojik bulguları; ve (6) asetilkolinesteraz inhibitörlerine (AChEI) ve 3,4-diaminopiridine (3,4-DAP) olumlu bir yanıt.



PS - 029 Homozigot LMOD3 Gen Mutasyonuna Bağlı Nemalin Miyopati Tip 10: Ailesel Tekrarlayan Yenidoğan Kaybı ile Seyreden Olgu

Aslı Kübra Atasever¹, Ömer Karaca¹, Funda Kökeli², Nesrin Kaya³

¹Kocaeli Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

²Kocaeli Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Birimi

³Kocaeli Şehir Hastanesi Yenidoğan Kliniği

Amaç: Nemalin miyopati, konjenital başlangıçlı, kas güçsüzlüğü ve hipotonisite ile seyreden nadir bir kas hastalığıdır. LMOD3 genindeki otozomal resesif mutasyonlar Nemalin miyopati tip 10 (NM10) ile ilişkilidir. Özellikle ağır neonatal formlar erken solunum yetmezliği ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Akraba evliliği öyküsü olan ve tekrarlayan benzer fenotipte kayıplar bulunan ailelerde genetik etiyoloji ön planda düşünülmelidir.

Yöntem: Belirgin aksiyel ve periferik hipotonisite ile başvuran hastada klinik, laboratuvar ve aile öyküsü değerlendirilmiştir. Spinal müsküler atrofi ön tanısıyla genetik inceleme başlatılmış, ileri analiz amacıyla hastanemizdeki çocuk genetik birimi tarafından miyopati paneli yapılmıştır. Saptanan varyant Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG) kriterlerine göre sınıflandırılmış; ClinVar ve gnomAD veri tabanları üzerinden değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastada doğumun ilk gününde ağır hipotonisite, kurbağa pozisyonu, dismorfik yüz görünümü ve solunumda güçlük mevcuttu. Postnatal 3. Gününde hasta entübe oldu. 37 günlükken ex oldu. Anne baba kuzen evliliği olan ailede 1 abort ve benzer fenotipte 3 kardeş de ilk iki ay içinde kayıplar öyküsü mevcuttu. Hastadan gönderilen miyopati panelinde LMOD3 geninde (ENST00000420581.7) c.112del (p.Glu38LysfsTer15) (rs2092412083) homozigot frameshift varyant saptandı. Bu varyant erken dur kodonu oluşturarak proteinin kısalmasına neden olmaktadır. ACMG kriterlerine göre "Patojenik" olarak sınıflandırılmıştır. ClinVar veri tabanında patojenik olarak raporlanmış olup, gnomAD popülasyon veri tabanında oldukça nadir frekanstadır. LMOD3 mutasyonları OMIM #616112 altında Nemalin miyopati tip 10 ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç: Tekrarlayan neonatal kayıp öyküsü ve ağır hipotonisite varlığında otozomal resesif konjenital miyopatiler akılda tutulmalıdır. Hastamızda frameshift mutasyon tam fonksiyon kaybına neden olarak kliniğin de oldukça ağır seyretmesine yol açmıştır. Bu hastaların erken genetik tanı alması ve aileye doğru genetik danışmanlık verilmesi; prenatal tanı seçeneklerinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: konjenital hipotonisite , LMOD3 , Nemalin miyopati tip 10



PS - 032 Skolyoz Cerrahisi Sonrası Gelişen Nadir Bir İnme Tablosu: Pediatrik Percheron Arter İnfarktı

Aykut Demir¹ , Turgut Özdemir² , Gamze Gürsoy³ , Çağrı Coşkun³ , Mehmet Çeleğin⁴ , Elif Günay Bulut⁵ , Rahşan Göçmen⁵ , Halil Gökhan Demirkıran⁶ , Ülkühan Öztoprak¹ , Şule Ünal³ , İbrahim Öncel¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilimdalı

⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı

Amaç: Percheron arteri (PA), her iki paramedian talamus ve rostral mezensefalunu besleyen nadir bir anatomik varyasyondur. Çocukluk çağında PA infarktı oldukça nadir olup; bilinç bozukluğu, motor kısıtlılıklar, motor afazi ve bakiş paralizi ile karakterizedir.

Yöntem: Olgu Bildirimi

Bulgular: Siringomiyeli ve skolyoz tanıları ile takipli 7 yaşındaki kız hastada posterior segmental enstrümantasyon cerrahisi uygulandıktan sonra, postoperatif 1. günde ani bilinç bulanıklığı ve motor afazi gelişti. GKS skoru 7'ye düşen hastanın nörolojik muayenesinde dört ekstremitede artmış DTR ve solda ekstansör Babinski yanıtı saptandı. Beyin MRG'de bitalamik paramedian bölge ve mezensefal anterior orta hatta PA infarktı ile uyumlu akut iskemik difüzyon kısıtlılığı izlendi; BT anjiyografide majör arterler patent saptandı. Nörolojik tablo ve radyolojik bulgular ışığında yapılan multidisipliner değerlendirme sonucunda hastada mekanik trombektomi veya sistemik trombolitik tedavi endikasyonu düşünülmeydi. Kardiyak ve hematolojik incelemeler doğaldı. Çocukluk çağı arteriopati ile ilişkili monogenik ve metabolik nedenlere yönelik tetkikler istendi. Enoksaparin tedavisi başlanan hastanın izleminde GKS 12'ye yükseldi, motor afazisi devam etti ve yardımla mobilize oldu.

Sonuç: PA infarktı tüm erişkin inme hastalarının %0.1-0.3'ünü, talamik inmelerin ise %20'sini oluşturmaktadır. Pediatrik popülasyonda son derece nadir olan bu antite klinik şüphe ve radyoloji ile tanınması gereken kritik bir tablodur. Çocukluk çağı inme etiyolojisinde sık rastlanan nedenlerin saptanmadığı vakamızda multifaktöriyel bir süreç düşünülmüştür. Semptomların postoperatif 1. günde gelişmesi, intraoperatif uzun süreli pron pozisyonun yarattığı venöz konjesyon ve kontrollü hipotansiyonun sınırda olan talamik perfüzyonu azaltarak, postoperatif hemodinamik dalgalanmalarla birlikte infarkt için zemin hazırlamış olabileceğini düşündürmüştür. Skolyoz gibi uzun süren ve hemodinamik değişikliklerin yaşandığı cerrahiler sonrası gelişen akut bilinç değişikliklerinde PA infarktı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut Arteriel İnfarkt , Percheron Arter İnfarktı , Skolyoz Cerrahisi



PS - 033 Adölesan döneminde bulgu veren nadir bir nörodejeneratif hastalık: Genetik prion hastalığında tanısız yolculuk

Ülkühan Öztoprak¹, Gizem Ürel Demir², **Aykut Demir¹**, Damla Yıldız², Nagihan Şener¹, İbrahim Öncel¹, Pelin Özlem Şimşek Kiper², Gülen Eda Utine², Gök Nur Haliloğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Amaç: İnsan prion hastalıkları, yanlış katlanmış prion proteininin birikimi ve kendi kendine çoğalmasıyla ilişkili nadir bir nörodejeneratif bozukluk grubudur. Sporadik, genetik veya edinsel formları tanımlanmıştır. Çocukluk ve adölesan yaş grubunda genetik prion hastalıkları sınırlı sayıda olgu bildirimi şeklindedir.

Yöntem: Olgu Bildirimi

Bulgular: On beş yaş kız hasta, ilerleyici konuşma ve yürüme bozukluğu şikayetiyle başvurdu. Öyküsünde, yakınmalarının yaklaşık bir yıl önce konuşmada bozulma ile başladığı, sonrasında dengesiz yürüme ve skolyoz geliştiği, bilişsel işlevlerinin kötüleştiği ve yutma güçlüğü geliştiği öğrenildi. Soy geçmişinde özellik yoktu. Metabolik ve immün/paraneoplastik hastalıklara yönelik yapılan incelemeleri normal olan hastanın mitokondriyal DNA analizi, FXN gen analizi ve tüm ekzom dizileme (WES) incelemesi normal idi. Başvuru sırasında horizontal nistagmusu, serebellar, piramidal ve ekstrapiramidal bulguları olan hastanın altı ay içinde hızlı progresyon gösteren bilişsel yıkım, demans ve miyokloniler ile birlikte özbakım ve bağımsız yürüme yeteneğini kaybettiği görüldü. Elektroensefalografide yaşına göre yavaş ve düşük voltajlı zemin aktivitesi saptandı. Beyin MRG’de progresif serebellar atrofi ve periventriküler simetrik beyaz cevher hiperintensitesi izlendi. Tüm ekzom dizileme verilerinin merkezimizde yeniden değerlendirilmesi sonucu PRNP geninde NM_000311.5:c.353C > T, p.(Ala118Val) de novo heterozigot muhtemel patojenik varyant saptandı.

Sonuç: Genetik prion hastalıkları, prion hastalıklarının yaklaşık %15’ini oluşturan, nadir ve ölümcül bir alt grubudur. Diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklı olarak, hastamızda da tanımladığımız gibi, sıra dışı ve tahmin edilemeyen hızlı seyir ve fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Başlama yaşının değişken olması ve biyobelirteç olmaması tanıyı zorlaştırır. Ekzom-negatif nörodejeneratif hastalıklarda ham verilerin reanalizinin tanıya katkısı dikkate alınarak, verilerin genom sekanslamasına geçilmeden önce periyodik olarak yeniden değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnsan prion hastalığı, Nörodejeneratif hastalık, Tüm ekzom dizileme yeniden analizi



PS - 034 Gastroenterit ile ilişkili Korpus Kallozumun Sitotoksik Lezyonu

Aykut Demir¹, Ekim Gümeler², Şafak Parlak², Selin Aytaç Eyüpoğlu³, Selman Kesici⁴, Kübra Aykaç⁵, Dilek Yalnızoğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilimdalı

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Amaç: Korpus kallozumun sitotoksik lezyonları (CLOCC), sıklıkla spleniumda olmak üzere korpus kallozumda geçici hasara yol açan; ilaçlar, malign neoplazmlar, enfeksiyonlar, subaraknoid kanama, metabolik bozukluklar gibi etiyolojilere bağlı gelişebilen klinik-radyolojik bir sendrom olarak kabul edilir. Hastaların bir kısmı etiyolojiye bağlı olarak birkaç gün içinde tamamen iyileşirken, bazıları ciddi seyredip pediatrik yoğun bakım ünitesine yatırılmayı gerektirir.

Yöntem: olgu bildirimi

Bulgular: 17 yaşında kız, iki gündür süren gastroenterit, ateş, şiddetli baş dönmesi ve 10-15 sn süren her iki gözünde her yeri bembeyaz görme şeklinde 20-25 kez tekrarlayan görme kaybı tarifliyor. Dış merkez başvurusunda nörolojik muayenesi (NM) doğal olarak değerlendirilip, difüzyon ağırlıklı beyin görüntüleme tetkikinde korpus kallosum(CC) spleniumunda orta hatta 7 mm çapında difüzyon kısıtlayan akut enfarkt ile uyumlu görünüm izlenmesi nedeniyle merkezimize sevk edilmiş. İlk değerlendirmesinde NM normaldi. İnme protokollü beyin MRG ve MR anjiyografi tetkikinde CC splenium düzeyinde CLOCC lehine değerlendirilen fokal difüzyon kısıtlılığı izlendi. MRG anjiyografi tetkikinde arterial yapılar patent olarak değerlendirildi. Ekokardiyografi normal bulundu. Trombofilik tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmadı. Etiyolojiye yönelik tetkiklerinde bakteriyel ve viral seroloji, solunum yolu PCR ile kan kültüründe patolojik bulgu saptanmadı. Gastroenterit moleküler panelinde Shigella /Enteroinvaziv E. Coli pozitifliği saptandı. Ampirik başlanan seftriakson tedavisine bir hafta devam edildi. Antikoagülan başlanmadı. İzlemede iskemik atak olmadı, NM normal seyretti, yatışının dokuzuncu günü tekrarlanan MRG'de lezyonda tam gerileme izlendi, kalıcı lezyon saptanmadı.

Sonuç: Enfeksiyon ile ilişkili CLOCC vakalarının prognozu çoğunlukla iyidir, ancak altta yatan etiyolojiye bağlı olarak ciddi vakalarda sekel gelişmesi mümkündür. CLOCC vakalarının erkenden tanınması inme, ensefalit, beyaz cevher hastalıkları gibi tanıların ekarte edilmesini, ileri tetkik ve gereksiz tedavilerden kaçınmayı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Çocuk , Gastroenterit , Korpus Kallozumun Sitotoksik Lezyonları (CLOCC)



PS - 035 SNX14 Gen Mutasyonuna Bağlı Otozomal Resesif Spinosebellar Ataksi (SCAR20): Gelişimsel Gecikme, Ataksi ve İşitme Kaybı ile Seyreden Bir Olgu

Amaç: Otozomal resesif spinosebellar ataksi tip 20 (SCAR20), SNX14 geninde biallelik patojenik varyantlara bağlı, çocukluk çağında erken başlayan ataksi ve serebellar atrofi ile seyreden nadir bir herediter ataksi formudur. Klinik bulguların birçok herediter ataksi ile örtüşebilmesi nedeniyle tanı gecikebilir. **Bu olgu sunumunda**, SCAR20 tanısı alan bir pediatrik hasta üzerinden, klinik ipuçları varlığında herediter ataksilerin erken dönemde ayırıcı tanıya dahil edilmesinin önemi vurgulanmaktadır.”

Olgu: Gelişimsel gecikme ile değerlendirilen hastada yürümeye başlama sonrası belirginleşen denge kaybı ve ataksik yürüme mevcuttu; desteksiz oturma ve emekleme kazanılmıştı. BERA'da bilateral işitme kaybı saptandı. Soygeçmişinde birinci derece akraba evliliği vardı. Miadında 4300 g C/S doğan hastanın postnatal dönemde sarılık ve enfeksiyon nedeniyle 2 hafta YYBÜ yatışı mevcuttu. Nörolojik muayenede nistagmus, titubasyon, ataksi ve hiporefleksi izlendi; AGTE'de tüm alanlarda gecikme saptandı. Beyin MRG'de diffüz serebellar atrofi mevcuttu. Klinik bulgular ve görüntüleme sonuçları herediter ataksi olasılığını desteklediğinden ileri etiyolojik inceleme planlandı; **WES** analizinde SNX14 geninde homozigot patojenik varyant saptanarak **SCAR20** tanısı doğrulandı.

Tartışma: Çocukluk çağında ataksiye nörogelişimsel gecikme, okülomotor bulgular ve serebellar atrofinin eşlik etmesi herediter ataksiler açısından güçlü bir uyarıcıdır. Bu klinik bulgular varlığında herediter ataksiler ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Böyle bir yaklaşım, uygun genetik incelemenin zamanında planlanmasını, tanısal sürecin kısılmasını ve aileye genetik danışmanlık verilmesini kolaylaştırır. Sunulan olgu, **SNX14 ilişkili SCAR20** tanısına giden süreçte klinik şüphenin belirleyici rolünü ve fenotipik spektrumda işitme kaybının da eşlik edebileceğini göstermektedir.



PS - 036 NADİR GÖRÜLEN BİR VAKA: NGLY1 EKSİKLİĞİ VE DİYAFRAGMA EVENTRASYONU

Ayşe Büşra PEKAL¹, Rumeysa ŞEVİK², Beste KIPÇAK YÜZBAŞI¹, Olcay GÜNGÖR¹, Mertcan Tan³, Kadri Karaer³

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji¹, DENİZLİ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları², DENİZLİ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Genetik³, DENİZLİ

1) GİRİŞ

Konjenital Deglikozilasyon Defekti Tip 1, konjenital nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır ve kromozom 3p24'te bulunan *NGLY1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (1). Hipotonisite, büyüme ve gelişme geriliği, hipolakrimi-alakrimi ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormalliklerle karakterizedir (1). Ayrıca konstipasyon, skolyoz, kornea ülserasyonu, konvüziyonlar, polinöropati ve beyin yapısal anomalileri gibi ek semptomlar görülebilir (3). 2012 yılında Need ve arkadaşları *NGLY1* geninde ilk patojenik varyantı tanımlamıştır (4). Nisan 2021 itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 75 vaka tanımlanmıştır (5) (6) (7).

Bu yazıda, nörolojik gelişim geriliği nedeniyle başvuran ve *NGLY1* geninde homozigot patojenik varyasyon tespit edilen ve literatürde daha önce bildirilmemiş diyafragma eventrasyonu olan bir kız hasta sunulmaktadır.

2) VAKA

Üç yaşındaki kız hasta, büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, nörogelişimsel gerilik, hipotoni, hipolakrimi, keratopati, beslenme güçlüğü, hipertransaminazemi, tekrarlayan pnömoni ve diyafragma eventrasyonu tanılarıyla takip edilmiştir. Beşinci ayında başını desteksiz tutamaması nedeniyle çocuk nöroloji polikliniğine başvurmuş ve hipotonik olduğu saptanmıştır. Hastaya hipotonik infant ön tanısıyla tüm ekzom dizilemesi (WES) uygulandı ve *NGLY1* geninde **c.1124_1125delAT** değişikliği homozigot olarak tespit edildi. Bu varyant, **patojenik** olarak değerlendirilmiştir (8).

3) TARTIŞMA

Hastamızda *NGLY1* literatürde belirtilen tüm semptomların tamamı mevcuttur. Daha önce bildirilen vakalarla uyumlu olarak, hastamızda ilk semptom başını desteksiz tutamama şeklinde ortaya çıkmış ve 5. ayda fark edilmiştir (7) (9) (10).

Literatürde, 7 yaşında epileptik aktiviteleri gelişen ve atipik progresif miyoklonik epilepsi tanısı alan hastalar bildirilmiştir (11). Literatürde 65 hastanın 39'unda (%60) epileptik nöbetlerin geliştiği belirtilmiştir (11). Bizim hastamızın takibinde EEG ve klinik olarak epileptik aktivitesi saptanmamış epilepsi açısından izleme alınmıştır.

4) SONUÇ

Literatür taramalarında *NGLY1* ile diyafragma eventrasyonu birlikteliği daha önce bildirilmemiştir. Bu vaka, olası yeni bir genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, bu ve gelecekteki çalışmalarda genotip-fenotip korelasyonunun belirlenmesi gerekmektedir.



Şekil 1. Sağ akciğer diyafragma eventrasyonu

5) KAYNAKÇA

1. Enns GM, Shashi V, Bainbridge M, Gambello MJ, Zahir FR, Bast T, Crimian R, Schoch K, Platt J, Cox R, Bernstein JA, Scavina M, Walter RS, Bibb A, Jones M, Hegde M, Graham BH, Need AC, Oviedo A, Schaaf CP, Boyle S, Butte AJ, Chen R, Chen R, Clark MJ., (10):751-8., Haraksingh R; FORGE Canada Consortium; Cowan TM, He P, Langlois S, Zoghbi HY, Snyder M, Gibbs RA, Freeze HH, Goldstein DB. Mutations in *NGLY1* cause an inherited disorder of the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway. Genet Med. 2014 Oct;16.



2. Chakrabarti A, Chen AW, Varner JD. A review of the mammalian unfolded protein response. *Biotechnol Bioeng*. 2011; 108:2777–2793.
3. Kariminejad A, Shakiba M, Shams M, Namiranian P, Eghbali M, Talebi S, Makvand M, Jaeken J, Najmabadi H, Hennekam RC. NGLY1 deficiency: Novel variants and literature review. *Eur J Med Genet*. 2021 Mar;64(3):104146.
4. Need AC, Shashi V, Hitomi Y, et al. Clinical application of exome sequencing in undiagnosed genetic conditions. *J Med Genet*. 2012;49:353-361.
5. Heeley J, Shinawi M. Multi-systemic involvement in NGLY1-related disorder caused by two novel pathogenic variants. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:816-820.
6. Lam C, Ferreira C, Krasnewich D, et al. Prospective phenotyping of NGLY1-CDDG, the first congenital disorder of deglycosylation. *Genet Med*. 2017;19:160-168.
7. rarediseases.org/rare-diseases/ngly1-deficiency.
8. Richards S, Aziz N, Bale S et al, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics . and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424.
9. Lipari Pinto P, Machado C., Janeiro P., Dupont J., Quintas S., Sousa A.B., Gaspar A. Ngly1 deficiency-a rare congenital disorder of deglycosylation. *JIMD Rep*. 2020;53:2–9.
10. Cahan E.M., Frick S.L. Orthopaedic phenotyping of ngly1 deficiency using an international, family-led disease registry. *Orphanet J. Rare Dis*. 2019;14:148.
11. Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K, Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S. Progressive myoclonic epilepsy as an . expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature. *Eur J Med Genet*. 2024 Feb;67:104895.



PS - 037 TEDAVİYE YANIT VERMEYEN AKUT DİSTONİDE ALTTA YATAN NADİR BİR NEDEN: OLGU SUNUMU

Ayşe Büşra PEKAL¹, Melike GÜMÜŞÇOBAN¹, Beste KIPÇAK YÜZBAŞI¹, Olcay GÜNGÖR¹,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji¹, DENİZLİ

GİRİŞ

Akut distoni, ani başlangıçlı, tonik veya klonik özellikte, sürekli ya da aralıklı agonist ve antagonist kas kontraksiyonları ile karakterize bir hareket bozukluğudur (1,2). Kas kontraksiyonları çoğunlukla asimetrik ve ağrılıdır. Bu olguda, akut distoni ayırıcı tanısında ayrıntılı anamnez ve tekrarlayan görüntüleme yöntemlerinin kritik önemini vurgulamayı amaçladık.

VAKA

Yedi yaşında kız hasta, altı gündür devam eden boynunu sol tarafa hareket ettirememesi, boyun ağrısı ve sağ tarafta kasılma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Başvurudan bir gün önce ateş öyküsü olduğu öğrenildi. Hastanın ilk başvurduğu merkezde çekilen servikal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi olağan olarak değerlendirilmiş ve fizik tedavi önerilmişti. Kliniğimizde yapılan beyin BT ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri normal saptandı. Klinik bulgular doğrultusunda ön tanı olarak akut distoni düşünüldü ve biperiden tedavisi başlandı. Ancak tedaviye yanıt alınmaması ve fizik muayenede solda palpasyonla ağrılı hafif şişlik saptanması üzerine, üç gün önce çekilmiş olan servikal BT yeniden radyoloji kliniğine ile konsülte edildi. Yeniden değerlendirmede anterior kesimde atlantoaksiyel mesafede dens axisin sağ laterale deplase olduğu ve C2-3 ile C3-4 seviyelerinde grade 1 anterolistezis bulunduğu raporlandı. Hasta beyin cerrahisi tarafından acil operasyona alındı. Travma açısından yeniden sorgulandığında, semptomların başlangıcından bir gün önce oyun oynarken takla attığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Distoni primer (idiyopatik) ve sekonder olarak sınıflandırılır (1). Sekonder nedenler arasında dopamin blokörleri ve antipsikotikler başta olmak üzere ilaçlar, enfeksiyöz süreçler, travma, serebral palsy, hipoksik-iskemik ensefalopati ve metabolik hastalıklar yer almaktadır (1,2). Özellikle standart tedaviye yanıt vermeyen akut distoni olgularında, ayrıntılı travma öyküsü yeniden sorgulanmalı ve görüntüleme yöntemleri tekrar değerlendirilmelidir (3).

SONUÇ

Akut distoni ayırıcı tanısında, nadir de olsa minör travmaya bağlı servikal vertebra patolojilerinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik şüphe varlığında görüntülemelerin tekrarlanması, doğru tanı ve uygun tedavi açısından hayati öneme sahiptir (3).

KAYNAKLAR

- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement Disorders*. 2013;28(7):863–873.
- Jankovic J. Dystonia: clinical features, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurology*. 2006;5(10):864–872.
- Pang D, Li V. Atlantoaxial rotatory fixation: part 2—new diagnostic paradigm and a new classification based on motion analysis using computed tomographic imaging. *Neurosurgery*. 2005;57(5):941–953.



PS - 038 Fasiyal Miyotoni ile Başvuran İki Nadir Genetik Sendrom: Stüve–Wiedemann ve Schwartz–Jampel Olguları ve Sodyum Kanal Blokörü Deneyimi

Ayşe Sandıkkaya, Cengiz Havalı

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Giriş

Fasiyal miyotoni, çocukluk çağında epileptik nöbetleri taklit edebilen, nadir görülen ve ayırıcı tanısı geniş bir klinik bulgudur. Özellikle nadir genetik sendromlarda ortaya çıkan miyotonik kas aktivitesinin epileptik fenomen olarak yanlış yorumlanması, tanı ve tedavide gecikmelere yol açabilmektedir. Bu olgu sunumunda, klinik seyir ve sistemik tutulum açısından farklılık gösteren iki nadir genetik sendromlu hastada fasiyal miyotoni tedavisinde sodyum kanal blokörü kullanımına ilişkin klinik deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Fasiyal kasılma ve nöbet benzeri ataklar ile başvuran iki pediatrik hastanın klinik ve genetik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Miyotonik bulgulara yönelik uygulanan sodyum kanal blokörü tedavilerine verilen klinik yanıtlar analiz edildi.

Bulgular ve Olguların Sunumu

Birinci olgu, neonatal dönemden itibaren solunum ve beslenme güçlüğü ile seyreden, genetik olarak doğrulanmış Stüve–Wiedemann sendromu tanımlı erkek hastaydı. İzleminde epileptik nöbetler nedeniyle antiepileptik tedavi kullanımı bulunmakla birlikte, fasiyal kasılma atakları klinik olarak epileptik fenomenlerden ziyade miyotonik rijidite ile uyumlu olarak değerlendirildi. Dört aylıkken başlanan karbamazepin tedavisi ile belirgin ve hızlı klinik yanıt elde edildi. Ancak hasta, izlem sürecinde gelişen solunum komplikasyonları nedeniyle yedi aylıkken kaybedildi.

İkinci olgu, Schwartz–Jampel sendromu tanımlı dokuz yaşında kız hastaydı ve fasiyal miyotoni ile yavaş yürüme yakınmaları mevcuttu. Her iki olguda karbamazepin tedavisi başlanmış olup, Schwartz–Jampel olgusunda parsiyel yanıt alınması üzerine meksiletin tedaviye eklenmiştir. Bu kombinasyon tedavisi ile fonksiyonel kazanımda belirgin artış gözlenmiştir.

Olgu 1: Stüve–Wiedemann sendromu	Olgu 2: Schwartz–Jampel sendromu
Erkek / neonatal başlangıç Başvuru Bulguları: Solunum ve beslenme güçlüğü, fasiyal kasılmalar Epileptik nöbetler mevcut, antiepileptik tedavi kullanımı Fasiyal ataklar epileptik değil, miyotonik rijidite ile uyumlu Karbamazepin (4. ayda) Belirgin ve hızlı klinik yanıt 7. ayda solunum komplikasyonları nedeniyle exitus	Kız / 9 yaş Başvuru Bulguları: Fasiyal miyotoni, yavaş yürüme Nöbet öyküsü yok Miyotonik kas aktivitesi ön planda Karbamazepin (Parsiyel yanıt) Meksiletin eklendi Kombine tedavi ile fonksiyonel kazanım artışı
Stüve–Wiedemann Sendromu Otozomal resesif geçişli nadir bir iskelet displazisidir. Neonatal dönemde belirgin solunum ve beslenme güçlüğü, hipotoni ve otozomal disfonksiyon ile karakterizedir. Erken dönem mortalite ile seyredebilir.	Schwartz–Jampel Sendromu Nadir görülen genetik bir miyotonik sendromdur. Sürekli kas aktivitesi, fasiyal miyotoni, eklem kontraktürleri ve hareketlerde yavaşlık ile karakterizedir. Çocukluk çağında tanı alır ve kronik seyir gösterir.

Tartışma

Fasiyal miyotoni, erken çocukluk döneminde epileptik nöbetlerle karışabilen önemli bir klinik fenomendir. Olgularımızda normal EEG bulguları, ayırıcı tanıda nöbet dışı nedenlerin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Miyotoninin temel patofizyolojisinde kas membran hipereksitabilitesi ve voltaj bağımlı sodyum kanal disfonksiyonu yer almaktadır. Schwartz–Jampel sendromunda ise perlekan eksikliğine bağlı asetilkolinesteraz disfonksiyonu, sinaptik asetilkolin birikimi üzerinden miyotoniye açkılayan ek bir mekanizma sunmaktadır.

Stüve–Wiedemann sendromu ile Schwartz–Jampel’in aynı klinik spektrum içinde değerlendirilebileceği literatürde bildirilmektedir. İlk olgumuzda sodyum kanal blokörüne gözlenen belirgin yanıt, ağır neonatal formlarda bildirilen sınırlı tedavi yanıtı bilgisine katkı sağlayabilecek niteliktedir.

Sonuç

Fasiyal miyotoni ile başvuran çocuklarda epileptik ve miyotonik fenomenlerin ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir. Doğru tanı gereksiz antiepileptik tedavileri önlerken, uygun olgularda sodyum kanal blokörleri etkili bir tedavi seçeneği sunulabilir.

Kaynaklar

- 1-Spillane, J., Trip, J., Drost, G., Faber, C. G., Hanna, M. G., Nevitt, S. J., & Vivekanandam, V. (2025). Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2025(4), Article CD004762
- 2- Saltarella, I., Laghetti, P., Dell’Atti, S., Altamura, C., & Desaphy, J. F. (2025). Pharmacological therapy of non-dystrophic myotonias. *Acta Myologica*, 44, 23-27
- 3- Kuntawala, D. H., Vitorino, R., Cruz, A. C., Martins, F., & Rebelo, S. (2025). Multisystem Symptoms in Myotonic Dystrophy Type 1: A Management and Therapeutic Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(11), 5350.



PS - 040 Erciyes Üniversitesi Pediatrik Nöroloji Kliniğinde 2014 Ocak-2021 Haziran Tarihleri Arasında Takip Edilen Akut İskemik İnfarktlı Olguların Değerlendirilmesi

Sena Berra Tatar¹, Hakan Gümüş², Ayten Güleç³, Dilek Türkmen², Filiz Kahraman⁴, Mehmet Canpolat², Hüseyin Per²

¹Köşk İlçe Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

³Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyoloji Kliniği

Amaç: Bu çalışma, akut iskemik inmeli çocuk olguların hastalık sunumlarını, progresyonlarını, komorbidite durumlarını ve tedavi ile ilişkili parametrelerini değerlendirmeyi; böylece sekel ve kayıpların önlenmesine katkı sağlayacak erken tanı ve tedavi protokollerinin gelişimine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde Ocak 2014–Haziran 2021 tarihleri arasında takip edilen akut iskemik inme tanılı 80 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, elektroensefalografi (EEG) bulguları, radyolojik görüntülemeleri, tedavi yaklaşımları ve prognozları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %52,5'i erkek olup yaşları 1 ay–18 yıl arasındaydı. En sık başvuru yakınması nöbeti. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hastaların tamamına yakınında uygulanmış olup tanı koydurucu idi. İlk görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilen olguların ise yalnızca üçte birinde tanısız bulgu saptandı. Semptom başlangıcı ile tanısız görüntüleme arasındaki medyan süre 24,3 saat olup, ilk görüntülemenin tanısız olmadığı durumlarda bu sürenin belirgin uzadığı görüldü. En sık etiyolojik faktör enfeksiyon olarak belirlenirken olgular arasında literatürde sınırlı sayıda bildirilen MIS-C ilişkili bir vaka da yer aldı. Başvuru ve takip EEG'leri arasındaki iyileşme, erken tanı ve tedavinin yanı sıra sekel gelişimine yol açabilecek eşlik eden durumların erken tanımlanıp yönetilmesinin önemini ortaya koydu.

Sonuç: Çocukluk çağı iskemik inmelerde prognoz, etiyoloji ve erken tanı ile yakından ilişkilidir. Etiyolojide literatürden farklı olarak enfeksiyonların ön planda olması ve MRG'nin tanıdaki üstünlüğü erken görüntüleme ve sistematik protokollerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı iskemik inme, stroke, tromboz



PS - 041 SPASTİK PARAPLEJİ 56 TANILI ADÖLESAN BİR KIZ OLGU

Başak G, Ömer Lütfi K, Dilek Ç

GİRİŞ:

Hereditör spastik paraplejiler (HSP), alt ekstremitelerde progresif spastisite ve güçsüzlük ile karakterize heterojen nörodejeneratif hastalıklardır. Bu hastalıklar, eşlik eden bulguların varlığına göre basit ve komplike formlar olarak sınıflandırılır.

Spastik parapleji tip 56 (SPG56), *CYP2U1* genindeki biallelik mutasyonlara bağlı, nadir görülen otozomal resesif kalıtım gösteren, erken başlangıçlı ve progresif bir HSP alt tipidir. *CYP2U1* geni, yağ asidi metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450 ailesine ait bir enzimi kodlamaktadır. SPG56 genellikle alt ekstremitelerde belirgin spastisiteye ve güçsüzlüğe bağlı yürüme bozuklukları ile karakterizedir ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde üst ekstremiteler de etkilenir. Bu tip aynı zamanda entelektüel yetersizlik, distoni, serebellar ataksi, periferik nöropati, görme bozuklukları gibi ek bulguların eklendiği komplike formdur.

MATERYAL METOT:

Sıkıştırıcı vasıfta, frontal bölgeye lokalize olan baş ağrısı ile başvuran 15 yaşında bir kız olguyu sunuyoruz.

BULGULAR:

İki aydır 2-3 saat süren, sıkıştırıcı vasıfta, frontal bölgeye lokalize olan bulantı, kusmanın eşlik etmediği baş ağrısı ile hasta başvurdu. Tek kelimelerine 3 yaşında, yürümeye ise 2,5 yaşında başladığı sonrasında yürümesinin gerilediği ve sık sık düşmeleri olduğu öğrenildi. İki defa da aşıl tendon kısılgılığı nedeniyle opere olduğu belirtildi. Anne babası hala dayı çocukları idi. Nörolojik muayenesinde bilateral alt ekstremitelerde derin tendon refleksi(DTR) artışı ve spastisite görüldü. Bilateral planter fleksör yanıt, kas gücü bilateral alt ekstremitelerde distalinde 4/5, bilateral ayak 3/5 MRC idi. Beyin manyetik rezonans (MRG) görüntülemesinde bilateral putamen ve kaudat nükleusta hacim kaybı, kalsifikasyon mevcuttu. Tüm ekzom dizileme analizinde (WES) *CYP2U1:c.895A>T* geninde homozigot patojenik varyant saptandı.

SONUÇ:

SPG56 nadir görülen sıklıkla komplike fenotip ile seyreden bir tablodur. Literatürde **SPG56** olgularında en sık bildirilen klinik bulgular arasında bilişsel işlevlerde bozulma ile birlikte progresif yürüme bozukluğu yer almaktadır. Yürüme bozukluğu; kazanılmış motor becerilerin gerilemesi, dengesiz yürüyüş paterni ve tekrarlayan düşmeler ile karakterizedir. Klinik spektrumda ayrıca alt ekstremitelerde belirgin spastisite, alt ve üst ekstremitelerde kas gücü azalması, subklinik aksonal nöropati, distonik hareketler ve hafif derecede serebellar bulgular izlenebilmektedir. Beyin MRG **T2 FLAIR** da en yaygın radyolojik bulgu periventriküler beyaz cevherde hiperintensite artışı olup, olgularda nadiren bazal gangliyonlarda kalsifikasyonlar da tanımlanmıştır. Bu olguda hastanın 2.5 yaşında yürümeye başlaması, erken dönem motor gelişim geriliğini göstermekte olup, ilerleyen süreçte ortaya çıkan sık düşmeler ve yürüme bozukluğu progresif bir seyri düşündürmektedir. Bu klinik özellikler, SPG56'nın erken başlangıçlı ve ilerleyici vasfı ile uyumludur.

SPG56 için küratif bir tedavi bulunmamakla birlikte, fizyoterapi spastisiteye yönelik birinci basamak tedavidir. Otozomal resesif kalıtım paterni nedeniyle genetik danışmanlık önem taşımaktadır. Progresif yürüme bozukluğu olan hastalarda, nadir de olsa SPG56 ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: CYP2U1 geni, kalsifikasyon, spastik parapleji 56

Kaynakça

- 1.Sharawat IK, Panda PK, Dawman L. Spastic Paraplegia-56 due to a Novel CYP2U1 Truncating Mutation in an Indian Boy: A New Report and Literature Review. *J Pediatr Neurosci*. 2021;16:71-74.
- 2.Legrand A, Pujol C, Durand CM, Mesnil A, Rubera I, Duranton C et al Pseudoxanthoma elasticum overlaps hereditary spastic paraplegia type 56. *J Intern Med*. 2021;2895:709-725.
- 3.Durand CM, Dhers L, Tesson C, Tessa A, Fouillen L, Jacquéré S et al. CYP2U1 activity is altered by missense mutations in hereditary spastic paraplegia 56. *Hum Mutat*. 2018 ;391:140-151.
4. Minase, G., Miyatake, S., Nabatame, S. et al. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination. *J Hum Genet* 62, 997–1000 (2017).
5. Alotayk, N. I., Almunyif, R. M., & Moukais, I. S. (2024). A 5-year-old girl case of spastic paraplegia type 56, a mutation in the CYP2U1 gene. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 11(4), 470–474.



PS - 042 Yaygın kontraktür ve neonatal solunum yetmezliği ile başvuran olguda CNTNAP1 homozigot varyantı: klinik-genetik korelasyon

Başak Uzunyayla Sayıcı¹, Merve Soğukpınar¹, Havva Akmaç Ünlü¹

¹SBÜ Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç:

Neonatal dönemde ağır hipotoni, uzamış mekanik ventilasyon gereksinimi ve yaygın kontraktürlerle seyreden bir olgunun klinik, nörogörüntüleme ve moleküler genetik bulgularının sunulması amaçlandı.

Yöntem:

Olgunun klinik özellikleri, nörolojik muayene bulguları, metabolik incelemeleri, nörogörüntüleme sonuçları ve moleküler genetik verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular:

On dokuz yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, 39 gebelik haftasında sezaryen ile 3150 g doğan kız olguda prenatal dönemde polihidramnios öyküsü mevcuttu. Doğum sonrası solunum sıkıntısı, konjenital pnömoni, ağır hipotoni ve bilateral pes ekinovarus nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izleme alınan hasta, postnatal 3. günde entübe edildi ve izleminde sürekli mekanik ventilasyon desteği gereksinimi gösterdi. Postnatal 8. ayda trakeostomi açılan hasta halen trakeostomi ile izlenmektedir. Anne-baba arasında akraba evliliği mevcuttu. Nörolojik muayenede frontal bossing, bitemporal darlık, V şeklinde üst dudak, yüksek damak, miyopatik alt yüz görünümü, yaygın hipotoni, global arefleksi ve omuz, el metakarpofalangeal eklemleri, dizler ve ayak bileklerinde belirgin kontraktürler saptandı. Metabolik incelemeler ve ekokardiyografi normaldi. Kraniyal MRG'de ileri derecede ventrikülomegali/hidrosefali, korpus kallozumda incelme, retroserebellar mega sisterna magna, serebral atrofi ve beyaz cevher hacminde azalma izlendi. Moleküler genetik incelemede **CNTNAP1 c.2168G>T (p.Cys723Phe) homozigot** varyantı saptandı; anne ve babada heterozigot taşıyıcılık gösterildi. Eşlik eden diğer varyantlara karşın klinik tablo öncelikle **CNTNAP1 ilişkili konjenital hipomiyelinizan nöropati / lethal konjenital kontraktür sendromu spektrumu** ile uyumlu değerlendirildi.

Sonuç:

Neonatal başlangıçlı ağır hipotoni, ventilatör bağımlılığı, arefleksi ve yaygın kontraktürlerle seyreden olgularda **CNTNAP1** ilişkili hastalıklar ayırıcı tanıda ön planda düşünülmelidir. Bu olguda saptanan homozigot varyantın fenotiple güçlü uyumu ve aile içi segregasyonun otozomal resesif kalıtımı desteklemesi, varyantın klinik anlamlılığını güçlendirmektedir.

Anahtar kelimeler: Artrogripozis, CNTNAP1, neonatal hipotoni, konjenital hipomiyelinizan nöropati



PS - 043 Ağır Nörogelişimsel Etkilenme ve Epilepsi ile Seyreden Distroglikanopati

Başak Uzunyayla Sayıcı¹, Merve SOĞUKPINAR¹, Havva AKMAZ ÜNLÜ¹

¹SBÜ. Van Bölge Devlet Hastanesi

Amaç:

Prenatal hidrosefali ile başlayan, ağır nörogelişimsel bozukluk ve dirençli epileptik nöbetlerle seyreden 3 yıl 2 aylık kız olguda, **CRPPA (CDP-L-ribitol pyrophosphorylase A; eski adıyla ISPD) ilişkili distroglikanopati [muscular dystrophy-dystroglycanopathy type A7 (MDDG-A7)]** fenotipinin klinik, radyolojik ve genetik bulgular eşliğinde sunulması amaçlandı.

Yöntem:

Olgunun klinik özellikleri, nörolojik ve dismorfolojik muayene bulguları, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG), laboratuvar verileri ile tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing, WES) ve segregasyon analizi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular:

Prenatal dönemde hidrosefali saptanan olgu 37. gebelik haftasında sezaryen ile doğdu ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2 ay izlendi. Epileptik nöbetleri yenidoğan döneminde tonik kasılma ve eşlik eden siyanoz atakları şeklinde başladı. Üç aylıkken siyanozun eşlik ettiği uzamış jeneralize tonik nöbet nedeniyle entübe edildi; mekanik ventilasyondan ayrılamaması üzerine trakeostomi ve perkütan endoskopik gastrotomi uygulandı. Baş kontrolü, oturma ve konuşma gelişmedi. Son dönemde nöbetlerinin günde 10–20 kez kısa süreli kasılma, lateral bakış sabitlenmesi ve oral otomatizmalar şeklinde tekrar ettiği bildirildi. Anne ve baba ikinci derece kuzen olup ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Muayenede mikrosefali, turrisefali, bitemporal darlık, sinofris, dolgun yanaklar, distal tapering, göz takibinin olmaması, sağ ezotrope ve yaygın ekstremitte kontraktürleri saptandı. Muayenede hipotonik, derin tendon refleksleri alınamıyor, plantar yanıtlar lakayt değerlendiriliyordu. Serum kreatin kinaz düzeyi 1668 U/L idi. EEG’de diffüz serebral disfonksiyon zemininde bilateral santral-parietal-okspital bölgelerde sık diken deşarjları izlendi. Kraniyal MRG’de şantlı hidrosefali, septum pellucidum agenezisi, yaygın polimikrogiri, belirgin beyaz cevher sinyal değişiklikleri, beyin sapı incilmesi, serebellar disgenezi, vermis agenezisi, dördüncü ventrikülle ilişkili kistik dilatasyon, akuadukt darlığı, yaygın parenkimal kanama sekelleri, sol frontal ensefalomalazi ve servikal siringks saptandı. WES analizinde **CRPPA c.244C>T homozigot**, olası patojenik varyant saptandı; ebeveynlerde heterozigot olduğu gösterildi.

Sonuç:

Prenatal başlangıçlı hidrosefali, yenidoğan döneminde başlayan epileptik nöbetler, ağır nörogelişimsel bozukluk, dismorfik bulgular, kontraktürler, kreatin kinaz yüksekliği ve yaygın kortikal-posterior fossa malformasyonları ile karakterize nörogörüntüleme paterninin **CRPPA homozigot varyantı** ile birlikteliği, olguda **MDDG-A7** ile uyumlu güçlü bir fenotip-genotip korelasyonunu desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Distroglikanopati, epilepsi, konjenital beyin malformasyonları, CRPPA



PS - 044 Erken Başlangıçlı Dirençli Epilepsi ve Progresif Spastisite: Bazal Ganglionlarda Demir Birikimi ile Seyreden Bir Olgu

Başak Uzunyayla Sayıcı¹, Merve SOĞUKPINAR¹, Fehime ERDEM KARAPINAR¹, Havva AKMAZ ÜNLÜ¹

¹SBÜ. Van Bölge Devlet Hastanesi

Amaç:

Erken çocukluk döneminde epilepsi ve ağır global gelişimsel gerilik ile başlayan, adölesan dönemde progresif spastisite ve bazal ganglionlarda demir birikimi paterni ile belirlenen bir olguda, klinik, elektroensefalografik, nörogörüntüleme ve genetik bulguların tanısallık katkısının ortaya konulması amaçlandı.

Yöntem:

Olgunun klinik özellikleri, nörolojik muayene bulguları, elektroensefalografi (EEG), kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (kraniyal MRG) ve genetik inceleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular:

On dört yaşındaki kız olguda erken bebeklik döneminden itibaren belirgin nörogelişimsel etkilenme mevcuttu. Baş kontrolü sekizinci ayda, destekli oturma dokuzuncu ayda kazanılmış; ancak desteksiz oturma, bağımsız yürüme ve anlamlı sözel iletişim gelişmemişti. Olgu yalnızca mama ve sıvı gıdalarla oral alım sürdürebilmekteydi. Epileptik nöbetler üç aylıkken davranış duraksaması şeklinde başlamış, izlem sürecinde nöbet semiyolojisi değişkenlik göstermiş, son bir yıl içerisinde jeneralize tonik nöbetler belirlenmiş ve yakın dönemde kümelenme özelliği kazanmıştı. Çoklu antiepileptik tedavilere rağmen nöbet kontrolü sağlanamamış, bu nedenle hasta dirençli epilepsi kapsamında vagal sinir stimülasyonu açısından ileri merkeze yönlendirilmişti. Nörolojik muayenede mikrosefali, yaygın spastisite, artmış derin tendon refleksleri, bilateral klonus, çoklu eklem kontraktürleri ve skolyoz saptandı. EEG’de yaşına göre belirgin derecede yavaş zemin aktivitesi ile sağ temporal, sağ frontal ve sol oksipital bölgelerde bağımsız multifokal epileptiform deşarjlar izlendi. Kraniyal MRG’de ağır serebral atrofi, belirgin ventrikülomegali ve ılımlı serebellar atrofi saptandı. T2 ağırlıklı kesitlerde globus pallidus dışındaki bazal ganglionlarda sinyal artışı izlenirken, kanamaya duyarlı sekanslarda bilateral globus pallidus ve substantia nigra düzeyinde belirgin sinyal kaybı dikkati çekti. Tüm ekzom dizilemesinde **WDR45 geninde heterozigot**, yüksek olasılıkla patojen varyant saptandı. Varyantın ebeveynlerde gösterilememesi, bulgunun de novo gelişim lehine değerlendirilmesini sağladı.

Sonuç:

Erken başlangıçlı gelişimsel epileptik ensefalopati tablosuna progresif spastisite ve kraniyal manyetik rezonans görüntülemede bilateral globus pallidus ile substantia nigra saptanan tipik demir birikimi paterninin eşlik etmesi, olguda **WDR45 ilişkili beta-propeller protein ilişkili nörodejenerasyon (BPAN)** tanısını güçlü biçimde desteklemektedir. Klinik ve radyolojik bulgular arasındaki yüksek düzeyde uyum tanısallık katkısı belirgin olarak güçlendirmektedir.

Anahtar kelimeler: BPAN, WDR45, epilepsi, global gelişimsel gerilik, NBIA



PS - 045 Benzer Fenotip, Farklı Tanı: POLR1C-HLD Tanılı Kardeşlerde Wilson Hastalığı

Başak Uzunyayla Sayıcı¹, İlksen Kökbaş¹, Merve Soğukpınar¹, Havva Akmaz Ünlü¹

¹SBÜ Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç:

POLR1C ilişkili hipomiyelinizan lökodistrofi tanılı iki kız kardeşte, benzer klinik seyre karşın yalnızca bir kardeşte eşlik eden Wilson hastalığının saptanmasını sunarak, progresif nörolojik fenotiplerde ek ve tedavi edilebilir tanıların araştırılmasının önemini vurgulamayı amaçladık.

Yöntem:

Akraba evliliği bulunan bir ailede progresif tremor ve ataksi ile izlenen iki kız kardeşin klinik özellikleri, nörolojik muayene bulguları, seri kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları, biyokimyasal incelemeleri ve genetik analizleri retrospektif olarak değerlendirildi. Ablada tüm ekzom dizileme ile saptanan **POLR1C** varyantı kardeşte doğrulandı. Kronik transaminaz yüksekliği ve bakır metabolizması bozukluğu saptanan kardeşte **ATP7B** analizi yapıldı. Ablanın WES verisi de kardeşte saptanan varyant açısından yeniden değerlendirildi.

Bulgular:

Her iki olguda da yaşamın ilk yılına kadar nörogelişim doğal olup, 1 yaş sonrasında ellerde, ayaklarda ve başta başlayan tremor ile dengesizlik yakınmaları ortaya çıktı. İzlemede her iki kardeşte de tremorun şiddeti arttı; yürüme ve konuşma işlevlerinde progresif bozulma gelişti. Nörolojik muayenelerinde okulo-motor apraksi, kesintili takip hareketleri, gövde ataksisi, baş ve üst ekstremitelerde yüksek amplitüdü düşük frekanslı tremor, dismetri ve disdiadokokinezi saptandı; kardeş olguda bunlara ek olarak sol alt ekstremitelerde distoni mevcuttu. Seri kraniyal MRG incelemelerinde her iki olguda yaygın hipomiyelinizasyon ile uyumlu beyaz cevher değişiklikleri ve belirgin serebellar atrofi izlendi. Genetik incelemelerde her iki kardeşte **POLR1C c.326G>A homozigot patojenik varyant** saptanarak hipomiyelinizan lökodistrofi tanısı doğrulandı. Abla olguda ayrıca endokrin değerlendirmede hipogonadotropik hipogonadizm belirlendi; progesteron ile çekilme kanaması sağlanamaması üzerine östrojen-progesteron içeren kombine hormon tedavisi başlandı. Aile öyküsünde, annenin dayısının kızının 16 yaşında, teyzesinin oğlunun ise 19 yaşında benzer şekilde ellerde tremor ve yürüme kaybı öyküsü sonrası kaybedildiği öğrenildi.

Kardeş olguda 2017 yılından beri süregelen transaminaz yüksekliği nedeniyle yapılan ileri incelemede düşük serüloplazmin düzeyi, artmış 24 saatlik idrar bakır atılımı, hafif hepatomegali ve hepatik parankimal ekojenite artışı ile birlikte **ATP7B c.3842G>T (p.G1281V) homozigot** varyant saptandı; bulgular Wilson hastalığı ile uyumlu değerlendirilerek trientin ve çinko tedavisi başlandı. Ablada ise WES analizinde **ATP7B** geninde anlamlı varyant saptanmadı; kardeşte tanımlanan mutasyon açısından WES verisinin yeniden değerlendirilmesinde de patojenik değişiklik gösterilemedi.

Sonuç:

POLR1C ilişkili hipomiyelinizan lökodistrofi, aile içindeki ortak nörolojik fenotipi açıklamakla birlikte, izlemede gelişen kronik transaminaz yüksekliği ek bir tanı olasılığını düşündürmelidir. Özellikle tedavi edilebilir bir hastalık olan Wilson hastalığının, uygun klinik ve laboratuvar ipuçları varlığında araştırılması tanısal doğruluk ve hasta yönetimi açısından kritik önemdedir. Bu olgu, benzer fenotipe sahip kardeşlerde dahi klinik tablonun tek bir genetik tanı ile açıklanamayacağını ve eşlik eden tedavi edilebilir hastalıkların ayrıca araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ataksi, hipomiyelinizan lökodistrofi, Wilson hastalığı



PS - 047 Multisistemik Tutulumla Giden Epileptik Ensefalopati Olgusu : GAMT-2 Eksikliği

Mehmetcan Sezer, Efnan Aydın, Ali Zeki Bedir, Esmanur Demir, Mehpere Sarı Yanartaş, Şeyma Sönmez Şahin, Elif Yüksel Karatoprak
İstanbul Medeniyet Üniversitesi / Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

ÖZET

GAMT (Guanidoasetat Metiltransferaz) eksikliği, Serebral Kreatin Eksikliği Sendromu Tip 2 olarak da bilinen, nadir görülen ancak tedavi edilebilir bir metabolik bozukluktur. Hastalık; global gelişimsel gerilik, dirençli epilepsi, nöromotor disfonksiyon ve davranışsal bozukluklar gibi geniş bir klinik yelpazesiyle kendini göstermekte; bu özgül olmayan bulgular nedeniyle tanınal gecikme kaçınılmaz hale gelebilmektedir. Bu çalışmada, epileptik ensefalopati ve global gelişimsel gerilik ön plana çıkan, ebeveyn akrabalığı öyküsü bulunan dört yaşında erkek bir olgu sunulmaktadır. Çoklu antiepileptik ilaçlara rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan hastada, hedefli ekzom dizileme ile GAMT geninde homozigot patojenik bir varyant (c.403G>A; p.Asp135Asn) saptanmış ve tanı kesinleştirilmiştir.

Tanının doğrulanmasının ardından başlanan yüksek doz kreatin takviyesi (400 mg/kg/gün) ile hastanın çevresel uyaranlara yanıtı ve iletişim becerilerinde kısmi iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bununla birlikte dirençli epilepsi tablosu tam olarak kontrol altına alınamamıştır. Bu vaka; GAMT eksikliğinde erken tanı ve tedavinin kritik önemini, kreatin replasmanının potansiyel yararlarını ve nörolojik iyileşmenin bazı hastalarda sınırlı kalabileceğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Multidisipliner takip, düzenli metabolik ve nörolojik izlem ile tedaviye erken başlanması, hastalığın etkin yönetimi açısından vazgeçilmez unsurlar olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler

•GAMT eksikliği • Serebral kreatin eksikliği sendromu • Epileptik ensefalopati • Dirençli epilepsi • Global gelişimsel gerilik • Kreatin takviyesi

Giriş

Öğrenme güçlükleri, epilepsiler ve nörogelişimsel dönüm noktalarına ulaşmadaki gecikmeler; genetik, metabolik ve nörolojik incelemeleri gerektirmektedir [1]. Hastalar neonatal dönemde, çocukluk çağında veya daha ileri yaşlarda tanı alabilmektedir [2]. Bazı metabolik bozukluklar, metabolit replasmanı veya enzim tedavileriyle belirgin iyileşme göstermektedir [3]. Bununla birlikte, belirli alanlarda iyileşme gözlemlense de bazı vakalarda yeterli yanıt görülmemektedir.

Serebral Kreatin Eksikliği Sendromu Tip 2 olarak da bilinen Guanidoasetat Metiltransferaz (GAMT) eksikliği, bu hastalıklar grubunda olup global gelişimsel gerilik, dirençli epilepsi ve nöromotor disfonksiyonla karakterize olan ancak tedavi edilebilir nadir bir metabolik hastalıktır [4,5]. Bu çalışmada, GAMT eksikliği tanısı alan bir olgunun tedavi süreci sunulmaktadır.

Yöntem

Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Araştırma ve Eğitim Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde takip edilen olgunun EEG kayıtları alınmış, kraniyal MR görüntülemesi yapılmış ve MR spektroskopisi (MRS) ile metabolit düzeyleri incelenmiştir. İdrar organik asitleri başta olmak üzere kapsamlı metabolik tarama testleri uygulanmış ve hedefli ekzom dizileme (CES) gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

4 yaş erkek hasta, beş aylıkken baş düşürme, gözlerde kayma ile seyreden paroksizmal epizotlar nedeniyle ilk kez sağlık kuruluşuna başvurmuştu. Klinik özellikleri atonik nöbet ile uyumlu olabilecek bu epizotlar sonrası dış merkezde takip edilen hastada hipoglisemi ve hiponatremi saptanmış, bu nedenle çocuk metabolizma hastalıkları bölümü ile birlikte değerlendirme yapılmıştı. Sekiz aylıkken fenobarbital tedavisi başlanan hasta, ilacı 12 aylık olana kadar düzenli kullanmış, daha sonra yaklaşık beş ay süreyle ilaca erişememişti. On yedi aylıkken nöbetlerinin devam etmesi ve gelişimsel gerilik bulgularının belirginleşmesiyle hastanemize başvurdu. İzleminde motor, dil ve sosyal gelişim alanlarında gecikme saptandı. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde spastisite mevcuttu.

EEG Bulguları

EEG incelemesi; epileptik ensefalopatiyle uyumlu olarak bilateral senkron ve asenkron diken-dalga ile polidiken-dalga paroksizmleri dahil yaygın jeneralize ve fokal epileptiform aktivite ortaya koymuştur (Şekil 1).

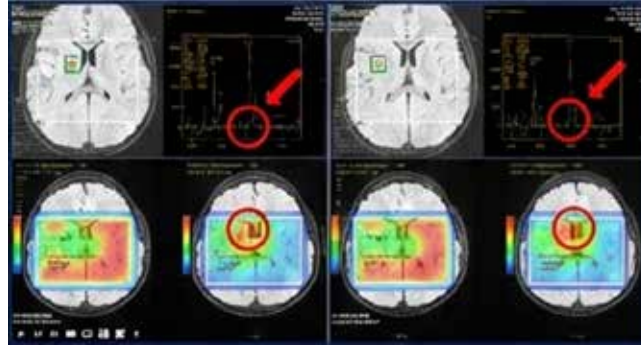


Şekil 1: EEG incelemesinde epileptik ensefalopati ile uyumlu, yaygın jeneralize ve fokal epileptiform aktivite, bilateral senkron ve asenkron diken-dalga ve çoklu diken-dalga paroksizmleri izlenmiştir.



Metabolik ve Genetik Değerlendirme

Yapılan metabolik testler olağan saptanmış ve hedefli ekzom dizilemede GAMT geninde homozigot patojenik bir varyant (c.403G>A; p.Asp135Asn) saptanmıştır. MR spektroskopisinde de bazal gangliyonlarda 3,0 ppm'deki kreatin pikinin yokluğunu gösterilmiş ve tanıyı desteklemiştir (Şekil 2).



Tedavi Süreci ve Yanıtı

Anti-nöbet ilaç tedavisi ilk olarak fenobarbital olan hastanın tedavisi levitirasetam ile başlanmıştır ardından klobazam ve topiramat eklenmiştir. Nöbet sayısı ve sıklığı artan hasta status epilepticus nedeniyle bir ay çocuk yoğun bakım yatışı olmuştur. Bu süreçte anti-nöbet ilaçlarına lakosamid eklenmiş ve mitokondriyal destek tedavisi (L-karnitin, biyotin, B6 vitamini) başlanmıştır. Genetik tanının doğrulanmasının ardından yüksek doz kreatin takviyesi (400 mg/kg/gün) başlanmıştır. Kreatin tedavisi ardından çevresel uyaranlara yanıtı ve iletişimde iyileşmeler olduğu görülmüştür. Buna karşın dirençli epilepsisi devam eden hastada kreatin tedavisi ardından nöbet sıklığı ve sayısında azalma olup tekrar eden bir status epilepticus gözlenmemiştir.

Tartışma

GAMT eksikliği; global, motor, bilişsel veya dil gelişimsel gecikmeleri —çoğunlukla nöbetler veya epilepsi eşliğinde— ile hipotoni, spastisite veya distoni gibi çeşitli hareket bozuklukları ile karakterize, nadir ancak tedavi edilebilir bir metabolik bozukluktur. Buna ek olarak entelektüel yetersizlik, otizm benzeri davranışsal sorunlar, konuşma gelişiminde gecikme ve yürüyüş bozuklukları da tabloya eşlik edebilmektedir [6]. Neredeyse tüm hastalarda gözlemlenen en tutarlı nörolojik bulgu global gelişimsel geriliktir; buna bağlı entelektüel yetersizlik ağırlıklı olarak ağır düzeyde seyretmekte ve IQ değerinin 50'nin altında olduğu bildirilmektedir [6,7].

Çalışmalar genelinde belirgin bir tanısal gecikme dikkat çekmekte olup bir çalışmada semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre yaklaşık 23 yıl olarak bildirilmiştir [7,8]. Bu gecikme başlıca özgül olmayan klinik bulgulara ve GAA tahlilleri ile beyin MRS'nin sınırlı erişilebilirliğine bağlıdır [9]. Hastamız erken bebeklik döneminde semptom göstermiş olmasına karşın kesin tanı ancak 4 yaşta konulabilmektedir.

GAMT eksikliğinde nöbetler genellikle infant dönemden üç yaşına kadar olan dönemde başlamaktadır [9,10]. Dirençli epilepsi, bir çalışmada altı hastanın üçünde gözlemlenmiştir [7]. Bizim olgumuzda da status epilepticus nedeniyle bir aylık yoğun bakım yatışı gerektiren dirençli epilepsi tablosu izlenmiş; kreatin takviyesi sonrasında klinik iyileşme sağlanmıştır.

Sonuçlar

GAMT eksikliği; erken çocukluk döneminde global gelişim geriliği ve dirençli epilepsiyle karakterize, nadir bir metabolik bozukluktur. Hedefli ekzom dizileme tanıda kritik rol oynar. Kreatin tedavisinin ardından gözlenen iyileşmeler, erken tanı ve müdahalenin önemini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

- 1-Ko, M. H., & Chen, H. J. (2023). Genome-Wide Sequencing Modalities for Children with Unexplained Global Developmental Delay and Intellectual Disabilities-A Narrative Review. *Children (Basel, Switzerland)*, 10(3), 501.
- 2-Hart, K., Rohrwasser, A., Wallis, H., Golsan, H., Shao, J., Anderson, T. et al. (2021). Prospective identification by neonatal screening of patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 134(1-2), 60–64.
- 3-Bremova-Ertl, T., Hofmann, J., Stucki, J., Vossenkaul, A., & Gautschi, M. (2023). Inborn Errors of Metabolism with Ataxia: Current and Future Treatment Options. *Cells*, 12(18), 2314.
- 4-Stockler-Ipsiroglu, S., & van Karnebeek, C. D. (2014). Cerebral creatine deficiencies: a group of treatable intellectual developmental disorders. *Seminars in Neurology*, 34(3), 350–356.
- 5-Stöckler, S., Holzbach, U., Hanefeld, F. et al. (1994). Creatine Deficiency in the Brain: A New, Treatable Inborn Error of Metabolism. *Pediatric Research*, 36, 409–413.
- 6-Aydın, H., & Sönmez, F. M. (2019). A Novel Mutation in Two Cousins with Guanidinoacetate Methyltransferase (GAMT) Deficiency Presented with Autism. *Turkish Journal of Pediatrics*.
- 7-Akiyama, T., Osaka, H., Shimbo, H., Nakajiri, T., Kobayashi, K., Oka, M., Endoh, F., & Yoshinaga, H. (2014). A Japanese Adult Case of Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency. *JIMD Reports*.



- 8-Modi, B. et al. (2021). Adult GAMT deficiency: A literature review and report of two siblings. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 27, 100761.
- 9-Nasrallah, F., Kraoua, I., Joncquel-Chevalier Curt, M., Bout, M.-A., Taieb, S., Feki, M., Khouja, N., Briand, G., & Kaabachi, N. (2012). Guanidinoacetate Methyltransferase (GAMT) Deficiency in Two Tunisian Siblings: Clinical and Biochemical Features. *Clinical Laboratory*.
- 10-Mercimek-Mahmutoglu, S., Stoeckler-Ipsiroglu, S., Adami, A., Appleton, R., Araújo, H., Duran, M., Ensenauer, R., et al. (2006). GAMT Deficiency. *Neurology*.



PS - 049 X-Linked KDM5C Geninde Yeni De-Novo Varyant İlişkili Entelektüel ve Motor Gelişim Geriliği Tanımlanan Bir Kız Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

¹Berra Nuran Baloğlu, ²Ömer Faruk Başkan, ²Serdar Ceylaner, ³F. Müjgan Sönmez

¹ Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 4 Stajyer, Ankara, ² İntergen Genetik Merkezi, Ankara, ³ Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi, Ankara

Amaç: Claes–Jensen sendromu (MRXSCJ); zihinsel yetersizlik, spastisite, epilepsi, kısa boy ve davranışsal sorunlarla seyreden KDM5C genindeki mutasyonlara bağlı X'e bağlı resesif geçiş gösteren nörogelişim bozukluğudur. X'e bağlı kalıtımla birlikte literatürde bilinen 38 kız fenotipli olgu tanımlanmıştır. Bu sunumda KDM5C yeni de-novo mutasyonuna bağlı klinik bulgu gelişen bir kız fenotipli olguyu sunmayı amaçladık.

Yöntem: 5 yaş 11 aylık kız hasta, konuşma ve motor gelişim geriliği şikayetleriyle değerlendirildi. Öyküsünden yenidoğan sarılığı dışında gebelik ve doğum öyküsünün normal, tekrarlayan seröz otitis media ve tonsilloadenektomi geçirdiği, 14 aylıkken yürüdüğü, ancak merdiven çıkmada güçlük nedeniyle fizik tedavi programı aldığı, akışkan olmayacak şekilde 5 kelimelik cümle yeni kurmaya başladığı, dayısında epilepsi ve otizm, anneannesinde epilepsi öyküsü olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde; konuşmasının yavaş olduğu, topukta yürümeye güçlük çektiği, parmak ucunda yürümesinin olduğu ve tek ayak üzerinde sıçrayamadığı görüldü.

Bulgular: Biyokimyasal tetkikleri, metabolik tarama testleri, beyin ve spinal manyetik rezonans görüntülemeleri ve Elektroensefalografi (EEG) incelemesi normal olan hastanın WES analizinde, KDM5C geninde (NM_004187.5:c.1688T > A; p.Leu563His) belirsiz klinik öneme sahip varyant (VUS) (PM2, PP2, PP3) saptandı. Yeni Nesil Dizileme (NGS) kullanılarak yapılan ebeveyn analizinde her iki ebeveynin negatif olduğu saptandı. Varyantın daha önce bildirilip bildirilmediğini değerlendirmek amacıyla ClinVar, gnomAD ve PubMed veri tabanları tarandı. De novo olması ve klinik bulgularla uyumu nedeniyle varyant yüksek olasılıkla patojenik olarak değerlendirildi.

Sonuç: Nörogelişimsel geriliği olan kız çocuklarında da X'e bağlı genetik sendromların olabileceği ve daha hafif bulgularla seyredebileceğini gözönünde bulundurmak tanısız açıdan önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler : Entelektüel gerilik, KDM5C De-Novo Varyant, Kız Fenotip

Kaynaklar

1. Shen R, Li Y, Liang A, Li S, Yang C, Huang H. A female case with novel KDM5C heterozygous variation presenting with Claes-Jensen type-like phenotype. BMC Neurol. 2022;22(1):491. Published 2022 Dec 19. doi:10.1186/s12883-022-03023-3
2. Lintas C, Bottillo I, Sacco R, et al. Expanding the Spectrum of KDM5C Neurodevelopmental Disorder: A Novel De Novo Stop Variant in a Young Woman and Emerging Genotype-Phenotype Correlations. Genes (Basel). 2022;13(12):2266. Published 2022 Dec 1. doi:10.3390/genes13122266
3. Leonardi E, Aspromonte MC, Drongitis D, et al. Expanding the genetics and phenotypic spectrum of Lysine-specific demethylase 5C (KDM5C): a report of 13 novel variants. Eur J Hum Genet. 2023;31(2):202-215. doi:10.1038/s41431-022-01233-4
4. Meng Y, Wang X, Liu K, et al. A novel KDM5C mutation associated with intellectual disability: molecular mechanisms and clinical implications. Ital J Pediatr. 2025;51(1):47. Published 2025 Feb 14. doi:10.1186/s13052-025-01887-y.
5. Shaheen MM, Mujahed RH, Abusabha SE, et al. First reported case of de Novo claes-jensen syndrome (CJS) in Palestine: diagnostic challenges and genetic insights. BMC Pediatr. 2025;25(1):368. Published 2025 May 9. doi:10.1186/s12887-025-05709-2



PS - 050 Akut/Subakut Başlangıçlı Psikoz Nedeni Olarak Homosistinüri

Betül Şahiner¹, Anıl Gök², Gökçe Cırdı², Gülşah Çomak¹, Ayfer Sakarya Güneş², Leman Tekin Orgun², Bülent Kara²

¹Kocaeli Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Kocaeli Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş: Akut-subakut başlangıçlı psikozlarda aile öyküsü alınmadığında primer psikiyatrik bozukluk tanısı konulmadan önce psikozla seyredabilen doğuştan metabolik hastalıkların araştırılması gerekir. Üre siklus defektleri, akut intermitan porfiri, Wilson hastalığı, homosistinüri gibi doğuştan metabolik hastalıkların akut-subakut psikozla ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bu sunumda akut-subakut psikozla başvuran ve homosistinüri tanısı alan 16 yaşındaki erkek olgunun tartışılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Sunumda, psikiyatrik semptomlar ile başvuran ve metabolik bir bozukluk saptanan bir olgu yer almaktadır. Olgunun değerlendirilmesinde psikiyatrik muayene sonrasında detaylı pediatrik nörolojik muayene bulguları; göz hastalıkları, pediatrik kardiyoloji ve metabolizma disiplinlerinin konsültasyon notları, biyokimyasal analizler ve genetik test planlamaları materyal olarak kullanılmıştır.

Bulgular: On altı yaşında erkek ergen olgu; 3-4 aydır tekrarlayan el yıkama, uygun olmayan davranışlar, öfke patlaması, okuldan uzaklaştırılma nedenleriyle Çocuk Psikiyatri Kliniği'ne getirilmiş. Öyküsü derinleştirildiğinde karanlık ortamlarda kendisini dijital bir oyunun içindeymiş gibi algıladığı ve bazen örümceklerin üzerine doğru geldiği hissine kapıldığı öğrenilmiş. Ek olarak, ailesinin kendisini izlediği düşüncesi ve benzeri başka şüpheli davranışları ortaya çıkmış. Olgu organik etyolojilerin dışlanması amacıyla Çocuk Nörolojisi polikliniğine yönlendirilmiş.

Fizik muayenesinde marfanoid vücut yapısı, kifoskolyoz, pektus karinatus, araknodaktili, dismorfik yüz özellikleri ve ellerde livedo retikularis dikkati çekti. Gözlük kullanmakta olan olgudan lens dislokasyonu açısından oftalmolojik konsültasyon istendi. Çocuk Kardiyoloji tarafından yapılan ekokardiyografide mitral kapak prolapsusu ve hafif derece mitral kapak yetersizliği saptandı. Geçmiş psikiyatrik öyküsünde okuma-yazmayı akranlarından geç öğrendiği, özgül öğrenme güçlüğü tanısı ile özel eğitim desteği aldığı öğrenildi. Biyokimyasal incelemelerinde homosistein düzeyi ölçülemeyecek kadar yüksek saptandı (>50). Klinik ve biyokimyasal bulgularla homosistinüri tanısı konuldu. Çocuk Metabolizma Hastalıkları konsültasyonu sonrası B6 ve B12 vitamini tedavisi başlandı. Sistationin-beta sentaz (CBS) eksikliği tanısını doğrulamak için plazma aminoasit kromatografisi ve CBS gen analizi yapılması ve sonuçlara göre tedaviye betain eklenmesi planlandı.

Tartışma: Psikoz, genellikle şizofreni ve ilişkili bozukluklar spektrumunda değerlendirilse de, özellikle çocuk ve ergen yaş grubunda akut veya subakut başlangıç gösteren tabloların altında yatan organik nedenlerin dışlanması hayati önem taşır. Literatürde, metabolik hastalıkların (örneğin; Wilson hastalığı, üre siklus defektleri, porfiriler ve homosistinüri) ilk semptom olarak psikotik bulgularla prezante olabildiği bildirilmiştir [1]. Homosistinüri, metiyonin metabolizmasındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. En sık görülen formu olan sistationin beta-sentaz (CBS) eksikliğinde; iskelet sistemi, göz, kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi etkilenir. Bizim olgumuzda saptanan marfanoid habitus, pektus karinatus, araknodaktili ve mitral kapak prolapsusu literatürle uyumlu tipik sistemik bulgulardır [2]. Literatür incelendiğinde, homosistinüri hastalarının yaklaşık %30-50'sinde bilişsel gerilik ve çeşitli psikiyatrik semptomların görüldüğü bildirilmektedir [3]. CBS eksikliği olan bireylerde depresyon, anksiyete bozuklukları, kişilik değişiklikleri ve olgumuzda olduğu gibi paranoid düşüncelerin eşlik ettiği akut psikotik ataklar tanımlanmıştır. Yüksek homosistein düzeylerinin NMDA reseptörleri üzerinden nörotoksik etki yarattığı, oksidatif stresi artırdığı ve serebral vasküler olaylara zemin hazırlayarak psikopatolojiyi tetiklediği düşünülmektedir [4]. Olgumuzun geçmiş öyküsünde yer alan özgül öğrenme güçlüğü ve okul başarısızlığı, metabolik hastalıkların erken dönemdeki silik nörogelişimsel ipuçları olabilir. Homosistinüride erken tanı, tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle kritiktir. Tedavide kullanılan yüksek doz B6 vitamini (piridoksin), hastaların bir kısmında biyokimyasal ve klinik yanıt sağlarken; B12 vitamini ve betain eklenmesi homosistein remetilasyonunu destekleyerek düzeyleri düşürmeyi hedefler [5]. Literatürde, homosistein düzeylerinin kontrol altına alınmasıyla psikotik semptomların dramatik şekilde düzeldiği vakalar mevcuttur [6].

Sonuç: Homosistinüri, multisistemik tutulum gösteren bir metabolik hastalık olmasına rağmen, bazen ilk ve en belirgin semptomlar psikiyatrik tablolar olabilir. Akut-subakut başlangıçlı psikozlarda doğuştan metabolik hastalıklar etyolojide rol oynayabilmektedir. Bu gruptaki hastalıkların önemli bir kısmında özgül tedavi olasılığı olduğundan erken tanı ve tedavi önemlidir. Özellikle ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü alınamayan ve akut-subakut psikozla başvuran olgularda serum homosistein düzeyinin de içinde yer aldığı geniş metabolik hastalık taraması yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Psikoz, homosistinüri, ergen.

Kaynakça

- [1] Karimzadeh, P. (2012). Metabolic diseases presenting as psychosis. *Iranian Journal of Child Neurology*, 6(1), 1-8.
- [2] Morris, A. A., et al. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(1), 49-74.
- [3] Skovby, F., et al. (2010). Homocystinuria: Clinical and biochemical aspects of 127 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(1), 1-11.
- [4] Obeid, R., & Herrmann, W. (2006). Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Letters*, 580(13), 2994-3005.
- [5] Sachdev, P. S. (2005). Homocysteine and psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3), 265-271.
- [6] Braunstein, J. W., et al. (2021). Acute psychosis as a presenting symptom of homocystinuria: A case report and review of literature. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 27, 100742.



PS - 051 Serebral Palsili Bir Olguda Çapraz Serebellar Diaşizis

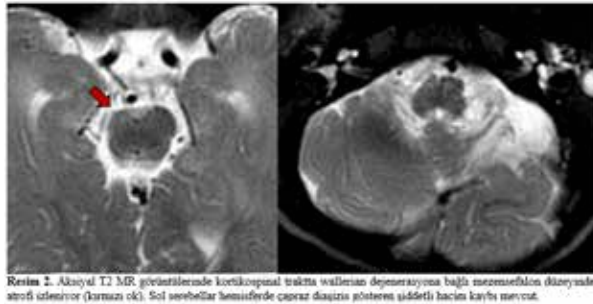
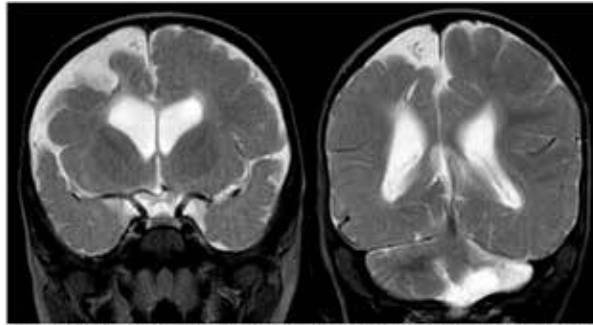
Beyhan Berna Akpara¹, Yusuf Kenan Çetinoğlu², Pakize Karaoğlu¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji AD

Giriş

Çapraz serebellar diaşizis (ÇSD), supratentoryal serebral lezyonlara sekonder olarak karşı serebellar hemisferde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle karakterize nadir bir durumdur. Çocukluk çağında ve özellikle serebral palsy (SP) olgularında sınırlı sayıda bildirim bulunmaktadır.



Olgu

Yirmi aylık erkek hasta, sol hemiparetik SP tanısı ile izlenmektedir. Hasta 25+6 gebelik haftasında, 920 g doğum ağırlığı ile sezaryen ile doğmuş; neonatal dönemde 128 gün yenidoğan yoğun bakım izlemi sırasında bilateral intrakraniyal kanama (sağ evre 4, sol evre 3), nekrotizan enterokolit geçirmiştir. Nöbet öyküsü bulunmamakta olup antinöbet ilaç tedavisi kullanılmamıştır. Bilateral işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı kullanmaktadır. Eşlik eden strabismus ve refraksiyon kusuru mevcuttur.

Beyin MRG'de sağ frontal lobda geniş ensefalomalazik alanlar, periventriküler lökomalazi ve germinal matriks kanama sekelleri izlendi. İnfratentoryal incelemede sol serebellar hemisferde tama yakın hacim kaybı, ensefalomalazi ve sekel mikrohemorajiler saptandı. Bulgular, sağ frontal iskemik hasara sekonder gelişmiş çapraz serebellar diaşizis ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Nörolojik muayenesinde mikrosefali (baş çevresi <-4 SDS), solda daha belirgin ekstremitte tonus artışı ve canlı derin tendon refleksleri saptandı. Hasta baş kontrolü ve kısa süreli desteksiz oturmayı başarabilmekte, ortez ve yürüteç desteği ile adımlayabilmektedir. Gelişimsel açıdan değerlendirmesinde (kronolojik yaş: 19 ay, düzeltilmiş yaş: 15,5 ay), tüm alanlarda gelişimsel gecikme saptandı (12-14 ayla uyumlu). Fizik tedavi ve rehabilitasyon programına düzenli devam eden hasta, spastisiteye yönelik oral baklofen tedavisi kullanmaktadır.

Sonuç

Unilateral spastik SP fenotipinde, erken dönemde oluşan ağır supratentoryal lezyonlara sekonder olarak, kortikospinal trakt dejenerasyonu ve karşı serebellar hemisferde kalıcı atrofiyle karakterize çapraz serebellar diaşizis gelişebilmektedir. SP'li olgularda infratentoryal yapıların dikkatli değerlendirilmesi, patofizyolojik sürecin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Çapraz serebellar diaşizis, serebral palsy, prematürite



PS - 052 Pediatrik Nöroradyoloji Konseyinin Tanısal Süreç ve Klinik Yönetim Üzerine Etkisi

Beyhan Berna Akpara¹, Nur Çalışkan¹, Yusuf Kenan Çetinoğlu², Mehmet Coşkun², Pakize Karaoğlu¹, Gülçin Akıncı¹, Ünsal Yılmaz¹, Aycan Ünalp¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji AD

Amaç

Pediatric multidisipliner toplantılarda radyolojik değerlendirme klinik yönetimi etkiler, ancak pediatrik nöroloji alanındaki veriler sınırlıdır.¹⁻² Hastanemizde düzenli gerçekleştirilen nöroradyoloji konseyinin tanısal doğruluk, klinik yönetim kararları ve ileri tetkik gereksinimi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Yöntem

2022–2026 yılları arasında nöroradyoloji konseyinde tartışılan olguların verileri retrospektif incelendi. Olgular, klinik öykü eşliğinde iki deneyimli radyolog tarafından konsensus ile değerlendirildi. Başvuru nedenleri, konsey öncesi ön tanımlar, konsey sonrası tanısal kararlar, klinik yönetim değişiklikleri ve önerilen ileri tetkikler analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya 480 hasta dahil edildi. Olguların en sık başvuru yakınmaları nöbet (n=124) ve baş ağrısı (n=93) idi. Konsey öncesi en sık ön tanımlar demiyelinizan hastalıklar (%21), gelişimsel beyin anomalileri (%16,9) ve nörometabolik hastalıklardı (%14,0). Konsey değerlendirmesiyle 91 hastada (%19) tanı değişikliği, 107 hastada (%22,3) klinik yönetim değişikliği oldu. Konseyde sıklıkla kontrol görüntüleme (n=230, %47,9) ve ileri genetik inceleme (n=96, %20) kararları alındı, 98 hastada (%20,4) ek inceleme planlanmadı. Demiyelinizan hastalık ön tanısıyla konseye sunulan 101 olgunun 45'inde nonspesifik (migren dâhil) gliotik değişiklik, 32'sinde demiyelinizan hastalık, 11'inde lezyon saptanmadığı (artefakt/perivasküler boşluk vb.), 7'sinde düşük dereceli glial tümör ve 6'sında diğer süreçler belirlenmiş; olguların 38'inde (%37,6) izlem gereksinimi görülmemiş, nonspesifik/gliotik lezyonlu 45 olgunun 15'ine (%33,3) takip görüntüleme önerilmiştir. Kitle/tümör ön tanılı 27 olgunun 12'si tümör, 11'i sekel/noraml varyant (en sık sekel-gliotik değişiklik, arrested pnömotizasyon) ve 5'i benign süreç (2 subependimal stabil nodül, 1 heterotopi, 1 ADEM) olarak sınıflandırılmış, 10'unda (%37) izlem gereksinimi saptanmamıştır.

Sonuç

Nöroradyoloji konseyi, pediatrik nöroloji olgularında tanısal belirsizliği azaltmakta ve klinik yönetim kararlarını etkilemektedir. Uygun hastalarda gereksiz ileri tetkiklerin önlenmesine katkı sağlayarak rasyonel tanısal yaklaşım sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beyin MRG, multidisipliner yaklaşım, nöroradyoloji konseyi

Kaynaklar

1. Llewellyn-Jones G, Pereira J. Radiological input during paediatric multidisciplinary team meetings and its influence on clinical patient management. J Med Imaging Radiat Oncol. 2016;60(2):206-9.
2. Foo JC, Jawin V, Yap TY, Ahmad Bahuri NF, et al. Conduct of neuro-oncology multidisciplinary team meetings and closing the “gaps” in the clinical management of childhood central nervous system tumors in a middle-income country. Childs Nerv Syst. 2021;37(5):1573-1580.



PS - 053 Distrofin Eksikliği ve Bilişsel İşlevler: DMD Perspektifi

Bihter ŞEN ŞAHİN¹, Figen BAYDAN¹, Gamze SARIKAYA UZAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Amaç: Duchenne ve Becker Musküler Distrofi (DMD/BMD) hastalığı en sık görülen nöromusküler hastalıklardan biridir. Olguların yaklaşık %30-70'inde beyne özgü distrofin izoformlarının yokluğuna bağlı bilişsel ve davranışsal bozukluklar görülmektedir. Bu çalışmada amacımız DMD/BMD tanılı hastaların bilişsel düzeylerini değerlendirmektir.

Yöntem: 1/12/2025-19/01/2026 tarihleri arasında kas hastalıkları merkezimizden takipli 3ay-72 ay arası DMD/BMD tanılı hastalar çalışmaya alındı. Genetik, tedavi, başvuru kreatin kinaz (CK) düzeyleri, kardiyak değerlendirme, ortopedik değerlendirme, motor kilometre taşları ve Denver-2 gelişimsel tarama envanteri sonuçları hasta dosyalarından elde edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 51,5 aydı (11-72). On iki (%75) hastada delesyon, 2 hastada (%12,5) duplikasyon, 2 hastada (%12,5) nokta mutasyon vardı. %68,7'sinde (n=11) DMD, %31,3'ünde (n=5) BMD kliniği mevcuttu. %25'i (n=4) prednizolon tedavisi almaktaydı. %12,5'i (n=2) semptomları olmasına rağmen tedavi reddi nedeniyle ilaç almamaktaydı. İkisi (%12,5) deflazokort tedavisi almaktaydı. %18,7'sinde (n=3) gelişim testi normal saptandı, bu hastaların %66'sı (n=2) BMD, %33'ü (n=1) DMD kliniğinde idi. İkisinin(%66) ekzon delesyonu, 1'inin (%33) nokta mutasyonu vardı. %56'sında (n=9) kişisel sosyal alanda gerilik mevcuttu. %25'inde (n=4) ince motor alanda gerilik saptandı. %18,7'sinde (n=3) dil alanında gerilik vardı. %56'sında (n=9) kaba motor alanda gerilik vardı, Bu hastaların %77'sinde (n=7) DMD, %23'ünde (n=2) BMD kliniği mevcuttu. Denver-2 gelişimsel tarama envanteri testi sonucunda gerilik çıkan hastalarımız Tablo 1'de özetlenmiştir.

Denver-2 gelişimsel tarama envanteri testi ile genetik sonuç ilişkisi

	Genetik Test Sonucu	Denver-2 Gelişimsel Tarama Envanteri			
		Kişisel-Sosyal Alan Geriliği	İnce Motor Geriliği	Dil Gelişim Geriliği	Kaba Motor Geriliği
Olgu-1	Ekzon 2 duplikasyonu	+			+
Olgu-2	Ekzon 12 duplikasyonu		+		+
Olgu-3	Ekzon 48-52 hemizigotdelesyon	+			+
Olgu-4	Ekzon 57 hemizigotdelesyon	+			+
Olgu-5	Ekzon 46-51 hemizigotdelesyon	+	+	+	+
Olgu-6	Ekzon 51-53 hemizigotdelesyon				+
Olgu-7	Ekzon 46-47 hemizigotdelesyon	+			
Olgu-8	Ekzon 18-29 hemizigotdelesyon		+		
Olgu-9	Ekzon 45-53 hemizigotdelesyon	+			+
Olgu-10	Ekzon 45-48 hemizigotdelesyon	+			+
Olgu-11	Ekzon 3-7 hemizigotdelesyon	+	+	+	
Olgu-12	Ekzon 45-50 hemizigotdelesyon	+			
Olgu-13	63.ekzonda c.9249G>A mutasyonu	+	+	+	+

Sonuç: DMD'de özellikle dikkat, çalışma belleği, işlem hızı ve yürütücü işlevlerde zorluklar olabileceği görülmüştür. Bilişsel etkilenme her hastada aynı düzeyde olmamakla birlikte, genetik ve bireysel farklılıklar önemlidir. Bu nedenle DMD/BMD tanılı hastalarda erken tanı ve düzenli nöropsikolojik değerlendirme, erken dönemde yaşam kalitesi açısından oldukça önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler : bilişsel aktivite , denver-2 gelişimsel tarama envanteri , duchenne/becker muskuler distrofi



PS - 054 Yüksek Riskli Gebeliklerde Perinatoloji Konseyi: Çocuk Nörolojisi Bakışı

Bihter ŞEN ŞAHİN¹, Gizem DOĞAN¹, Fadime KESKİN¹, İlker UÇAR², Mehmet ÖZEREN², Gamze SARIKAYA UZAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bilim Dalı

Amaç: Perinatoloji konseyi yüksek riskli gebeliklerin takibi, yönetimi için farklı branşlardan uzmanların ortak karar aldığı toplantılardır. Bu çalışmada amacımız hastanemizin perinatoloji konseylerinde tartışılan vakaları değerlendirmektir.

Yöntem: 01/01/2024-20/01/2026 aralığında perinatoloji konseyinde çocuk nörolojisine konsülte edilen hastalar çalışmaya alındı. Danışılma nedenleri, yaşı, gebelik haftası, genetik tetkikleri, fetal Manyetik Rezonans (MR)-fetal Ultrasonografi (USG) bulguları, konsey kararları geriye dönük olarak analiz edildi.

Bulgular: Belirtilen sürede konseye alınan 119 hastanın %26'sı (n=31) tarafımıza danışılmıştı. Bu 31 hasta çalışmaya alındı. Konseye çıkarılma zamanı ortalama 22/gebelik haftasıydı (13-37). Konseye çıkarılma nedenleri; santral sinir sistemi anomalileri %90,3 (n=28), genetik %9,7 (n=3) tanılandı. On ikisinde (%38,7) nöral tüp defekti (NTD), 10'unda (%32,2) korpus kallozum agenezisi (ACC), 6'sında (%19,3) amniyosentezle kanıtlı genetik tanı, 2'sinde (%6,4) serebellum hipoplazisi, 1'inde (%3,2) intraventriküler kanama saptandı. %16'sına (n=5) fetal MR yapıldı. NTD'lerin tamamı USG ile tanı almıştı. Fetal MR yapılan 5 hastanın tanıları ACC (n=3), serebellar hipoplazi (n=1), intraventriküler kanama (n=1) şeklindeydi. Olguların %64,5'i (n=20) USG ile %19,3'ü (n=6) amniyosentez ile tanı almıştı. Bu hastaların %50'sinde (n=3) ikili testte risk artışıyla amniyosentez yapılmıştı. Tanıları 15q26 delesyonu, 4P16.3 duplikasyonu, 22q11.2 duplikasyonu idi. Bir hastada (%16,6) bilateral şiddetli pes ekinovarus sonucunda PMP22 heterozigot delesyon saptandı. NTD'li hastaların %58,3'ü (n=7) izole NTD idi. Perinatoloji konseylerine katıldığımız tüm gebelere doğum sonrası karşılaşılabilecek nörogelişimsel sorunlar yüzdelerle rakamlarla anlatıldı. %87'sine (n=27) kurul kararı ile terminasyon önerildi, %37'sine (n=10) terminasyon yapıldı. Terminasyon ortalama gebelik haftası 20/haftaydı (11-32). Terminasyonu reddeden 1 hastada (%37) 36.haftada intrauterin exitus oldu.

Sonuç: Perinatoloji konseyleri, fetal görüntüleme, genetik analiz yöntemlerinin artan kullanımıyla sıklıkla yapılmaya başlanmıştır. Gelecekte çocuk nörolojisinin rolü artacaktır.

Anahtar Kelimeler: fetal nörogelişimsel sorun , perinatoloji , terminasyon kararı



PS - 057 NADİR MONOGENİK NEDENLERE BAĞLI NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR: OTUD7A ve ATRIP İLİŞKİLİ İKİ OLGUNUN SUNUMU

BURCU PARILTAN KÜÇÜKALIOĞLU¹, BERİL DİLBER¹, ALİ CANSU¹, HASAN EMRAL¹, ŞEYMA ÇAVDAR¹

¹KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Amaç:

Nörogelişimsel bozukluklar belirgin genetik heterojenite gösteren geniş bir klinik spektruma sahiptir. OTUD7A ve ATRIP genleri ile ilişkili nörogelişimsel bozukluklar literatürde sınırlı sayıda olgu ile temsil edilmekte olup, özellikle ATRIP ilişkili vakalar oldukça nadirdir. OTUD7A olguları ise çoğunlukla erken başlangıçlı ağır klinik tablolarla bildirilmiştir. Bu çalışmada, OTUD7A ve ATRIP gen varyantları saptanan iki olgunun klinik ve genetik özelliklerini sunarak fenotipik çeşitliliğe dikkat çekmeyi amaçladık.

Yöntem:

Epilepsi ve nörogelişimsel sorunlar nedeniyle izlenen iki pediatrik olgunun klinik bulguları, nörogelişimsel değerlendirmeleri, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG) ve genetik analiz sonuçları retrospektif olarak incelendi. Her iki olguda da tüm ekzom dizileme analizi gerçekleştirildi.

Bulgular:

İlk olguda doğumdan itibaren düşük doğum ağırlığı, kalıcı mikrosefali ve orantılı büyüme geriliği mevcuttu. Motor gelişim korunmuş olup konuşma gecikmesi ve hafif bilişsel etkilene saptandı. Beyin MRG'de kortikal displazi ve heterotopi izlendi. Genetik incelemede ATRIP geninde homozigot splice site varyantı tespit edildi. İkinci olguda erken motor ve dil gelişimi normal olup okul çağında başlayan epileptik nöbetler ve dikkat sorunları ön plandaydı. Nöropsikolojik değerlendirmede dikkat ve yürütücü işlevlerde etkilene saptandı. EEG'de jeneralize keskin dalga deşarjları izlendi. Genetik analizde OTUD7A geninde daha önce bildirilmemiş homozigot missense varyantı saptandı.

Sonuç:

Bu olgular, ATRIP ve OTUD7A gibi nadir monogenik nedenlerin, ağır klinik tabloların yanı sıra daha hafif ve değişken nörogelişimsel fenotiplere de yol açabileceğini göstermektedir. Literatürde nadir bildirilen ATRIP olgusu ile birlikte, OTUD7A genine bağlı daha hafif bir klinik spektrumun sunulması genotip-fenotip korelasyonunun yeniden değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Epilepsi ve bilişsel etkilene ile başvuran olgularda nadir genetik etiyolojiler ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ATRIP, NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR, OTUD7A



PS - 058 RCC1 GENİNE BAĞLI AKUT BAŞLANGIÇLI AĞIR AKSONAL NÖROPATİ: BİR OLGU SUNUMU

BURCU PARILTAN KÜÇÜKALIOĞLU¹, BERİL DİLBER¹, ALİ CANSU¹, HASAN EMRAL¹, ŞEYMA ÇAVDAR¹, BANU ANLAR², BERKAY DENİZ BOZ³, ZEHRA BAYKAN³

¹KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

²ANKARA GÜVEN HASTANESİ PEDIATRİK NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

³KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Amaç:

Akut başlangıçlı periferik nöropatiler, özellikle infant yaş grubunda nadir görülmeleri ve özgül olmayan başlangıç bulguları nedeniyle tanısız güçlükler oluşturur. Son yıllarda, klinik olarak Guillain-Barré sendromunu (GBS) taklit eden ancak farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip genetik nedenli akut aksonal nöropatiler tanımlanmaktadır. Bu bildiride, RCC1 geninde biallelik mutasyon saptanan ve akut başlangıçlı ağır aksonal nöropati tablosu ile seyreden bir infant olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem:

Akut başlangıçlı güçsüzlük nedeniyle izlenen infant olgunun klinik bulguları, nörolojik muayenesi, beyin omurilik sıvısı incelemesi, nörogörüntüleme, elektromiyografi ve genetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular:

Dokuz aylık kız hasta, viral enfeksiyon sonrası hızla ilerleyen güçsüzlük, hipotoni ve beslenme bozukluğu ile başvurdu. Nörolojik muayenede flask paralizi saptandı. Beyin omurilik sıvısı protein düzeyi normaldi. Spinal manyetik rezonans görüntülemesinde kauda equina sinir köklerinde kontrast tutulumu izlendi. Elektromiyografide ağır motor aksonal polinöropati saptanarak atipik GBS ön tanısı ile intravenöz immünglobulin, kortikosteroid ve plazmaferez tedavileri uygulandı; ancak tedaviye yanıt sınırlı kaldı. İzlemde yapılan genetik incelemede RCC1 geninde biallelik mutasyon saptandı.

Sonuç:

Akut başlangıçlı ve ağır aksonal nöropati ile seyreden infant olgularda, özellikle BOS bulgularının normal olduğu ve immünomodülatör tedavilere yanıtın sınırlı kaldığı durumlarda RCC1 gibi genetik nedenler ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Bu olgu, GBS benzeri klinik tabloların altında nadir genetik etiyolojilerin yer alabileceğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Guillain-Barre Sendromu, infant, RCC1



PS - 059 NADİR BİR OLGU: RENU SENDROMU

Buse Kılıç Öztürk¹, Ahmet Baysal², Büşra Yemiş², Oğuz Çilingir³, Coşkun Yazar², Kürşat Bora Çarman²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik

Amaç: ReNU sendromu; hipotoni, global gelişim geriliği, atipik yüz fenotipi, konuşma geriliği, epilepsi ve otizm ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. RNU4-2 mutasyonu anormal RNA splayisine yol açarak bu sendroma neden olmaktadır.

Yöntem: Klinik ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları sonrasında genetik analiz ile ReNU sendromu tanısı alan olgumuz sunulmuştur.

Bulgular: On aylık erkek hasta, gelişimsel gerilik ve baş çevresinin yaşitlarına göre küçük olması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Miadında doğan hastanın neonatal dönemde sarılık, sendromik görünüm, antenatal hidronefroz nedeniyle servis yatışı öyküsü mevcuttu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenede belirgin mikrosefali, hipotoni, nöromotor gelişim geriliği, dismorfik bulgular (mikroftalmi, prognati, kısa palpebral fissürler, epikantus inversus, telekantus, basık burun kökü, düşük burun, ince dudaklar, büyük ve posterior yerleşimli kulaklar, geniş kolumella, uzun filtrum, ince alt dudak, çene-dudak arasında katlantı, sağ ayak parmaklarında overlapping kortikal başparmak), kriptoorşidizm mevcuttu. Hastanın motor gelişim basamaklarının yaşına göre geri ve baş kontrolünün yetersiz olduğu saptandı. Abdomen ultrasonografide grade 3 hidronefroz görüldü, ekokardiyografi ve işitme taraması normal sınırlarda değerlendirildi. Kranial MRG'de bilateral periventriküler beyaz cevherde azalmış miyelinizasyon, periferik BOS alanlarında hafif simetrik genişleme, diffüz serebral atrofi, subaraknoid genişleme ve ince, dismorfik korpus kallozum izlendi. İzlemede yürümede gecikme ve hipotonide belirginleşme görüldü. Tüm ekzon analizinde, RNU4-2 heterozigot patojenik varyant saptandı.

Sonuç: ReNU sendromunda farklı özellikler görülse de çoğu vakada atipik görünüm ve gelişim geriliği mevcuttur. Erken dönemde hipotoni ve mikrosefali dikkat çekmektedir. Beyindeki yapısal anomalilere bağlı olarak klinik bulgularda ilerleme görülebilmektedir. Dismorfik bulgular, gelişimsel gerilik ve nöro-radyolojik anomalilerinin varlığında ReNU sendromu akılda tutulmalıdır. Klinik ve radyolojik veriler eşliğinde genetik analiz tanısız değere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: genetik , ReNU Sendromu , RNU4_2



PS - 061 Vaka Örnekleriyle Nadir Genetik Hastalıklara Eşlik Eden Epilepsiler

Büşra Yemiş¹ , Ahmet Baysal¹ , Derda Yücel Şen¹ , Özlem Uğur Aydın¹ , Sinem Kocagil² , Oğuz Çilingir² , Kürşat Bora Çarman¹ , Coşkun Yazar¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

Amaç: Genetik sendromlar, epilepsiyle sık birliktelik gösterebilmekte epileptik nöbetler bu hastalarda klinik seyri ve yaşam kalitesini belirleyen önemli bir faktör olmaktadır. Bu çalışmada, farklı genetik etiyolojiye sahip üç nadir genetik sendrom olgusu üzerinden epilepsinin klinik, elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme özelliklerini değerlendirmek, genetik tanının tedavi ve prognoz üzerindeki etkisini tartışmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Farklı genetik sendromlu üç olgu retrospektif incelendi ve klinik bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Birinci olgumuz, 14 yaşında kız, Kabuki Make-Up Sendromu tanılı olup KMT2D geninde heterozigot varyant saptandı. İlk nöbeti 10 yaşında, jeneralize tonik-klonik (JTK) tipteydi; Kranial MR'da superior tentoryumda hipoplazi saptandı. EEG'de jeneralize epileptiform deşarjlar izlendi, levetirasetam ile nöbet kontrolü sağlandı. İkinci olgumuz: 13 yaşında kız, Mowat-Wilson sendromu tanılı olup ZEB2 geninde heterozigot patojenik varyant saptandı. İlk nöbet 2 yaşında, JTK tipinde olup, fenobarbital başlandı. Kranial MR'da sol pariyetal periventriküler alan genişlemesi ve bilateral beyaz cevher hiperintensiteleri saptandı. EEG'de sağ hemisfer baskın, jeneralize olma eğiliminde paroksizmal aktivite izlendi, izlemde fenobarbital kesilerek levetirasetam ve karbamazepin ile nöbet kontrolü sağlandı. Üçüncü olgumuz: 8 yaşında erkek, Fragil X sendromu tanılı olup FMR1 geninde > 200 CGG tekrarı saptandı. İlk nöbet 4 yaşında, fokal nöbetlerle başvurdu, kranial mr normal saptandı, EEG'de fokal epileptiform deşarjlar nedeniyle karbamazepin başlandı. Farklı nöbet tiplerinin devamı ve jeneralize olma eğilimli epileptiform deşarjlar nedeniyle levetirasetam eklenen, izlemde EEG'sinde elektriksel status epileptikus saptanması üzerine karbamazepin ve levetirasetam kesilerek valproik asit ve ACTH başlanan hastada, kontrol EEG'de persistan jeneralize diken-keskin deşarjlar izlenmesi üzerine klobazam eklenerek nöbet kontrolü sağlandı.

Sonuç: Genetik sendromlara eşlik eden epilepsilerin şiddet ve tedavi yanıtı farklılık göstermektedir. Nadir genetik hastalık tanısı alan vakaların, epilepsi açısından değerlendirilmesi, bütüncül yaklaşımdan önemlidir.

Anahtar Kelimeler: EEG , Epilepsi , Genetik



PS - 062 Hipertrikozdan Nörogelişimsel Gecikmeye: Wiedemann-Steiner Sendromu

Büşra Yemiş¹ , Ahmet Baysal¹ , Coşkun Yazar¹ , Kürşat Bora Çarman¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir

Amaç: Wiedemann-Steiner Sendromu, KMT2A genindeki patojenik varyantlara bağlı olarak ortaya çıkan, dismorfik yüz özellikleri, nörogelişimsel gecikme, büyüme geriliği ve hipertrikozis cubiti ile karakterize nadir bir genetik bozukluktur.

Yöntem: Dismorfik yüz görünümü ve nöromotor gelişim geriliği nedeniyle izlenen; klinik, gelişimsel, kardiyak ve oftalmolojik değerlendirmeleri sonrasında genetik analiz sonuçları ile Wiedemann-Steiner Sendromu tanısı alan olgumuz sunulmuştur.

Bulgular: Üç yaşında kız hasta, gelişimsel gerilik ve dismorfik bulguları nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Prenatal öyküsünde özellik olmayan, 38. gebelik haftasında normal vajinal yol ile 3240 gram olarak doğan hastanın postnatal dönemde sarılık öyküsü olup fototerapi ihtiyacı olmamıştır. Anne-baba arasında akrabalık bulunmamaktadır. Nöromotor gelişim basamakları değerlendirildiğinde; baş tutma 3. ayda, desteksiz oturma 8. ayda gerçekleşmiş, 19.ayda bağımsız olarak yürüyebildiği gözlenmiştir. Dil gelişiminin yaşitlarının gerisinde olduğu, iki kelimeli kombinasyonların ve cümle kurma becerisinin gelişmediği görüldü. Dil -konuşma gecikmesi nedeniyle özel eğitim almaktadır. Fizik muayenesinde; boy:95 cm(15 persentil), ağırlık:15 kg(45.6 persentil), kaba yüz görünümü, kalın kaşlar, belirgin kirpikler, basık ve geniş burun kökü, telekantus, aşağı kıvrımlı palpebral fissürler, ince üst dudak ve uzun filtrum, bilateral hipertrikozis kubitisi ve sakral gamzesi mevcuttu. Kranial sinir ve oftalmolojik muayenesinde patoloji saptanmadı. Kas tonusu ve derin tendon refleksleri normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal, batin ultrasonografisinde, hepatosplenomegali ve aksesuar dalak saptandı. Ekokardiyografide patent foramen ovale ile uyumlu bulgular izlendi. Periferik kanının sitogenetik analizi normal 46,XX karyotipini gösterdi. Hastaya uygulanan tüm ekzon dizilime analizi (WES) sonucunda KMT2A geninde heterozigot patojenik varyant saptandı.

Sonuç: Wiedemann-Steiner Sendromu'nda klinik şüphe varlığında WES tabanlı moleküler genetik analiz tanıyı doğrulamakta kritik rol oynar. Erken genetik tanı, multidisipliner izlem ve gelişimsel destek açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler : Genetik , Nörogelişimsel Gecikme , Wiedemann- Steiner Sendromu



SLC18A2 GENİNDE MUHTEMEL PATOJENİK VARYANT SAPTANAN BİR ÇOCUK OLGUYA AİT KLİNİK İZLEM VE TEDAVİ YANITI: İNFANTİL PARKİNSONİZM DİSTONİ OLGUSU



Canan Kocaman, Okan Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Hande Kaymakçalan Çelebiler, Yale Üniversitesi, New Haven, ABD
Doğa Akçayöz, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Özet

İnfantil Parkinsonizm-Distoni Sendromu Tip 2 (IPD2; OMIM #618049), SLC18A2 genindeki patojenik varyantlara bağlı, nadir görülen, otozomal resesif bir nörojenetik hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 58 olgu bildirilmiş olup prevalansı bilinmemektedir. Erken başlangıçlı parkinsonizm, distoni, hipotoni, okülojirik krizler, otonomik disfonksiyon ve gelişimsel gecikme ile karakterizedir. Bu çalışmada, Türkiye'den bildirilen ilk IPD2 olgusu sunulmakta; daha önce tanımlanmamış terleme özellikleri, büyüme geriliği ve taşıyıcılarda tremor bulguları ile fenotipin genişletilmesi amaçlanmaktadır. Dopamin agonisti pramipeksol tedavisine yanıt ve yeni tedavi olanakları tartışılmıştır.

Giriş

IPD2, SLC18A2 geninin kodladığı veziküler monoamin taşıyıcı 2 (VMAT2) fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkar. VMAT2, dopaminin sinaptik veziküllere taşınmasından sorumludur. Bozulmuş VMAT2 fonksiyonu, sitozolik dopamin birikimine yol açar. Bu nedenle LDopa tedavisi genellikle etkisiz ya da semptomları kötüleştirici olabilirken, dopamin reseptör agonistleri daha faydalıdır.

Yöntem

Bu çalışma bir olgu sunumudur. Klinik, nörolojik, metabolik ve genetik değerlendirme yapılmıştır.

- Uyku EEG ve beyin MR görüntüleme
 - İdrarda HVA ve 5-HIAA ölçümü
 - 19.ayda tüm ekzom dizileme
 - Multidisipliner izlem (nöroloji, beslenme, fizyoterapi)
- Aileden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Etik kurul onayı gerekmemiştir.

Bulgular

- Hasta, akraba evliliği olan bir aileden, IVF ile dünyaya gelen ikinci çocuğu.
- 3.ayda hipotoni, gelişim ve büyüme geriliği, okülojirik krizler ile başvurdu.
- Otonomik bulgular: aşırı terleme, terin giysilerde sarı renk bırakması, terin kötü kokması, soğuk ekstremiteler, kabızlık.
- Literatürde daha önce bildirilmeyen bulgular: Terlemenin rengi ve kokusu, büyüme geriliği, taşıyıcılarda ellerde tremor
- EEG ve beyin MR normaldi.
- İdrarda HVA ve 5-HIAA yüksek bulundu.
- Genetik analizde SLC18A2 geninde homozigot c.1196A>C (p.Asp399Ala) varyantı saptandı.
- Pramipeksol tedavisi ile hipotoni, okülojirik krizler ve soğuk ekstremitelerde belirgin düzelme izlendi.
- Doz gecikmelerinde okülojirik krizlerin tetiklendiği gözlemlendi.

Tedavi

Pramipeksol 2x0.25 mg

Diyet: Tıbbi beslenme tedavisi olarak, artmış enerji gereksinimini karşılamak ve büyümeyi destekle

bireyselleştirilmiş bir beslenme planı uygulanmıştır. Yutma güçlüğü nedeniyle tüm besinler homojenize edilerek güvenli alım sağlanmış, lütfen zengin içeriklerle gastrointestinal tolerans ve konstipasyon yönetilmiştir. İzlem sürecinde oral alım, yutma fonksiyonu ve kilo artışında iyileşme saptanmıştır.

Tartışma

Bu olgu, IPD2 fenotipinin literatürde tanımlanandan daha geniş olabileceğini göstermektedir. Terleme özellikleri, taşıyıcılarda tremor, büyüme geriliği gibi bulgular yeni katkılar sunmaktadır. Dopamin agonistlerinin etkinliği, VMAT2 patofizyolojisi ile uyumludur.

Sonuç

Bu olgu, Türkiye'den bildirilen ilk IPD2 vakasıdır. Bulgular, IPD2 fenotipinin daha geniş olabileceğini göstermektedir. Taşıyıcı ebeveynlerde tremor varlığı ve terleme özellikleri literatüre yeni katkılar sunmaktadır. Erken tanı, multidisipliner yaklaşım ve dopamin agonistlerine uygun dozlama hayati öneme sahiptir. Pediatrik kullanım için uygun farmasötik formların geliştirilmesi önemli bir gereksinimdir.

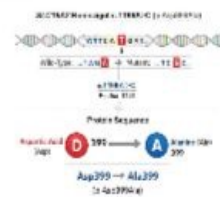
Akhtar KelimelerIPD2, SLC18A2, VMAT2, infantil parkinsonizm, distoni, dopamin agonisti

REFERANSLAR:

- Saida K, Maroofian R, Sengoku T, et al. Brain monoamine vesicular transport disease caused by homozygous SLC18A2 variants: A study in 42 affected individuals. Genet Med. 2023;25(1):90-102. doi:10.1016/j.gim.2022.09.010Singanamalla B, Kochar G, Saini AG. Oculogyric Crisis in a Girl with Infantile Parkinsonism-Dystonia-2. Ann Indian Acad Neurol. 2021;24(5):789-790. doi:10.4103/aian.AIAN_1211_20
Wang X, Marmouzi I, Finnie PSB, et al. Tricyclic and tetracyclic antidepressants upregulate VMAT2 activity and rescue disease-causing VMAT2 variants. Neuropsychopharmacology. 2024;49(11):1783-1791. doi:10.1038/s41386-024-01914-2



Referans 1





PS - 065 Pediatrik MOG Antikor İlişkili Hastalığın Klinik Spektrumu ve Tedavi Yaklaşımları: Tek Merkez Vaka Serisi

Cansu Miçoçoğulları, Ahmet Keçebaş, Gökhan Çay, Neslihan Özcan, Serdar Pekuz, Gülen Gül Mert, M. Özlem Hergüner

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana

Amaç

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGAD), merkezi sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları arasında yer alır ve klinik olarak heterojen seyir gösterir. Özellikle çocukluk çağında akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) fenotipi ile sık karşılaşılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tek merkezde izlenen pediatrik MOGAD olgularının klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmek ve uygulanan tedavi yaklaşımlarını sunmaktır.

Yöntem

Kurumumuzda MOG antikoru pozitif saptanan pediatrik hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru yaşı, cinsiyeti, şikayeti, MOG antikor titreri, manyetik rezonans görüntüleme bulguları, uygulanan akut ve idame tedavileri ile klinik izlem sonuçları kaydedildi. Veriler tanımlayıcı yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya MOG antikoru pozitif saptanan altı pediatrik hasta dahil edildi. Başvuru klinik bulguları heterojen olup, ADEM, optik nörit ve transvers miyelit fenotipleri izlendi. Bazı hastalarda multifokal merkezi sinir sistemi tutulumu saptandı. Tüm hastalara akut dönemde immünomodülatör tedavi uygulandı ve izlem süresince belirgin klinik iyileşme gözlemlendi. Üç hastamızda vizüel sekel mevcuttu.

Yaş/ Cinsiyet	Başvuru Şikayeti	Radyolojik Tutulum	Fenotip	Serum MOG	CKB / IGG İndeksi	Relaps sayısı	Akut tedavi	İdame Tedavi	İzlem
15 yaş /E	Gözde ağrı, bulanık görme	Optik Sinir	ON	1:100	Tip 1-/0,58	2	Steroid + IVIG	IVIG (aylık)	İdame Tedavi ile Sekel yok
13 yaş 6 ay/K	Baş ağrısı, bulanık görme, bacakta uyuşma	Optik Sinir, Bazal ganglionlar, Talamus Spinal Kord	ON	1:100	Tip 1-/0,6	2	Steroid + IVIG+Plazmafer- ez	IVIG (aylık)+rituximab	Vizüel sekel
13yaş /K	Bacaklarda güçsüzlük, idrar yapmada zorluk	Spinal Kord	TM	1:320	Tip 1-/0,45	-	Steroid	IVIG (aylık)	Tam düzelme
15 yaş/E	Bacaklarda güçsüzlük, idrar yapmada zorluk	Kortikal, JK, Sentrum semiovale, Spinal Kord	TM	1:1000	Tip 2+/0,55	2	Steroid	IVIG (aylık)	İdame tedavi ile sekel yok
10 yaş/K	Baş ağrısı, kusma	Bil PV& subkort BC, Spinal Kord	ADEM	1:100	-	2	Steroid+IVIG	IVIG(aylık) +İmuran	Vizüel sekel
10 yaş/E	Baş ağrısı, bulanık görme	Bil PV & subkort BC	ADEM+ON	1:100	Tip 1-/0,36	3	Steroid + IVIG	IVIG (aylık) +Mikofenolat Mofenil	Vizüel sekel

Tablo 1: Pediatrik MOG Antikor İlişkili Hastalarda Klinik, Radyolojik ve Tedavi Özellikleri

Sonuç

Bu tek merkezli vaka serisi, pediatrik MOGAD'nin değişken klinik özellikler gösterebildiğini ve uygun tedavi ile genellikle iyi klinik sonuçlar elde edildiğini ortaya koymaktadır. Hastalığın uzun dönem seyri ve optimal tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: MOG antikor ilişkili hastalık, pediatrik demiyelinizan hastalıklar, ensefalomyelit, optik nörit, merkezi sinir sistemi



PS - 066 14 Yaşında Bir Kız Çocuğunda Dens Tepesi Posterior Angulasyonuna Bağlı Servikomedüller Kompresyon ile Seyreden Görme Kaybı ve Posterior Dolaşım Bulguları: Olgu Sunumu

Celil Yılmaz,¹ ELMAS YÜKSEL ŞÜKÜN², Sinan Çakır³

¹Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

²Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

³Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Kranioservikal bileşke anomalileri çocukluk çağında nadir görülmekle birlikte, bulbus–medulla spinalis düzeyinde kompresyona ve vertebrobaziler dolaşım etkilenmesine yol açarak görme kaybı ve kafa içi basınç artışı bulguları ile prezente olabilir. Dens tepesinin posteriora angulasyonu bu tablonun önemli nedenlerinden biridir.

Olgu Sunumu: On dört yaşında daha önce sağlıklı kız çocuk, progresif görme kaybı, baş dönmesi, dilin bir kısmında uyuşma ve kısa süreli konuşma güçlüğü yakınmaları ile başvurdu. Fundoskopik muayenede bilateral papil ödemi saptandı.

Hastaya çekilen servikal BT ve MRG de görüntülerinde atlantoaksiyel eklemden komplet asimilasyon ve C1 vertebra sağ posterior arkında hipoplazi mevcuttur. C2 vertebra dens tepesi posteriora doğru angulasyon göstermekte olup servikomedüller bileşkeye kısmi indentasyona yol açtığı izlenmektedir. Servikomedüller aksın anteriora açılmasının arttığı gözlemlendi. Ayrıca serebellar tonsiller McRane hattından 5 mm inferiora uzanım göstermekteydi. Şekil 1.

Radyolojik görüntülemelerde başkaca patoloji mevcut değildi. Papil ödeme yönelik medikal tedavi sonrası hastanın bulgularında gerileme izlendi.

Tartışma: Dens tepesinin posterior angulasyonu, kranioservikal bileşke anomalileri içerisinde oldukça nadir görülen ancak klinik olarak önemli sonuçlara yol açabilen bir durumdur. Bu anomalide odontoid çıkıntının posteriora yönelmesi, servikomedüller bileşke üzerinde mekanik baskı oluşturarak medulla oblongata ve üst servikal spinal kord düzeyinde nörolojik disfonksiyona neden olabilir [1]. Özellikle büyüme çağındaki hastalarda kemik yapıların gelişimsel varyasyonları, bu tür anomalilerin klinik olarak daha belirgin hale gelmesine yol açabilir.

Kranioservikal bileşke anomalileri; atlas asimilasyonu, atlantoaksiyel instabilite, baziler invajinasyon ve dens anomalileri gibi geniş bir spektrumu kapsamaktadır [2]. Bu anomaliler, yalnızca mekanik kompresyon ile değil, aynı zamanda vertebrobaziler dolaşımın etkilenmesi yoluyla da semptomlara neden olabilir. Posterior dolaşımın etkilenmesi sonucunda baş dönmesi, senkop, görme bozuklukları ve kranial sinir bulguları ortaya çıkabilmektedir [3]. Sunulan olguda görülen baş dönmesi ve geçici konuşma güçlüğü gibi semptomlar da bu mekanizmalarla açıklanabilir.

Dens tepesinin posterior angulasyonu, servikomedüller bileşkede daralmaya yol açarak beyin omurilik sıvısı (BOS) akımını bozabilir ve buna bağlı olarak kafa içi basınç artışı gelişebilir. Bu durum klinikte papil ödemi ve görme kaybı ile kendini gösterebilir [4]. Nitekim olgumuzda da bilateral papil ödemi saptanmış ve medikal tedavi sonrası gerileme gözlenmiştir. Bu durum, erken dönemde tanı konulmasının ve uygun tedavi yaklaşımının önemini vurgulamaktadır.

Serebellar tonsillerin McRae hattı altına uzanımı, Chiari tip I malformasyonu ile ilişkili olabileceği gibi, kranioservikal bileşke anomalilerine sekonder olarak da gelişebilir [5]. Bu tür durumlarda tonsiller herniasyonun primer mi yoksa sekonder mi olduğu dikkatle değerlendirilmelidir. Olgumuzda tonsiller herniasyonun eşlik etmesi, servikomedüller bölgedeki anatomik bozulmanın çok boyutlu olduğunu düşündürmektedir.

Tedavi yaklaşımı hastanın klinik bulgularına ve kompresyonun derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Hafif semptomları olan ve progresyon göstermeyen olgularda medikal tedavi ve yakın takip yeterli olabilirken, belirgin nörolojik defisit veya ilerleyici kompresyon bulguları olan hastalarda cerrahi dekompresyon ve stabilizasyon gerekebilir [6]. Literatürde bildirilen benzer vakaların önemli bir kısmında cerrahi müdahale uygulanmış olup, özellikle atlantoaksiyel instabilitenin eşlik ettiği durumlarda cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır [3,6].

Bu olgu, pediatrik hastalarda açıklanamayan nörolojik semptomlar, görme kaybı ve papil ödemi varlığında kranioservikal bileşke anomalilerinin mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi, kalıcı nörolojik hasarın önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Sonuç: Bu olgu, pediatrik hastalarda görme kaybı ve posterior dolaşım semptomları varlığında kranioservikal bileşke anomalilerinin mutlaka akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kranioservikal bileşke; papil ödemi; posterior dolaşım;

Kaynakça:

1. Menezes AH. Craniovertebral junction anomalies: diagnosis and management. Semin Pediatr Neurol. 1997;4(3):209–223.
2. Smoker WRK. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. Radiographics. 1994;14(2):255–277.
3. Goel A. Basilar invagination, Chiari malformation, and atlantoaxial instability: a review. J Neurosurg Spine. 2015;23(3):337–345.
4. Tubbs RS, et al. The Chiari malformations: a review of clinical and radiological features. Neurosurg Focus. 2011;31(3):E1.
5. Meadows J, et al. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on MRI. J Neurosurg. 2000;92(6):920–926.
6. Joaquim AF, Ghizoni E, Tedeschi H. Management of craniocervical junction abnormalities. World Neurosurg. 2014;82(5):e593–e601.



PS - 068 7 Yaş Olguda Charcot–Marie–Tooth Hastalığı Tip 1A:

Klinik, Elektrofizyolojik ve Aile Çalışması ile Tanı

Mehmet Semiz¹, Ceren Ceylan Kıraç¹, Nihal Olgaç Dündar¹
¹ İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZET

Charcot–Marie–Tooth Hastalığı Tip 1A (CMT1A), *PMP22* genini kapsayan 17p12 duplikasyonuna bağlı gelişen en sık herediter demiyelinizan polinöropatidir. Bu olguda, yürüyüş güçlüğü ve çabuk yorulma ile başvuran, klinik muayenede derin tendon refleksleri korunmuş 7 yaşında erkek hastada mikroarray analizi ve EMG ile CMT1A tanısı konulmuş; aile taramasında babada da aynı duplikasyon gösterilmiştir. Olgu, pediatrik polinöropati şüphesinde erken genetik incelemenin ve aile taramasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Charcot–Marie–Tooth, CMT1A, *PMP22*, herediter polinöropati, elektromiyografi, çocuk nörolojisi

GİRİŞ

Charcot–Marie–Tooth (CMT) hastalığı, periferik sinir sistemini tutan en sık kalıtsal nöromusküler hastalık grubu olup genel popülasyondaki prevalansı yaklaşık 1/2500'dir. CMT1A alt tipi, tüm CMT olgularının %50–70'ini oluşturmakta ve 17. kromozom kısa kolundaki (17p12) *PMP22* genini de kapsayan yaklaşık 1,4 Mb'lık segmental duplikasyona bağlı gelişmektedir. *PMP22*, miyelinin kompakt katmanının yapısal bir bileşeni olan periferik miyelin protein 22'yi kodlamakta; duplikasyon sonucunda aşırı ekspresyon demiyelinizasyona yol açmaktadır.

CMT1A'nın klasik klinik görünümü; distal kas güçsüzlüğü, pes kavus deformitesi, azalmış ya da kaybolmuş derin tendon refleksleri ve sinir iletim çalışmalarında belirgin yavaşlamadan oluşur. Ancak pediatrik yaş grubunda hastalık tam fenotipini henüz oluşturmamış olabilir. Özellikle erken evrelerde derin tendon reflekslerinin korunmuş olması, klinisyenin CMT1A'yı ayırtıcı tanıdan çıkarmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle yürüyüş güçlüğü ve çabuk yorulma gibi görece nonspesifik başvuru yakınmalarında herediter polinöropatilerin sistematik biçimde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu yazıda, reflekslerin korunmuş olduğu erken klinik tabloya karşın mikrodizi analizi ve EMG ile CMT1A tanısı konulan 7 yaşında bir olgu sunulmakta; genetik ve elektrofizyolojik incelemelerin tamamlayıcı rolü ile aile taramasının tanısallık değeri tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

Başvuru ve Özgeçmiş

Yedi yaşında erkek hasta, yaklaşık altı aydır süregelen yürüyüşte zorlanma ve belirgin çabuk yorulma yakınmalarıyla İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde miadında doğum tanımlandı; küvöz öyküsü, perinatal komplikasyon ya da akraba evliliği yoktu. Motor gelişimi dönemine uygundu; yürümeye normal yaşta başlamıştı. Daha önce herhangi bir nörolojik hastalık tanısı almamıştı.

Soygeçmiş

Babanın uzun süredir devam eden ancak tanı almamış yürüyüş güçlüğü öyküsü bulunduğu öğrenildi. Anne ve kardeşlere ilişkin ek nörolojik yakınma tanımlanmadı.

Fizik ve Nörolojik Muayene

Genel durum orta, bilinç açık, koopere ve oryante idi. Ateş, döküntü ya da herpetik lezyon saptanmadı. Kranial sinir muayenesi ve serebellar testler normaldi. Kas gücü üst ekstremitelerde 5/5, alt ekstremitelerde 4/5 idi. Derin tendon refleksleri (biseps, triseps, patella, Aşil) alınmaktaydı; patolojik refleks saptanmadı. Alt ekstremitelerde vibrasyon duyusunda hafif azalma dışında duyu muayenesi normaldi. Belirgin pes kavus deformitesi ya da distal kas atrofisi izlenmedi.

Yardımcı İncelemeler

Beyin MRG ve abdominal ultrasonografi normal olarak raporlandı. Kardiyoloji değerlendirmesinde EKO normal bulundu. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunda ateş, döküntü ya da akut enfeksiyon bulgusu saptanmadı; enfeksiyöz polinöropati etkenlerine yönelik seroloji negatifti. Nodopati paneli (paranodal antikorlar: anti-NF155, anti-CNTN1, anti-CASPR1) negatifti. Hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri ve kreatin kinaz düzeyi normal sınırlardaydı.

Genetik İnceleme

Herediter polinöropati ön tanısıyla periferik kandan yüksek çözünürlüklü mikrodizi (chromosomal microarray, CMA) analizi yapıldı. 17. kromozom kısa kolunda (17p12) yaklaşık 1,45 Mb büyüklüğünde kopya sayısı artışı (duplikasyon) saptandı. Bu duplikasyon *PMP22* dahil 6 OMIM genini kapsamakta olup CMT1A ile ilişkili olduğu bilinen bölgeyle uyumluydu.

Elektrofizyolojik Bulgular

Sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG'si hem hastada hem de babada gerçekleştirildi. Hastanın incelemesinde üst ve alt ekstremitelerde motor sinir iletim hızlarında belirgin yavaşlama ve distal latanslarda uzama saptandı; duysal yanıtlarda amplitüd düşüklüğü gözlemlendi. Birleşik bulgular demiyelinizan ağırlıklı, ancak aksonal bileşenin de eşlik ettiği sensorimotor polinöropati ile uyumluydu. Babanın EMG incelemesi de benzer biçimde polinöropati ile uyumlu bulundu.

Aile Taraması ve Tanı

Ebeveyn örneklemede babada aynı 17p12 duplikasyonu gösterildi; anne örneğinde söz konusu duplikasyon saptanmadı. Bu bulgular, varyantın otozomal



dominant kalıtım yoluyla babadan geçtiğini destekledi. Klinik tablo, elektrofizyolojik veriler ve genetik sonuçların bütünlük değerlendirmesiyle olguya CMT1A tanısı konuldu.

İzlem Planı

Aile genetik danışmanlık için ilgili birime yönlendirildi. Fizik tedavi ve rehabilitasyon değerlendirmesi istendi. Altı ayda bir klinik, yıllık elektrofizyolojik değerlendirme ile kardiyorespiratuar izlemi içeren uzun dönem takip planı oluşturuldu. Hastalık modifiye edici bir ilaç başlanmadı; semptomatik destek ve rehabilitasyon ön plana alındı.

TARTIŞMA

CMT1A, pediatrik polinöropatiler içinde en sık karşılaşılan hereditör alt tiptir ve erken tanı, gereksiz ileri incelemelerden kaçınma ile aile planlaması açısından kritik öneme sahiptir. Bu olguda öne çıkan en önemli klinik nokta, derin tendon reflekslerinin muayenede alınıyor olmasıdır. CMT1A'da refleksler zamanla azalır ya da kaybolur; ancak hastalığın erken pediatrik döneminde korunmuş refleksler bu tanıyı dışlatmaz. Reflekslerin varlığına dayanarak CMT1A'nın ayırıcı tanıdan çıkarılması, gecikmiş tanıya yol açabilecek önemli bir klinik tuzaktır.

Mikrodizi tabanlı CMA, CMT1A için hem yüksek duyarlılık hem de yüksek özgüllük sunmaktadır. Bu olguda CMA, duplikasyonun kesin sınırlarını ve büyüklüğünü (1,45 Mb) tanımlamış; sinir biyopsisi gibi daha invazif işlemlerin gerekliliğini ortadan kaldırmıştır. PMP22 dahil 6 OMIM genini kapsayan bu duplikasyon, bilinen CMT1A kritik bölgesiyle tam uyum içindeydi.

EMG; tanıyı desteklemenin yanı sıra demiyelinizan ile aksonal bileşenin oranını belirleyerek hastalık evresinin değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. CMT1A'da temel patoloji demiyelinizasyon olmakla birlikte, zamanla gelişen ikincil aksonal kayıp klinik ağırlıkla daha yakından ilişkilendirilmektedir. Her iki olguda da aksonal bileşenin saptanmış olması, uzun dönem elektrofizyolojik takibin önemini vurgulamaktadır.

CMT1A otozomal dominant kalıtım gösterir; penetrans yüksek olmakla birlikte ekspresivite belirgin biçimde değişken olabilir. Bu olguda babanın uzun yıllardır süren ancak hiç araştırılmamış yürüyüş güçlüğüne polinöropati ile uyumlu bulunması, aile taramasının hem tanısal hem de klinik yönetim açısından ne denli değerli olduğunu gözler önüne sermektedir. Etkilenmiş aile bireylerinin erken dönemde tanımlanması; rehabilitasyon, ortez planlaması ve kardiyorespiratuar izlem açısından belirleyicidir.

Mevcut kanıtlar çerçevesinde CMT1A için onaylı bir hastalık modifiye edici tedavi bulunmamakla birlikte uluslararası klinik çalışmalar sürmektedir. Rehabilitasyon, alt ekstremité ortezleri ve düzenli kardiyorespiratuar değerlendirme standart bakımın temelini oluşturmaktadır. Uzun dönem izlem ve hastalık sicillerine kayıt, bu alanda önem taşımaya devam etmektedir.

SONUÇ

Bu olgu; çocukluk çağında yürüyüş güçlüğü ve çabuk yorulma gibi nonspesifik yakınmalarla başvuran hastalarda CMT1A'nın sistematik biçimde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Derin tendon reflekslerinin korunmuş olması bu tanıyı dışlatmamaktadır. Mikrodizi analizi ve EMG, birbirini tamamlayan tanısal araçlar olarak birlikte kullanılmalı; aile taraması erken aşamada planlanmalıdır. Erken tanı; gereksiz ileri incelemelerden kaçınmayı, kapsamlı genetik danışmanlığı ve multidisipliner rehabilitasyon planlamasını mümkün kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Baets J, De Jonghe P, Timmerman V. Recent advances in Charcot-Marie-Tooth disease. Curr Opin Neurol. 2014;27(5):532–540.
2. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. GeneReviews [Internet]. Seattle: University of Washington; 1998 [güncelleme 2023].
3. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol. 2009;8(7):654–667.
4. Reilly MM, Murphy SM, Laurá M. Charcot-Marie-Tooth disease. J Peripher Nerv Syst. 2011;16(1):1–14.
5. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(8):873–878.
6. Shy ME, Siskind C, Swan ER, et al. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. Neurology. 2007;68(11):849–855.
7. Timmerman V, Strickland AV, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease within the frame of the Human Genome Project success. Genes (Basel). 2014;5(1):13–32.
8. Inherited Neuropathies Consortium. Validity and reliability of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNSv2) and Rasch analysis. J Peripher Nerv Syst. 2015;20(3):225–232.



PS - 069 Spastisite İle Başvuran Bir Olguda Saptanan Hipomiyelinizan Hastalıkların Nadir Bir Nedeni: UFM1 Gen İlişkili HLD14

Ceren Ceylan Kırac¹ , Ümran Pota¹ , Berk Özyılmaz² , Pınar Gençpınar¹

¹İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi

²İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: UFM1 genine bağlı hipomiyelinizan lökodistrofi-14 (HLD14), erken bebeklik döneminde başlayan ağır nörogelişimsel gerilik, mikrosefali ve tonus bozuklukları ile seyreden nadir, otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik bulguların nonspesifik olması ve rutin metabolik/genetik taramaların sıklıkla normal sonuçlanması tanıyı güçleştirmektedir. Bu olguda, UFM1 promotor delesyonuna bağlı ağır seyirli HLD14 tablosunun klinik, radyolojik ve genetik özellikleri sunuldu.

Olgu: İki yaşında kız hasta, 28 yaş anneden 36. gebelik haftasında 2425 g doğmuş, neonatal dönemde belirgin sorun saptanmamıştı. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Erken bebeklikten itibaren belirgin hipertoni, spastisite, motor gelişim basamaklarına ulaşamama ve göz teması kısıtlılığı mevcuttu. Fizik muayenede belirgin mikrosefali ve büyüme geriliği saptandı. İlerleyen klinik süreçte uzun süreli yoğun bakım yatışları sonrasında trakeostomi açıldı. Hasta ev tipi mekanik ventilatör ile izlenmekte ve nazogastrik sonda ile beslenmekteydi.

Bulgular: Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde temporal ve bifrontal subaraknoid mesafelerde genişleme mevcuttu ve benign eksternal hidrosefali lehine değerlendirildi. İnceleme döneminde miyelinizasyon yaşıyla uyumlu görüldü fakat klinik tablo nedeniyle izlemde hipomiyelinizasyon bulgularının ortaya çıkabileceği düşünüldü. Metabolik taramalar ve lizozomal enzim analizleri normal saptandı. Karyotip 46,XX idi ve SNP mikroarray normal bulundu. Dış merkezde yapılan tüm ekzom dizilemede UFM1 geninin promotor bölgesinde homozigot c.-273_-271del patojenik varyant tespit edildi.

Sonuç: Erken başlangıçlı spastisite, mikrosefali ve ağır nörogelişimsel gerilikle seyreden olgularda standart tetkikler normal olsa dahi UFM1 ilişkili HLD14 akıldan tutulmalıdır. Tanısal süreci hızlandırmak için tüm ekzom dizileme erken dönemde kullanılmalı; tanı sonrası ailelere prenatal genetik danışmanlık verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: hipomiyelinizan lökodistrofi-14 (HLD14) , spastisite , UFM1



PS - 070 BÜYÜME GELİŞME GERİLİĞİNİN BELİRGİN OLDUĞU MULTİSİSTEMİK TUTULUMU OLAN ULTRA NADİR BİR SENDROM OLGUSU: 49,XXXXY

Ceren Ceylan Kırac¹ , Mehmet Semiz¹ , Pınar Gençpınar¹

¹İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi

Giriş: 49,XXXXY sendromu, yaklaşık 85.000 erkek canlı doğumda 1 oranında görülen nadir bir cinsiyet kromozom anomalisidir. X kromozom sayısı arttıkça nörogelişimsel etkilenme, büyüme geriliği ve hipogenitalizm bulgularının şiddetlendiği bildirilmektedir. Olgular sıklıkla belirgin dil ve motor gelişim gecikmesi, davranışsal sorunlar ve değişken multisistemik tutulum(kardiyak, oküler, iskelet) ile izlenir. Bu çalışmada belirgin gelişimsel gecikmesi,konjenital kalp hastalığı ve göz bulguları bulunan 49,XXXXY tanılı bir olgu sunulmaktadır.

Olgu: 4 yaşında erkek hasta.3 aylıktan dismorfik bulguları olması nedeniyle genetiğe yönlendirilen hastaya yapılan kromozom analizi ile 49,XXXXY tanısı kondu. Anne baba arasında akrabalık yoktu.Doğum ağırlığı 2250 g idi.Fizik muayenede ağır hipotonikti.Mikrosefali, hipertelorizm gibi dismorfik bulgular eşlik etmekteydi.İzlemde belirgin büyüme geriliği saptandı.(boy sds -4,67, ağırlık sds -5,57). Nöromotor gelişim basamakları belirgin geriydi.

Bulgular: Bu sendroma eşlik edebilecek klinik bulgular açısından hasta değerlendirildiğinde gözde bilateral inferior iris kolobomu, fundusta koroid kolobomu, sağ ezotrophia, blefarofimozis saptanmıştı. Kardiyak incelemede VSD ve PDA saptanmıştı. Kranial MR'ında anlamlı bulgu yoktu.Uyku EEG'si normaldi.

Sonuç: 49,XXXXY sendromu ağır global gelişimsel gecikme ve değişken multisistemik tutulum ile seyretmektedir. Olgumuzdaki belirgin büyüme geriliği, ağır dil-motor etkilenme, kardiyak defektler ve oküler anomaliler sendrom spektrumu ile uyumludur. WES,tüm genom analizi gibi pahalı tetkiklere gerek kalmadan tanı konulmasıyla ilk basamak genetik tetkikin önemi anlaşılmıştır. Erken tanı, multidisipliner izlem temel yönetim yaklaşımlardır.

Anahtar Kelimeler: 49XXXXY , cinsiyet kromozomu anöploidisi , nörogelişimsel gerilik



PS - 071 19p13.3 Mikroduplikasyonu ile ilişkili ilaçlara Dirençli Fokal Epilepsi ve Ataksi: Olgu Sunumu

Ceren Ceylan Kırac² , Nihal Olgaç Dünder¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi

Giriş: 19p13.3 bölgesini içeren kopya sayı değişiklikleri (CNV) nadirdir ve klinik bulgular gen içeriği ile duplikasyonun boyutuna göre belirgin değişkenlik gösterebilir. Bildirilen olgularda nörogelişimsel gecikme/entelektüel yetersizlik, davranışsal özellikler, hipotoni ve değişken nörolojik bulgular (ataksi, epilepsi) ön plandadır.

Olgu : 10 yaş erkek olgu. 2,5 yaşından beri izlenmekteydi. IVF gebelikten 35 haftada 3350 g olarak sezaryen ile doğmuştu. Motor ve dil gelişimi gecikmişti (baş tutma 9 ay, yürüme 22 ay) ve özel eğitim almaktaydı. Klinik tablo ilaçlara dirençli fokal epilepsi, nörogelişimsel gecikme/entelektüel yetersizlik ve otizm spektrum bozukluğu, ataksi ve dizartrik konuşma ile seyretti. Nöbetler çoğunlukla gözlerde yukarı kayma ve oral otomatizmalarla giden fokal nöbetler şeklinde oldu. Bazı ataklarda bilinç etkilendi ve nadiren jeneralizasyon izlendi. Seri EEG'lerde dönem dönem fokal ve multifokal epileptiform aktivite saptandı. Son EEG'si sağ santral-parietal odaklı fokal epilepsi ile uyumluydu. Kraniyal MRG'de sağ temporal lob anteriorunda yaklaşık 2 cm, frontal verteks düzeyinde BOS intensitesinde çoklu araknoid kistler mevcuttu. Levitirasetam ve valproik asit kullanılmaktaydı.

Bulgular: Metabolik incelemeler ve hedef genetik testler (SLC2A1 dizileme, Friedreich ataksisi, NPC enzim, lizozomal incelemeler) tanı koydurmadı. Dış merkez WES'de CACNA1A ve AHDC1 heterozigot VUS varyantları bildirildi; bu varyantlar annede de saptandı ve klinikle ilişkilendirilmedi. MYH7 varyantı an-neden geçti ve açıklayıcı kabul edilmedi. Kromozomal mikroarray analizinde 19p13.3(264,828_475,304)x3 (~210 kb; KIR2DL5A, PLPP2, MIER2, SPMAP2, C2CD4C, SHC2) mikroduplikasyonu saptandı ve klinik olarak anlamlı değerlendirildi.

Sonuç: Bu olgu, 19p13.3 mikroduplikasyonunun dirençli fokal epilepsi, ataksi ve nörogelişimsel bozukluk birlikteliği ile seyredebileceğini göstermektedir. Sekanslama testlerinde kalıtılan/VUS varyantların tabloyu açıklayamadığı olgularda kromozomal mikroarray, klinik olarak anlamlı CNV'leri ortaya koyarak tanıda belirleyici katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: 19p13.3 mikroduplikasyon , dirençli epilepsi , entelektüel gerilik



PS - 072 Bir Spinal Segmental Miyoklonus: Videolu Olgu Sunumu

Ceren Ceylan Kırac¹ , Selim Ayvaci² , Pınar Gençpınar¹

¹İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi

²İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Amaç: Segmental spinal miyoklonus (SSM); enfeksiyonlar, demiyelinizan hastalıklar, spinal kord infarktı, travma, tümörler ve postoperatif yapışıklıklar gibi spinal kord bütünlüğünü bozan birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. Spina bifida olgularında ise segmental spinal miyoklonus nadir olarak bildirilmektedir. Bu yazıda, meningomyelosele nedeniyle cerrahi girişim uygulanmış bir hastada postoperatif dönemde ortaya çıkan SSM olgusu sunuldu.

Yöntem: Olgu, 26 yaş annenin takipsiz gebeliğinden 38+1 gebelik haftasında 2530 g ağırlığında, nöral tüp defekti ile doğan 4 aylık kız hastaydı. Meningomyelosele nedeniyle postnatal 2. günde opere edilmiş olup izleminde çoklu cerrahi girişim öyküsü mevcuttu. Akrabalık yoktu ve iki kardeşi sağlıklıydı. Nörolojik muayenede bilinç açık ve mikrosefali görünümü mevcuttu. Kas gücü üst ekstremitelerde 5/5, alt ekstremitelerde 1/5 olarak değerlendirildi; alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri alınmadı. Son operasyonun 5. gününde cerrahi bölgede aralıklı ve tekrarlayıcı istemsiz atımlar izlenmesi üzerine tarafımıza danışıldı. Video kaydındaki motor fenomen SSM olarak değerlendirildi ve klonazepam tedavisi başlandı. Tedavi sonrası istemsiz atımlarda belirgin klinik düzelme izlendi.

Bulgular: Beyin BT'de lateral ve 3. ventrikülde dilatasyon, şant kateteri ve pnömosefali saptandı; 4. ventrikülün kısmen silindiği görüldü. Kontrastlı kraniyal MR'da serebellar tonsillerin C4 düzeyine ektopisi, ventrikülomegali, sol frontal kistik ensefalomalazi, beyaz cevherde T2 hiperintensiteler, eski kanama bulguları, korpus kallozum genuda difüzyon kısıtlılığı ve leptomeningeal kontrastlanma artışı mevcuttu. Tüm spinal MR'da rotoskolyoz, diastematomyeli, posterior eleman füzyon defektleri, parsiyel sakral agenezi ve C6'dan distale uzanan sirinks saptandı.

Sonuç: Bu olgu, çok düzeyli santral sinir sistemi ve spinal anomalisi bulunan meningomyelosele hastalarında postoperatif dönemde ortaya çıkan istemsiz motor hareketlerin epileptik nöbetlerle karışabileceğini ve SSM'nin ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hareket Bozuklukları , Meningomyelosele , Spinal Segmental Miyoklonus



PS - 073 Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Nöbetlerin Sirkadyen Paterninin Değerlendirilmesi

Ceren Ceylan Kıracı¹ , Safa Mete Dağdaş¹ , Ömer Yıldız² , Pınar Gençpınar³

¹*İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı*

²*İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*

³*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı*

Amaç: Epileptik nöbetlerin gün içindeki zaman dağılımı sirkadyen ritm ve uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkili olabilmektedir. Literatürde epilepsi alt tiplerinin ve EEG paternlerinin günün belirli saatlerinde daha sık görülebildiği, özellikle akşam ve gece saatlerinde nöbet yükünde artış olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada çocuk ve ergen epilepsi hastalarında nöbetlerin görüldüğü saat dilimleri tanımlandı ve bu dağılım EEG bulguları ile birlikte betimlendi.

Yöntem: Tanımlayıcı-kesitsel nitelikte tek merkezli bir çalışma yürütüldü. 0–18 yaş aralığında epilepsi tanısı olan 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik, klinik ve EEG özellikleri kaydedildi. Gün dört zaman dilimine ayrıldı (00.00–06.00, 06.00–12.00, 12.00–18.00, 18.00–24.00). Nöbet saatleri hasta dosyalarından ve aile görüşmelerinden elde edildi. Çalışmamız tanımlayıcı nitelikte olup veri toplama süreci devam etmektedir.

Bulgular: Hastaların %46'sı kızdı. Nöbet saati bilgisi 98 hastada sınıflandırıldı. Nöbetlerin en sık görüldüğü zaman dilimi %38.8 oranla 18.00–24.00 olarak saptandı ; bunu 12.00–18.00, 06.00–12.00 ve 00.00–06.00 izledi. Zaman dilimlerine göre EEG dağılımı şu şekildeydi: EEG'si normal olanlar(n:30) , jeneralize epilepsi ile uyumlu olanlar(n:41) ve fokal epilepsi ile uyumlu olanların (n:19) nöbetlerinin gün içi dağılımına bakıldığında belirgin bir akşam baskınlığı (18–24) dikkat çekmekteydi. En yüksek oran her üç grupta da 18–24 saat aralığındaydı (normal: %40,0, jeneralize: %34,1, fokal: %52,6); bu bulguyu normal grupta 12–18, jeneralize grupta 06–12 ve fokal grupta tekrar 12–18 saat aralığı izlemekteydi. Gece yarısı–sabah erken dönem (00–06) ise her üç grupta da en düşük sıklıktaydı (normal: %13,3, jeneralize: %9,8, fokal: %10,5).

Sonuç: Nöbetlerin gün içi dağılımı akşam saatlerinde belirgin bir yoğunlaşma göstermiştir. Nöbetlerin görüldüğü saat dilimlerinin EEG paternleri ile birlikte değerlendirilmesi, epilepsi fenotiplerinin daha iyi tanımlanmasına ve izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi , nöbet saati , sirkadyen



PS - 074 Epilepsi Hastalarında Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Belirtilerinin Barkley Çocuk Dikkat Ölçeği ile Değerlendirilmesi

Ceren Ceylan Kırac², Berken Taş³, Gonca Özyurt¹, Nihal Olgaç Dündar²

¹İzmir Şehir Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Epilepsi hastalarında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtilerinin değerlendirilmesi, eşlik eden bilişsel ve davranışsal sorunların tanınması açısından önemlidir. Barkley Çocuk Dikkat Ölçeği, çocuk ve ergenlerde dikkatsizlik, unutkanlık ve organizasyon güçlükleri gibi belirtilerin ebeveyn veya öğretmenler tarafından değerlendirilmesine olanak tanıyan geçerli bir ölçektir. Bu çalışmanın amacı, epilepsi tanısı alan çocuk ve ergenlerde Barkley Çocuk Dikkat Ölçeği kullanılarak DEHB'nin dikkat eksikliği alt tipine özgü semptomların sıklığını ve şiddetini belirlemektir.

Yöntem: Bu çalışma tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır. Çalışma evrenini, belirlenen tarihler arasında bir hastaneye başvuran, epilepsi tanısı almış ve çalışmaya katılmayı kabul eden 50 hasta oluşturmuştur. Bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra demografik veriler ve Barkley Çocuk Dikkat Ölçeği'ne ait 12 soruluk anket yüz yüze görüşme ile uygulanmıştır. Verilerin analizinde kesikli değişkenler yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile sunulmuştur. Çalışmamız tanımlayıcı nitelikte olup veri toplama süreci devam etmektedir.

Bulgular: Katılımcıların %48'i kadın olup yaş ortalaması 12,84±3,19 yıldır. Barkley ölçeğinde en az bir soruya "sık sık/çok sık" yanıtı verenlerin oranı %60, en az üç soruya bu yanıtı verenlerin oranı %38'dir. Şikâyetlerin ortalama başlama yaşı 3,80±1,47 yıl olarak saptanmıştır. Katılımcıların %20'si ev yaşamı, %30'u arkadaş ilişkileri, %36'sı okul yaşamı ve %12'si boş zaman etkinliklerinin olumsuz etkilendiğini bildirmiştir. En sık bildirilen belirtiler hayale dalma, zihinsel bulanıklık ve boş bakma olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Barkley Çocuk Dikkat Ölçeği, epilepsi tanılı çocuk ve ergenlerde özellikle dikkat eksikliği semptomlarının değerlendirilmesinde yararlı bir araçtır. Epilepsi hastalarında DEHB belirtilerinin erken tanınması, klinik izlem ve uygun müdahalelerin planlanmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Barkley, DEHB, epilepsi



PS - 076 Zihinsel Yetersizlik İlişkili Gen Havuzunda Epilepsi Gelişiminde Yer Alan Moleküler Yolakların İncelenmesi

Çağatay Günay¹, Leman Binokay², Gökhan Karakulah², Ayşe İpek Polat^{2,3}, Uluç Yiş³, Semra Hız Kuru^{2,3}

¹Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Siirt

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Epilepsi sıklıkla zihinsel yetersizlik (ZY) ile birlikte görülmekte, ancak bu ilişkinin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışma, ZY tanılı bireylerde epilepsi gelişimine katkıda bulunan biyolojik yolakları ve genleri belirlemeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Kesin ZY ile ilişkili genler SysNDD veritabanından elde edilerek kapsamlı epilepsi gen veri setiyle karşılaştırılmıştır. Epilepsi ile ilişkili ve ilişkisiz ZY genleri arasındaki ortak ve özgün yolakları tanımlamak amacıyla KEGG, Gene Ontology (GO) ve Disease Ontology (DO) temelli gen zenginleştirme analizleri uygulanmıştır.

Bulgular: Toplam 1611 ZY geninin 1182'si (%73,3) epilepsiyle de ilişkili bulunmuştur. Epilepsiyle ilişkili genlerde 42 KEGG, 310 GO ve 28 DO teriminde anlamlı zenginleşme saptanmıştır (FDR<0.05). Bu genlerin özellikle nörotransmitter salınımı, iyon kanal regülasyonu ve sinaptik iletimle ilişkili yolaklarda yoğunlaştığı görülmüştür. En belirgin zenginleşme "GABAerjik sinaps" ($p < 0.001$), "glutamaterjik sinaps" ($p = 0.002$) ve "nikotin bağımlılığı" ($p = 0.004$) yolaklarında izlenmiştir. *GRIN2A*, *CACNA1A* ve *PIGB* genleri bu üç yolda da tekrar eden biçimde yer alarak sinaptik fonksiyonun düzenlenmesinde merkezi rol üstlenmiştir. Buna karşılık epilepsiyle ilişkili olmayan 429 gen, 17 KEGG ve 95 GO teriminde zenginleşmiş olup "silium organizasyonu" ($p = 0.006$) ve "nükleotid eksizyon onarımı" ($p = 0.008$) gibi yapısal ve gelişimsel süreçlerle bağlantılı bulunmuştur. DO analizinde "zihinsel yetersizlik" ve "gelişimsel ve epileptik ensefalopati" kategorilerinde %68 oranında örtüşme saptanmıştır.

Sonuç: Bulgular, ZY ve epilepsi arasındaki karmaşık genetik örtüşmeyi ortaya koymakta ve ortak moleküler mekanizmaların önemini vurgulamaktadır. *GRI-N2A*, *CACNA1A* ve *PIGB* genleri olası terapötik hedefler olarak öne çıkarken, paylaşılan GO ve DO terimleri bu iki durumun birlikte ele alınabileceği bütüncül tedavi stratejilerine ışık tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: epilepsi , gen seti zenginleştirme analizi , zihinsel yetersizlik



PS - 079 RBL2 Geninde Homozigot Varyantın Neden Olduğu Nadir Bir Hastalık: Brunet Wagner Sendromu

Çisem Kendir¹, Gizem Doğan¹, Gamze Sarıkaya Uzan¹

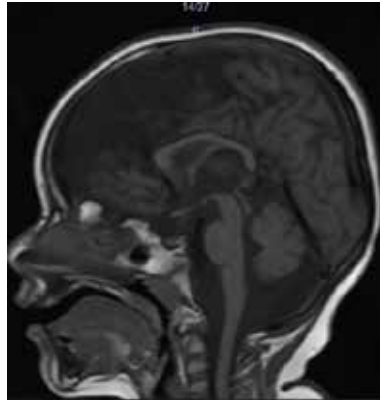
¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Amaç: Retinoblastoma (RB) proteinleri, hücre döngüsü gen ekspresyonunu düzenleyerek gelişim sırasında önemli roller oynayan transkripsiyonel düzenleyicilerdir. RBL2 disfonksiyonu, ciddi bir nörogelişimsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir. RBL2 geninde homozigot novel varyant saptanarak Brunet-Wagner sendromu tanısı alan kardeş iki olguyu sunarak genotip-fenotip spektrumuna katkı sağlamayı, nörogelişimsel bozuklukla başvuran hastalarda RBL2'nin göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamak istedik.

Yöntem: RBL2 disfonksiyonu, ciddi bir nörogelişimsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Burada RBL2 geninde homozigot novel varyant saptanan kardeş iki olguyu sunacağız.

Bulgular: 3 ve 8 yaşlarında iki erkek kardeş hasta, gelişim geriliği ile çocuk nöroloji polikliniğimize başvurdu. Doğum öyküsünde özellik olmayan olguların ikinci derece kuzen evliliği ebeveyn öyküsü mevcuttu. Gelişim basamakları geriden gelmişti ancak nöromotor regresyon mevcut değildi. Fizik muayenelerinde hafif aksiyel hipotoni, motor gelişim basamaklarında gerilik, hiperaktif DTR ve dört ekstremitede belirgin spastisite, strabismus ve hipertelorizmi mevcuttu. Metabolik testlerinde özellik izlenmedi. Kranial manyetik rezonans görüntülemelerinde korpus kallozum ince, mega sisterna magna görüldü. Karyotip analizi 46,XY olarak sonuçlandı. Yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve yeni nesil dizileme (NGS) testlerinde patojenik varyant saptanmadı. Tüm ekzom dizilemesinde (WES) RBL2 geninin 16. ekzonunda c.2461C > T homozigot varyant saptadı. Bu varyant ACMG kriterlerine göre yüksek olasılıkla patojenik kabul edilmekte olup, Varsome ve Franklin veri tabanlarında daha önce bildirilmemiş bir varyantı. Aile taramasında anne ve baba heterozigot taşıyıcı olarak tespit edildi. Hastalarımız Brunet Wagner Sendromu ile kliniğimizde takip edilmektedir.

Resim 1



Korpus kallozum ince görünümde, mega sisterna magna

Sonuç: Brunet-Wagner oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Olgularımızın özelliği bu varyantın literatürde daha önce bildirilmemiş olması ve bu fenotipe sahip ülkemizden ilk vaka olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: çocuk nöroloji, nörogelişimsel gerilik, RBL2



PS - 080 Normal EEG ve Değişken Nörogörüntüleme Bulguları ile Seyreden Delesyon-Pozitif Angelman Sendromu: Üç Pediatrik Olgunun Olgu Serisi

Özet

Amaç:

Angelman sendromu (AS), global gelişimsel gecikme, ciddi konuşma bozukluğu, hareket anormallikleri ve karakteristik davranışsal özelliklerle seyreden nadir bir nörojenetik hastalıktır. Olguların büyük çoğunluğunda maternal 15q11–q13 delesyonu saptanmakta olup, bu grubun genellikle daha ağır fenotiple ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada, delesyon pozitif AS tanılı olgularda erken dönemde normal elektroensefalografi (EEG) bulguları ve uzun dönem nöbetsiz izlem sonuçlarının sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Bu retrospektif olgu serisinde, 2011–2021 yılları arasında üçüncü basamak bir merkezde izlenen ve genetik olarak maternal 15q11–q13 delesyonu doğrulanan üç pediatrik hasta değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik, elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme bulguları ile uzun dönem izlem verileri incelendi. EEG kayıtları standart video-EEG protokolü ile, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise tüm olgularda gerçekleştirildi.

Bulgular:

Tüm hastalar kız olup başvuru sırasında global gelişimsel gecikme ve hipotoni mevcuttu. Klinik değerlendirmede Angelman sendromuna özgü fenotipik özellikler gözlemlendi. EEG incelemelerinde tüm olgularda yaşa uygun organize arka plan aktivitesi izlenmiş olup epileptiform deşarj saptanmadı. Kraniyal MRG'de bir hastada korpus kallozum incelenmesi izlenirken diğer hastalarda normal bulgular elde edildi. Medyan 6 yıllık izlem süresince hiçbir hastada klinik nöbet gelişmedi.

Sonuç:

Bu olgu serisi, delesyon pozitif Angelman sendromunda erken dönemde EEG bulgularının normal olabileceğini ve nöbetlerin uzun süre ortaya çıkmayabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, özellikle erken dönemde normal EEG varlığının tanıyı dışlamayacağını ve genetik testlerin tanı sürecinde temel rol oynadığını vurgulamaktadır. Ayrıca, delesyon pozitif olgularda dahi fenotipik değişkenliğin belirgin olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, klinik şüphe varlığında EEG bulgularından bağımsız olarak genetik değerlendirme yapılması ve hastaların uzun dönem nörolojik izlem altında tutulması önerilmektedir.



PS - 081 Distoni Tanısı ile İzlenen Pediatrik Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Özet

Amaç:

Distoni, çocukluk çağında heterojen klinik özellikler ve geniş bir etiyolojik spektrum ile seyreden bir hareket bozukluğudur. Bu çalışmada, üçüncü basamak bir merkezde distoni tanısı ile izlenen pediatrik hastaların klinik özellikleri, etiyolojik dağılımı ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Bu retrospektif çalışmaya, 2011–2021 yılları arasında çocuk nöroloji ve çocuk acil servisine başvuran, 0–18 yaş arası ve dosyalarında distoni tanısı veya ön tanısı bulunan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, etiyolojik sınıflamaları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, genetik incelemeleri ve tedavi yanıtları geriye dönük olarak analiz edildi.

Bulgular:

Toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 11 yıl (1–17 yıl) olup, %37,5'i kız, %62,5'i erkekti. Klinik dağılıma göre hastaların büyük çoğunluğunda fokal distoni saptandı. Etiyolojik değerlendirmede en sık grup sekonder distoniler olup, bu grupta özellikle ilaç ilişkili distoniler ön plandaydı. İlaç ilişkili distoni nedenleri arasında en sık metoklopramid, antipsikotikler ve metilfenidat yer alırken, nadir olarak ibuprofen ilişkili olgular da gözlemlendi.

Tedavi yanıtları incelendiğinde, ilaç ilişkili distonisi olan hastaların çoğunda etken ilacın kesilmesi ve/veya antikolinergik tedavi (biperiden) ile belirgin klinik düzelme sağlandı. Serebral palsi ve genetik etiyolojiye sahip olgularda baklofen, botulinum toksin ve L-Dopa tedavileri ile kısmi yanıt elde edildi.

Sonuç:

Çocukluk çağı distonileri klinik ve etiyolojik açıdan oldukça heterojendir ve en sık sekonder nedenlere bağlıdır. Özellikle ilaç ilişkili distonilerin pediatrik yaş grubunda önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. Ayrıntılı anamnez, doğru sınıflandırma ve etiyolojiye yönelik tedavi yaklaşımı, tanı ve yönetimde kritik öneme sahiptir. Bu bulgular, pediatrik distoni olgularında sistematik değerlendirme ve multidisipliner yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır.



PS - 082 MILLER FİSHER SENDROMU OLGULARIMIZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

GİRİŞ

Guillain-Barré sendromu (GBS), akut immün aracılı polinöropatilerin çeşitli tiplerini kapsayan geniş klinik yelpazedir ve bunların en yaygını akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropatidir (AIDP). Miller Fisher sendromu (MFS), GBS'nin nadir bir varyantıdır ve ataksi, arefleksi ve oftalmopleji triadının en az ikisinin görülmesi ile tanı konulur.

OLGULAR

OLGU1: 16 yaşında erkek hasta boğaz ağrısı, çift görme ve ellerde ayaklarda uyuşma şikayetleriyle başvurdu. Nörolojik bakışında sağ gözde pitozise ila-
veten her iki gözde yukarı ve dışa bakış paralizisi, arefleksi ve ataksi saptandı. Hastanın elektronöromyografisi (ENMG) demiyelinizan akut inflamatuvar polinöropati (AIDP) ile uyumluydu. Antigangliozid antikor panelinde GT1A IgG ve GQ1b IgG pozitif görüldü. Tedavisine intravenöz immunglobulin (IVIG) ile devam edildi. Plazmaferez ihtiyacı olmadan düzelme görüldü.

OLGU2: 9 yaşında kız hasta yürümede bozulma, dengesizlik ve yüz sol yarısında kayma şikayeti ile başvurdu. Dizartri ve yutma güçlüğü de olan hastada sol
fasiyal paralizisi, ataksi ve arefleksi mevcuttu. ENMG, beyin omurilik sıvısı inceleme bulguları AIDP düşündüren hastanın antigangliozid antikor paneli negatifti. IVIG tedavisi ile düzelme görüldü.

OLGU3: 7 yaşında kız hasta yüzde hissizlik, sol ağız köşesinde kayma ve kollarda güçsüzlük şikayeti ile başvurdu. Nörolojik bakışında sol yüz yarısında
periferik fasiyal paralizisi ve kas kuvvetinde azalma saptandı. Anti gangliozid antikor panelinde anti GM2 antikorlu IgM tipinde pozitif görüldü. IVIG tedavisiyle güçsüzlük gerilemedi ve bulbar bulgular eklendi. Plazmaferez sonrası ritüksimab ihtiyacı olmadan klinik düzeldi.

SONUÇ: Miller- Fisher Sendromu Guillain-Barre sendromunun nadir görülen bir varyantıdır. Hastaların klinik tabloları, laboratuvar bulguları ve ilaca yanıtları farklı olabilir. Klinik tabloyu ağırlaştıran faktörlerden biri de antigangliozid antikor tipi olabilir.



PS - 083 KOMBİNE SANTRAL VE PERİFERİK DEMYELİNİZAN SENDROM: NADİR BİR OLGU

GİRİŞ:

Demiyelinizasyon merkezi sinir sistemi (MSS) ya da periferik sinir sistemini (PSS) etkiler. Kombine merkezi ve periferik demiyelinizasyonun (KKD) eş zamanlı olarak ortaya çıkması nadirdir ve veriler vaka raporları ve küçük vaka serileriyle sınırlıdır.

AMAÇ

Önce periferik sinir sistemi ve üzerine eklenen piramidal sistem bulguları olan nadir bir olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU

12 yaşında erkek hasta yürüyememe, kalçada ağrı şikayetleri ile başvurdu. Bir ay öncesinde ateşli enfeksiyon geçiren hastanın idrar yapmada zorluk, idrarını tutamama semptomu da vardı. Muayenesinde derin tendon refleksleri (DTR) asimetrik azalmıştı. Yürümede zorlanan hastanın alt ekstremitelerde güçsüzlüğü belirgindi. Kraniyal ve servikal, torakal ve lomber bölgelere yönelik tüm spinal manyetik rezonans görüntülemesi normal idi. Elektronöromyelografik incelemesi akut demyelinizan inflamatuvar polinöropati ile uyumlu değerlendirildi. Anti gangliozid antikor paneli negatifti. Anti MOG ve anti NMO antikor testleri negatif sonuçlandı. Hastanın tedavisine intravenöz immünglobulin (IVIG) ile devam edildi. IVIG sonrası hastanın yürümesinde belirgin iyileşme görülmedi. Yatışının 20. gününden sonra hastanın sol alt ekstremitede dtr de artış ve klonus saptandı. Birinci motor nöron tutulumuna yönelik bu kanıtlar ışığında hastanın santral ve periferik sistemin kombine etkilendiği demyelinizan sendrom düşünüldü ve aylık IVIG tedavisinin devamı planlandı. Hastanın yürümesinde düzelme oldu ancak alt ekstremitede piramidal bulguların devam etmesi üzerine fizik tedavinin devamı, polinöropatiler açısından genetik inceleme, nörofascin 155 antikor bakılması planlandı. Hastanın tetkikleri sürmekte ve aylık IVIG tedavisi almaktadır.

SONUÇ:

Akut demyelinizan polinöropatiler etyolojisi her zaman kolay aydınlatılamayan hastalıklardır. Nadir de olsa santral ve periferik sinir sisteminin etkilendiği tablolarda yeni tanımlanmış olan bu klinik antite akla gelmelidir.



PS - 084 YOĞUN BAKIMDAN TAM REMİSYONA: REFRAKTER ANTİ GAD İLİŞKİLİ PEDIATRİK ENSEFALİTTE RİTUKSİMAB ETKİNLİĞİ

Giriş :

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları pediatrik yaş grubunda otoimmün serebellit, limbik ensefalit ve katotonik /distonik tablolara yol açabilmektedir. Anti GAD ilişkili ensefalit çocukluk çağında nadir görülür ve tedaviye yanıt heterojendir, serebellar atrofi ataksi gibi sekel riskleri yüksek bir gruptur. Rituksimab gibi B hücre hedefli tedavilerin pediatrik anti- GAD ensefalitindeki yeri henüz netleşmemiştir.

Amaç :

Bu çalışmada yoğun bakım ihtiyacı gelişen standart immunterapiye yanıtız seyreden ve rituksimab sonrası tam remisyon elde edilen anti- GAD pozitif bir pediatrik ensefalit olgusu sunulmuştur.

Olgu :

Beş yaş yedi aylık kız hasta Mayıs 2024 de bilinçte kapanma, ensefalopati, distonik kasılmalar ve solunum sıkıntısı ile başvurdu. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) serebellar hemisferlerde serebellit ile uyumlu bilateral tutulum izlendi. Servikal, torakal ve lomber bölgeyi içeren tüm spinal MRG normaldi. BOS ta yükselmiş protein ve IgG indeks artışı izlendi; menenjit panel, paraneoplastik panel ve limbik panelde de özellik yoktu. Serumda anti –GAD antikor 480IU/ml (referans aralığı 30-400 U/ml) ölçüldü. Pulse streoid ve IVIG tedavisine yanıtızlık üzerine plazmaferez yapıldı ve rituksimab başlandı. Tedavi sonrasında önce bilinç düzeyi ve distonik kasılmalar düzeldi. Ardından hasta ataksik yürüyüş tam normale döndü takip MR larında cerebellar atrofi gelişimi izlenmedi. Hasta çocuk immünoloji tarafından immun disregulasyon açısından WES ile değerlendirilmekte olup halen semptomsuzdur.

Sonuç :

Bu olgu ağır anti- GAD ilişkili pediatrik ensefalitte rituksimabın sekelsiz iyileşme sağlayabilecek etkili bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir.



PS - 085 Reversibl Splenial Lezyon Sendromu: Kızıl ve İnfluenza İlişkili İki Olgu Sunumu

Dilek Cebeci¹, Sümeyye Ateş Demirhan², Gülçin Bilicen Yarenci², Nursu Ilginer Şeker², Serra Kalfa Kayıkcı², Mine Çiğdem Hiresoğlu¹, Yavuz Sayar¹

¹Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji

²Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Giriş

Reversibl splenial lezyon sendromu (RESLES), manyetik rezonans (MR) görüntülemelerde korpus kallozum spleniumunda geri dönüşümlü lezyon ile karakterize klinik ve radyolojik bir sendromdur. RESLES'e neden olabilecek etyolojiler arasında metabolik bozukluklar, toksik nedenler, nöbet, nöbet önleyici ilaçlar yer almakla birlikte çocuklarda en sık ilişkili olduğu durum enfeksiyonlardır.

Materyal ve Metot

Farklı nörolojik semptomlarla başvuran ve RESLES tanısıyla izlenen iki hastanın klinik ve radyolojik bulguları ile izlemlerini sunmak istedik.

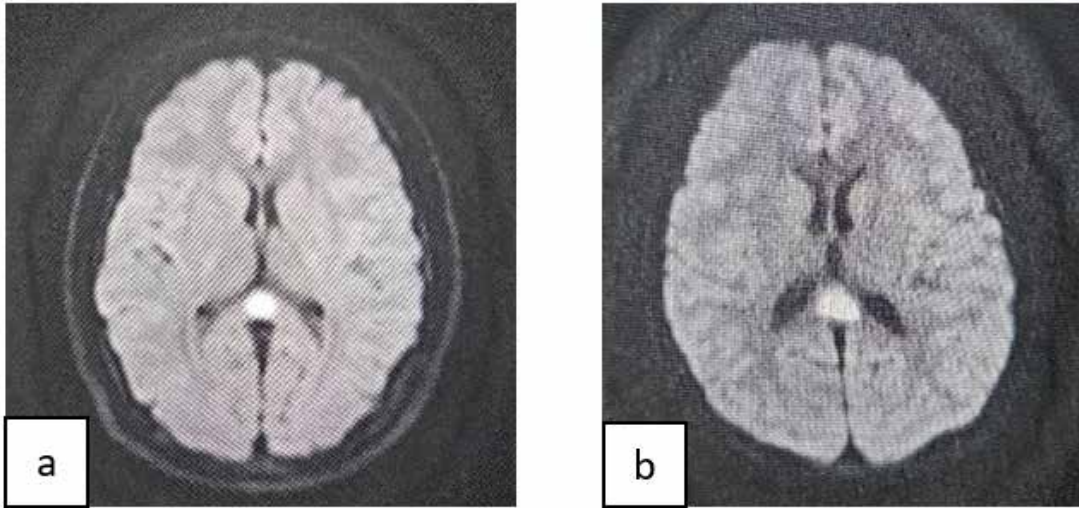
Bulgular

Olgu 1: Yedi yaşında erkek hasta üç gündür olan dengesiz yürüme şikayetiyle başvurdu. Beş gün önce ateş, kriptik tonsillit, döküntü, çilek dili nedeniyle başvuran, belirti ve bulgularla kızıl tanısı konulan hastaya amoksisilin-klavulanat tedavisi başlanmış. Ateş ve döküntüsü gerileyen hasta yürümede zorlanma nedeniyle başvurdu. Nörolojik muayenesinde ataksisi mevcuttu. Çekilen beyin MR'ında korpus kallozum spleniumunda difüzyon kısıtlılığı olan lezyonu görüldü (Şekil 1a). Antibiyotik ve destek tedavisine devam edilen hastanın bir hafta sonra ataksisi tamamen geriledi. Çekilen kontrol beyin MR'ında da splenial lezyonun gerilemiş olduğu görüldü.

Olgu 2: On beş yaşında erkek hasta baş ağrısı, bulanık görme şikayetiyle başvurdu. Üç gündür ateş, öksürük, eklem ağrısı şikayeti olan hastanın muayenesinde nörolojik defisit yoktu. Beyin MR'ında korpus kallozum spleniumunda difüzyon kısıtlılığının olduğu hiperintens lezyonu görüldü (Şekil 1b). Solunum yolu viral panelinde influenza pozitif saptanan hastaya oseltamivir tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü gününde semptomları tamamen gerileyen hastanın bir hafta sonra çekilen beyin MR'ında splenial lezyonun belirgin gerilediği görüldü.

Sonuç

İyi prognozlu bir seyir gösteren bu sendromda sıklıkla nörolojik sekeller olmadan tam iyileşme görülür. Özellikle enfeksiyonların seyri sırasında ortaya çıkabilecek çeşitli nörolojik semptomları olan hastalarda RESLES tanısı akılda tutulmalıdır.



Şekil 1. Korpus kallozum spleniumunda difüzyon kısıtlılığı: Olgu 1 (a) ve Olgu 2 (b)



PS - 090 LAMA1 ilişkili Poretti-Boltshauser Sendromu: Serebellar Vermis Hipoplazisi Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Olgu Serisi

Ece Önel¹ , Çișil Çerçi Kubur¹ , Yusuf Kenan Çetinoğlu² , Filiz Hazan³ , Ayça Aykut⁴ , Asude Durmaz⁴ , Gülçin Akıncı¹ , Aycan Ünalp¹

¹SBÜ İTF Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü

²SBÜ İTF Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Radyoloji Bölümü

³SBÜ İTF Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Bölümü

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü

Amaç: Poretti-Boltshauser sendromu, laminin gen ailesinden LAMA1 gen mutasyonlarıyla ilişkili, nadir otozomal resesif serebellar malformasyon sendromudur. Gelişimsel gecikme, ataksi ve okülomotor apraksiyle seyretmekte; nöroradyolojik olarak serebellar vermis hipoplazisi ve serebellar hemisfer displazisiyle karakterizedir. Poretti-Boltshauser sendromu, özellikle serebellar vermis hipoplazisi saptanan olgularda Joubert sendromu ile klinik ve radyolojik olarak karışabilmektedir. Bu durum tanıda gecikmelere ve yanlışlıklara yol açabilmektedir. Olgu serileri, Poretti-Boltshauser sendromunun fenotipik spektrumunun daha iyi anlaşılmasında önem taşımaktadır.

Yöntem: Poretti-Boltshauser sendromu tanısı alan üç olgunun klinik, nöroradyolojik ve genetik özelliklerinin sunulması ve tümünde serebellar vermis hipoplazisi olan olguların ayırıcı tanısında Joubert sendromunun tartışılması amaçlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya medyan yaşı 4, IQR 3–14 (IQR = 11) olan 3 olgu dahil edildi. Olguların medyan tanı yaşı medyan yaşı 3, IQR 2–13 (IQR = 11)'di. Olguların başvuru yakınmalarında denge bozukluğu ve motor gelişim geriliği ön plandaydı. Olguların tümünde okülomotor apraksi ve değişen derecelerde ataksi saptandı. Epilepsi öyküsü hiçbir olguda mevcut değildi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde tüm olgularda serebellar vermis hipoplazisi ile serebellar hemisferlerde dizplastik ve kistik değişiklikler saptandı. Bununla birlikte beyin sapı yapılarının korunduğu ve molar diş bulgusunun bulunmadığı gözlemlendi. Genetik analizlerde 3 olguda LAMA1 geninde homozigot patojenik novel c.2932_2933delinsG (p.Lys978Glufs*46), c.4896+1G>A ve c.3G>C (p.Met1?) varyantları gösterilerek Poretti-Boltshauser sendromu tanısı doğrulandı.

Sonuç: Poretti-Boltshauser sendromu, serebellar vermis hipoplazisi ile başvuran olgularda Joubert sendromu başta olmak üzere diğer serebellar malformasyonlarla karışabilen nadir bir tablodur. Ayırıcı tanıda, karakteristik nöroradyolojik bulguların ve göz hareket bozukluklarının tanınması büyük önem taşımaktadır. Bu olgu serisi, Poretti-Boltshauser sendromunun klinik ve radyolojik değişkenliğine dikkat çekerek, serebellar vermis hipoplazisi olan hastalarda LAMA1 gen analizinin tanısız süreçte düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: LAMA1 , Poretti-Boltshauser Sendromu , Joubert Sendromu , laminin



PS - 092 KBTBD13 Homozigot Mutasyonu ve Motor Aksonal Nöropati: Heterozigot Nemalin Miyopatisinden Ayrışan Yeni Bir Fenotip

Ece Önel¹ , Hatice Adıgüzel Dünder² , Afig Berdeli³ , Güliden Diniz⁴ , Gülçin Akıncı¹

¹SBÜ İTF Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü

²SBÜ İTF Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümü

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Bölümü

⁴Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü

Amaç: Heterozigot KBTBD13 varyantları, kas liflerinde nemalin inklüzyonları ile karakterize otozomal dominant nemalin miyopati Tip 6 (NEM6) ile ilişkilidir. Buna karşın, literatürde yalnızca iki kardeşle bildirilen biallelik KBTBD13 varyantları, nemalin miyopatisi olmaksızın motor aksonal nöropati fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Burada KBTBD13 geninde homozigot yeni bir varyant saptanan ve motor aksonal nöropati ile seyreden bir aile sunulmaktadır.

Yöntem: Yürüme bozukluğu, el-ayak deformiteleri nedeniyle başvuran, KBTBD13 geninde yeni bir varyant saptanan 16 yaşındaki erkek hasta klinik, elektrofizyolojik, radyolojik, histopatolojik ve genetik bulgularıyla değerlendirildi. Aile taraması yapıldı.

Bulgular: Hastanın nörolojik muayenesinde alt ve üst ekstremitelerde distallerinde kontraktürler, pes kavus ve derin tendon reflekslerinin kaybı saptandı. Sinir iletim çalışmalarında motor aksonal nöropati; iğne EMG'de kronik nörojenik değişiklikler izlendi. Kas MRG'ında distal krural kaslar ve soleus kasında, anterior grup baskın yağlı atrofi mevcuttu. Kas biyopsisinde nemalin inklüzyonları izlenmezken, internal nükleus artışı, nükleer kümelenmeler ve nörojenik miyopati ile uyumlu bulgular saptandı. Genetik analizde KBTBD13 homozigot c.616A > T (p.Thr206Ser) varyantı saptandı ve mevcut bilgilerle klinik anlamı belirsizdi. Aynı varyant olgunun 44 yaşındaki babası ve 4 yaşındaki erkek kardeşinde de homozigot olarak gösterildi. Babada elektrofizyolojik olarak motor aksonal nöropati bulguları izlenirken; erkek kardeşinde derin tendon reflekslerinde azalma mevcuttu.

Sonuç: Bu aile, literatürde KBTBD13 homozigot varyantları ile ilişkili motor aksonal nöropatiyi destekleyen nadir olgulardan biridir. Bulgular, KBTBD13 mutasyonlarının heterozigot durumda miyopati, homozigot durumda ise motor aksonal nöropati ile ilişkili olabileceğini düşündürmekte ve kalıtım paternine bağlı fenotipik farklılıkların önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: KBTBD13 , miyopati , nöropati



PS - 094 KUSMANIN NÖROLOJİK KAYNAĞI: AREA POSTREMA ODAKLI ÜÇ OLGU SUNUMU

Uzm. Dr. Elif Ceylan*, Prof. Dr. Deniz Yüksel*, Doç. Dr. Bahadır Konuşkan*, Doç. Dr. İsmail Solmaz*, Prof. Dr. Ayşe Kaçar Bayram*, Dr. Şükriye Yılmaz**

*Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

** Etilik Şehir Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Area postrema (AP), dördüncü ventrikül tabanında, kan beyin bariyerinin zayıf olduğu sirkumventriküler bir alan olup kusma refleksinde merkezi rol oynar. Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB), miyelin oligodentrositglikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGİH) veya bazı metabolik hastalıklar tarafından seçici olarak tutulabilir.

Olgu 1: 17 yaşında kız, 10 gündür olan inatçı kusma şikayeti ile yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de AP düzeyinde T2 hiperintensite izlenmesi üzerine bakılan Aquaporin-4-IgG 1/32 pozitif saptandı. İntravenöz metilprednizolon (İVMP) ve intravenöz immunglobülin tedavisi ile sekelsiz iyileşme sağlandı.

Olgu 2: 16 yaşında kız, 3 gündür baş dönmesi ve kusma şikayeti olmuş. MRG'de AP'de demiyelinizan lezyon izlendi. IVMP tedavisi ile düzelme izlendi. Serolojik analizlerde anlamlı bulgu saptanmadı. Seronegatif NMOSB olarak düşünüldü. IVMP verildi, sekelsiz iyileşme sağlandı.

Olgu 3: 17 yaşında kız, obezite cerrahisi sonrası belirgin kilo kaybı ve ilerleyici ataksi, konuşma bozukluğu, kusma, diplopi şikayetleri olmuş. MRG'de AP'da, bilateral dorsomedial talamus ve periakvaduktal T2 hiperintensite izlendi. MRG tutulumu ve klinik bulgular ile Wernicke ensefalopatisi ile uyumlu saptandı. Yüksek doz tiamin tedavisi verildi. Fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alındı.

Sonuç: Bu olgularda AP tutulumun farklı patofizyolojilere bağlı benzer klinik tablolar oluşturabileceği gösterilmektedir. AP lezyonları inflamasyon/ödem ağırlıklı olduğunda uygun tedaviler ile geri dönüş mümkün olabilir. Erken görüntüleme, uygun antikor testleri ve metabolik değerlendirme tanıda önemlidir.



PS - 098 Akut Güçsüzlükle Prezente Olan Bir Vitamin B1 eksikliği Olgusu

Elif Nalan Taş¹, Emine Yılmaz Orulluoğlu², Parvana Amrahova¹, Huriye Çetin¹, Taha Öztürk¹, Ülker Koçak², Zühre Kaya², Zeynep Öztürk¹, Ercan Demir¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Türkiye

Amaç:

Vitamin B1 eksikliği ciddi nörolojik sonuçları olan bir durumdur. Pediatrik hastalarda atipik ve yanıltıcı klinik bulgularla ortaya çıkabilmesi nedeniyle tanısız güçlükler yaşanabilmektedir. Wernicke ensefalopatisi; vitamin B1 eksikliğine bağlı gelişen durumlardan biridir. Bu bildiride, periferik nöropatiye bağlı akut güçsüzlük ve serebellar bulgularla başvuran ve izleminde Wernicke ensefalopatisi gelişen bir vitamin B1 eksikliği olgusu sunulmaktadır.

Olgu:

Pre-B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı olan 15 yaşında erkek hasta, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve yürüyememe yakınmaları ile çocuk nörolojiye konsülte edildi. Öyküsünde son bir haftadır halsizlik, bulantı-kusma ve aralıklı bulanık görme şikâyetleri mevcuttu. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde kas gücü 4/5, derin tendon reflekslerinin alınmadığı, trunkal ataksi ile uyumlu dismetri ve alt ekstremitelerde hiperrefleksi saptandı. İlk değerlendirme sonrası GBS, toksik nöropati, transvers miyelit, spinal metastaz ayırıcı tanılarda düşünüldü. İzleminin ikinci gününde hastada akut konfüzyon gelişmesi üzerine kraniyal MRG çekildi. Görüntülemeye Wernicke ensefalopatisini destekleyen bilateral dorsomedial talamus ve bilateral simetrik mamiller cisimlerde sinyal artışı izlendi. EMG akut duyusal-motor polinöropatiyle uyumlu bulundu. Hastanın güçsüzlüğü Vitamin B1 eksikliğine bağlı akut periferik nöropati ile ilişkilendirildi. Yüksek doz tiamin tedavisi intravenöz verildi. Tedavinin ikinci ayında kas gücü düzeldi ve hasta yardımla yürümeye başladı.

Sonuç:

Çocuk hastalarda gastrointestinal yakınmaların eşlik ettiği akut başlangıçlı ataksi, periferik nöropati ve bilinç değişikliği varlığında vitamin B1 eksikliği ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Erken tanı ve tedavi, potansiyel olarak geri dönüşümlü olan bu tablonun prognozunu belirgin şekilde iyileştirmektedir.

Anahtar kelime: Nöropati, tiamin eksikliği, akut güçsüzlük



PS - 104 Pediatrik Nörolojide Yapay Zekâ Çalışmalarının Bibliyometrik Analizi: 2000–2025 Yılları Arası Küresel Eğilimler

Emine Aylin Şenol¹, Hüseyin Bahadır Şenol², Muhittin Abdulkadir Serdar³

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Manisa

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

³Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.



KAYNAKLAR

1. Tekin U, Dener M. A bibliometric analysis of studies on artificial intelligence in neuroscience. *Front Neurol.* 2025;16:1474484.
2. Zhang Y, et al. Artificial intelligence in neurodegenerative diseases: a bibliometric analysis since 2000. *Front Neurol.* 2025;16:1607924.
3. Suresh S, Misra SM. Role of artificial intelligence in pediatric clinical care, education, and research. *Curr Pediatr Rep.* 2025;13:32.
4. van Eck NJ, Waltman L. Softway survey VOSviewer: visualizing scientific landscapes. *Scientometrics.* 2010;84(2):523–538.
5. Tarazi A, et al. Use of AI in neurological disorders diagnosis: a scientometric study. *World J Methodol.* 2025;15(3):99403.
6. Tsiara AA, et al. Artificial Intelligence in the Diagnosis of Neurological Diseases Using Biomechanical and Gait Analysis Data: A Scopus-Based Bibliometric Analysis. *Neurol Int.* 2025;17(3):45. 10.3390/neurolint17030045
7. Lin M, Lin L, Lin L, Lin Z and Yan X (2025) A bibliometric analysis of the advance of artificial intelligence in medicine. *Front. Med.* 12:1504428. doi: 10.3389/fmed.2025.1504428
8. El-Hajj VG, et al. AI in neurosurgery: a bibliometric analysis. *World Neurosurg.* 2023;171:152–158. 10.1016/j.wneu.2022.12.087.
9. Shoeibi A, et al. Epileptic Seizures Detection Using Deep Learning Techniques: A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 27;18(11):5780. doi: 10.3390/ijerph18115780. PMID: 34072232; PMCID: PMC8199071.
10. Bakas S, et al. Advancing the Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation. *Sci Data.* 2017;4:170117.
11. Parikh MN, et al. Enhancing autism diagnosis using deep learning and GAN. *Brain Inform.* 2023;10(1):4. 10.3389/fncom.2019.00009
12. Thomas S, et al. Classifying autism spectrum disorder using deep learning: a systematic review. *J Autism Dev Disord.* 2021;51:3557–3572.
13. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 521, 436–444 (2015). <https://doi.org/10.1038/nature14539>



PS - 106 LSM7 ilişkili nörogelişimsel bozukluklarda genişleyen fenotip: Homozigot p.Thr51Ile Varyantı ve İzole Serebellar Atrofi

Emre Kaan¹, Neslihan Çelikoğlu¹, Zehra Filiz Karaman², Ahmet Okay Çağlayan³, Hüseyin Per¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş

LSM7 geni, mRNA yıkımı ve pre-mRNA eklenmesinde görevli LSM komplekslerinin oluşumunda kritik rol oynar. ^{1,2,3,4,5} Fonksiyon kaybına yol açan varyantlar nadir olup ağır lökodistrofi, serebellar hipoplazi/atrofi ve erken başlangıçlı ciddi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. ^{5,6} Bu çalışmada, literatürde tanımlanan ağır fenotiplerden farklı olarak, daha hafif klinik seyir gösteren ve erişkin yaşa ulaşan iki kardeş olgu sunularak LSM7 ilişkili hastalıkların fenotipik yelpazesi tartışılmaktadır

Olgu Sunumu

Çocukluk çağında serebral palsi tanısı ile izlenen iki kardeş olgu değerlendirildi. Yirmi bir yaşındaki erkek hastada kas gücü ve trofizmi korunmuş olup hafif spastisite, serebellar koordinasyon bozukluğu ve aksiyonel tremor saptandı. Otuz beş yaşındaki kadın hastada bağımsız yürüme gecikmiş, kas gücü ve tonusu normal bulunmuş, belirgin serebellar ataksi izlenmiştir. Kraniyal MRG'de her iki olguda bilateral serebellar hemisfer ve vermis atrofi mevcuttu. Metabolik ve edinsel nedenler dışlandı. Genetik analizde LSM7 geninde homozigot c.152C>T (p.Thr51Ile) varyantı saptandı.

Tartışma

Sunduğumuz olgular, LSM7 varyantlarının literatürde bildirilenlerden daha geniş bir fenotipik spektruma sahip olabileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda p.Asp41Asn ve p.Arg69Pro/Trp varyantları ile ağır lökodistrofi ve erken yaşam kayıpları bildirilirken, p.Thr51Ile varyantını taşıyan olgularımızda klinik seyir daha hafif olup erişkin yaşa kadar sağkalım korunmuştur. ^{5,6} Özellikle bir olguda beyaz cevherin tamamen korunmuş olması, LSM7 ilişkili hastalıkların her zaman lökodistrofi ile seyretmeyebileceğini; atipik serebral palsi olgularında nadir genetik etyolojilerin araştırılmasının önemini göstermektedir.

Sonuç

Bu çalışma, LSM7 genindeki homozigot p.Thr51Ile varyantının izole serebellar atrofi ve ataksiye yol açabileceğini göstermektedir. Çocukluk çağında serebral palsi benzeri motor bulgularla başlayıp erişkin dönemde ilerleyici olmayan ataksi ile seyreden olgularda LSM7 varyantları ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Referanslar

1. Tharun S. Roles of eukaryotic Lsm proteins in the regulation of mRNA function. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2009;272:149-189. doi:10.1016/S1937-6448(08)01604-3
2. Tharun S. Lsm1-7-Pat1 complex: a link between 3' and 5'-ends in mRNA decay? *RNA Biol.* 2009;6(3):228-232. doi:10.4161/rna.6.3.8282
3. Beggs JD. Lsm proteins and RNA processing. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 3):433-438. doi:10.1042/BST0330433
4. Kufel J, Bousquet-Antonelli C, Beggs JD, Tollervey D. Nuclear pre-mRNA decapping and 5' degradation in yeast require the Lsm2-8p complex. *Mol Cell Biol.* 2004;24(21):9646-9657. doi:10.1128/MCB.24.21.9646-9657.2004
5. Derksen A, et al. Variants in LSM7 impair LSM complex assembly, neurodevelopment in zebrafish and may be associated with an ultra-rare neurological disease. *HGG Adv.* 2021;2(3):100034.
6. Crespin M, Siquier-Pernet K, Marzin P, Bole-Feysot C, Malan V, Nitschké P, Hully M, Roux CJ, Lemoine M, Rio M, Boddaert N, Courtin T, Cantagrel V. LSM7 variants involving key amino acids for LSM complex function cause a neurodevelopmental disorder with leukodystrophy and cerebellar atrophy. *HGG Adv.* 2025;6(1):100372. doi:10.1016/j.xhgg.2024.100372



PS - 107 Serebral Palsi Kliniği ile Prezente Olan GNB1 Ensefalopatisi: Nadir Bir De Novo p.Ile80Thr Varyantı

Emre Kaan¹, Sevda Asadova¹, Hüseyin Per¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş

GNB1 ensefalopatisi, GNB1 genindeki patojenik varyantlara bağlı, otozomal dominant geçişli nadir bir nörogelişimsel bozukluktur.^{1,2} Perinatal risk faktörü ve MRG bulgusu olmayan bazı olgularda serebral palsi taklitçisi olabilir. Bu olgu sunumunda, serebral palsi ön tanısı ile izlenen ve GNB1 p.Ile80Thr varyantı saptanan bir hasta, güncel literatür ışığında değerlendirilmiştir.

Olgu Sunumu

Dokuz yaşında erkek hasta, motor ağırlıklı nörogelişimsel bozukluk yakınmaları ile başvurdu. Perinatal risk faktörü öyküsü bulunmayan hastada, alt ekstremitelerde ağırlıklı bilateral spastisite, makaslama paterni ve ambulasyon kısıtlılığı mevcuttu ve klinik olarak diplejik serebral palsi ile uyumlu değerlendirildi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Etiyolojik araştırma amacıyla yapılan tüm ekzom sekanslamada GNB1 geninde p.Ile80Thr varyantı saptandı; segregasyon analizi ile de novo olduğu gösterildi ve varyant patojenik olarak sınıflandırıldı.

Tartışma

Bu olguda saptanan GNB1 p.Ile80Thr varyantı, G protein heterotrimerinin Gα-Gβγ etkileşimini bozan ve GNB1 ensefalopatisinde sık bildirilen tekrarlayan bir missense mutasyondur.² Literatürde bu varyantla ilişkili olgularda infantil aksiyel hipotoni sonrası spastisite ve diplejik fenotipe evrim tanımlanmıştır.³ Olgumuzun klinik özellikleri bu genotip-fenotip ilişkisini desteklemekte; perinatal risk faktörü ve MRG bulgusu olmayan serebral palsi fenotiplerinde genetik etiyolojilerin araştırılmasının önemini vurgulamaktadır.

Sonuç

İnfantil dönemde hipotoni ile başlayıp çocukluk çağında spastisite ve distoniye evrilen, ancak perinatal öyküsü ve beyin görüntülemesi serebral palsi tanısını desteklemeyen hastalarda GNB1 mutasyonları mutlaka akılda tutulmalıdır. Sunulan olguda saptanan de novo p.Ile80Thr varyantı, GNB1 ensefalopatisinin CP-benzeri (CP mimic) fenotiplerin önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir.

Referanslar

- 1) Nasvytis M, Čiauskaitė J, Jurkevičienė G. GNB1 encephalopathy: Clinical case report and literature review. Medicina (Kaunas). 2024;60(4):589. doi:10.3390/medicina60040589
- 2) Revah-Politi A, Sands TT, Colombo S, Goldstein DB, Anyane-Yeboah K. GNB1 encephalopathy. In: Adam MP, editor. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2020.
- 3) Choi HB, Na Y, Lee J, Lee J, Jang JH, Kim JW, Kwon JY. Case report: Suspecting guanine nucleotide-binding protein beta 1 mutation in dyskinetic cerebral palsy is important. Front Pediatr. 2023;11:1204360. doi:10.3389/fped.2023.1204360



PS - 108 Serebellar Mutizm Sendromunda Nörogörüntülemenin Tanısal Değeri: DTI ve Traktografi Bulguları

Erdem Simsek, Sanem Yılmaz, Giray Yardımcı, Guliz Cirpanlı Ari, Cemre Yanbol Uti, Özlem Acar, Seda Kanmaz, Ömer Kitis, Hasan Tekgul

Giriş

Serebellar Mutizm Sendromu (SMS), çocukluk çağında en sık posterior fossa tümör cerrahisi sonrası gelişen, çoğunlukla geçici ancak ciddi bir nörolojik tablodur. Mutizm/ağır dizartri, emosyonel labilite, ataksi ve hipotoni klinik spektrumu oluşturur. SMS'nin patofizyolojisinde, dentato-talamokortikal (DTC) yolak ve özellikle üst serebellar pedinkül hasarının temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Posterior fossa tümörü dışındaki nedenler, özellikle vasküler etiyojiye bağlı SMS olguları literatürde oldukça nadirdir.

Olgu

On yaşında, sağ elli kız olgu ani gelişen baş ağrısı, kusma ve bilinç kaybı ile başvurdu. Kranial MRG'de vermis ve sağ serebellar hemisferi tutan, 4. ventriküle bası yapan 5x4 cm boyutunda masif posterior fossa hematoma ve hidrosefali saptandı. BT-anjiyografide AVM nidusu saptanmadı; okült vasküler malformasyon olarak değerlendirildi. Hematom drenajı ve ventriküloperitoneal şant uygulandı. Postoperatif dönemde mutizm, emosyonel labilite ve sağ hemipleji gelişti. KBB ve FTR değerlendirmelerinde periferik neden saptanmadı.

DTI ve traktografide sağ DTC yolakta, özellikle üst serebellar pedinkül düzeyinde, karşı tarafa kıyasla belirgin fiber incilmesi ve yoğunluk azalması izlendi (Resim 1). Bulgular Serebellar Mutizm Sendromu ile uyumlu bulundu. Olgu rehabilitasyon programına alındı.

Tartışma

Vasküler kökenli SMS'de DTI bulguları az sayıda erişkin hasta ile **sınırlı olup, pediatrik veriler son derece kısıtlıdır**. Sunulan olguda, sağ DTC traktus hasarı serebello-serebral bağlantıların çaprazlaşması sonucu sol hemisferdeki konuşma merkezlerinde deafferantasyona (diasşizis) yol açmış; bu mekanizma klinik mutizm tablosu ile uyumlu olarak DTI ile gösterilmiştir.

Sonuç

Pediatric yaş grubunda posterior fossa vasküler anomalileri, nadir de olsa SMS'ye yol açabilir. DTI ve traktografi, altta yatan patofizyolojik mekanizmasının gösterilmesinde anahtar rol oynar. Bu olguların raporlanması, sınırlı literatüre ve sendromun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.



PS - 109 Çocukluk Çağı Başlangıçlı Multiple Skleroz Hastalarında Tam Kan Sayımı Temelli İnflamatuvar İndekslerin Prediktif Değeri

Erhan Özel, Rahşan Göçmen, İbrahim Öncel

Giriş: Çocukluk çağı başlangıçlı multiple skleroz (çMS), erişkin formuna kıyasla daha yüksek inflamasyon ve hızlı progresyon ile karakterize, merkezi sinir sisteminin immün aracılı bir hastalığıdır. Rutin tam kan sayımı verilerinden türetilen sistemik inflamatuvar indeksler, nöroinflamasyonu yansıtan non-invaziv biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tanı anındaki indekslerin çMS’de erken dönem klinik ve radyolojik hastalık aktivitesini öngörme kapasitesini araştırmaktır.

Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı’nda 2018–2023 yılları arasında 2017 McDonald kriterlerine göre çMS tanısı alan 41 hasta ve 41 yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol retrospektif olarak incelendi. Tanı anında, kortikosteroid tedavisi öncesi bazal hemogramdan; Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Monosit-Lenfosit Oranı (MLR), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR), Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Pan-İmmün-İnflamasyon Değeri (PIV) hesaplandı. Bu verilerin ilk 12 ve 24 aylık relaps varlığı, EDSS skorları ve radyolojik aktivite (Gad+ lezyon, yeni/büyüyen T2 lezyonları) ile ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: çMS grubunda median tanı yaşı 15 yaşı (IQR:13-16). çMS grubunda NLR, MLR, SII ve PIV değerleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Tanı anındaki SII ve PIV değerleri; tanı anındaki aktif lezyon varlığı, takipteki relaps ve radyolojik progresyon varlığı ile pozitif korelasyon eğilimi göstermekteydi; ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. ROC analizinde çMS tanısını öngörmeye SII için 546,6 ve PIV için 374,2 eşik değerleri yüksek özgüllük (sırasıyla %85 ve %90) ile belirlendi.

Sonuç: SII ve PIV, çMS tanısında yüksek özgüllüğe sahip, düşük maliyetli belirteçlerdir. Bulgularımız, bu indekslerin tanısız gücünün yüksek olduğunu, ancak erken dönem hastalık aktivitesini öngörmedeki prediktif rollerinin daha geniş ve çok merkezli kohortlarda doğrulanması gerektiğini göstermektedir.



PS - 110 Duchenne Musküler Distrofi Tanılı Bir Olguda Akut Psikotik Atak

Özet

Duchenne musküler distrofi (DMD), distrofin proteinini kodlayan **DMD genindeki** mutasyonlardan kaynaklanan kalıtsal bir kas hastalığıdır ve kas dokusunda distrofin üretiminin bozulmasına yol açar. Bu ağır ve ilerleyici hastalık erken başlangıçlı proksimal kas güçsüzlüğüne neden olur ve sıklıkla solunum yetmezliği ile erken ölümlerle sonuçlanır. Hastalığın seyri göz önüne alındığında, özellikle anksiyete ve depresyon gibi içe yönelimli psikiyatrik bozukluklar DMD'li bireylerde yaygındır. Distrofin gen mutasyonlarıyla ilişkili nörolojik bozukluklar da sık gözlenmektedir. Bu olgu sunumunda, nadir bir klinik birliktelik olan DMD ile birlikte görülen pediatrik bipolar bozukluk vakası sunulmaktadır, alışılmadık psikiyatrik eş tanılarına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Duchenne musküler distrofi, pediatrik bipolar bozukluk, akut psikotik atak

Temel mesajlar: Nörolojik bozukluklar ve içe yönelimli bozukluklar en sık Duchenne musküler distrofi ile ilişkilidir. Bipolar bozukluk gibi duygudurum bozuklukları da nadiren görülebilir. Pediatrik nörologlar ve çocuk psikiyatristleri bu nadir birlikteliğin farkında olmalıdır.

Giriş

Duchenne musküler distrofi (DMD), öncelikle çocukları etkileyen, X'e bağlı resesif geçişli, ağır ve ilerleyici bir nöromusküler hastalıktır. Görülme sıklığı her 3.500–5.000 erkek yenidoğanda 1'dir. DMD, distrofin proteinini kodlayan **DMD genindeki** mutasyonlardan kaynaklanır ve bu yapısal proteinin kas izoformunun yokluğuna yol açar. Etkilenen bireylerde distrofin eksikliğine bağlı olarak erken çocukluk döneminden itibaren ilerleyici kas dejenerasyonu ve belirgin güçsüzlük gelişir. DMD'li erkek çocukların çoğu 12 yaşına kadar tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyar ve mortalite esas olarak kardiyorespiratuvar yetmezliğe bağlıdır.¹

Bipolar bozukluk (BB), yineleyici duygudurum dönemleri, artmış intihar riski, belirgin hastalık yükü ve süregelen işlev kaybı ile karakterize kronik bir ruh sağlığı durumudur. Bipolar bozukluk tanısı için hastanın en az bir manik dönem geçirmiş olması gerekir; bu dönem hipomanik ya da depresif dönemlerden önce veya sonra ortaya çıkabilir. Manik veya hipomanik dönemler; en az bir hafta süren ya da hastaneye yatışı gerektiren, yükselmiş, taşkın veya irritabl duygudurum ile birlikte anormal derecede artmış amaç yönelimli etkinlik veya enerji dönemleri olarak tanımlanır. Pediatrik bipolar bozukluk (PBB), erişkin bipolar bozuklukla aynı belirtileri gösterir ancak 18 yaşından önce ortaya çıkar.³ Çocuk ve ergenlerde prevalans tahminleri %0,003 ile %3,9 arasında değişmektedir.⁴

Bu olgu sunumunda, bipolar bozukluk ve Duchenne musküler distrofi (DMD) tanılı birliktelik bulunan, literatürde seyrek olarak bildirilen nadir bir eş tanı durumu olan bir hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

16 yaşındaki erkek hasta; uykusuzluk, anlamsız ve aşırı kendi kendine konuşma ile vücudunda yılan dolaştığı hissi yakınmalarıyla çocuk psikiyatri polikliniğine yönlendirildi. Ailesinin verdiği bilgiye göre; az uyuma, anlamsız konuşma, yılan hakkında bağırma, aile bireylerini tanıyamama ve “Öleceğim” şeklinde ifadeler kullanma gibi belirtiler üç gün önce başlamıştı. Dış merkez acil serviste yapılan ilk değerlendirmede rutin tetkiklerde herhangi bir anormallik saptanmadı ve psikiyatrik değerlendirme önerildi.

Hasta, ailenin ilk çocuğu olarak term vajinal doğumla dünyaya gelmişti. Küvöz gereksinimi olmamış, nöbet geçirmemiş ve konuşma gelişimi yaşına uygun seyretmişti. Yürümede gecikme ve ailede nöromusküler hastalık öyküsü nedeniyle 1,5 yaşında genetik inceleme yapılmış ve Duchenne Musküler Distrofi (DMD) tanısı konmuştu. 2,5 ile 14 yaşları arasında fizik tedavi almıştı. Son altı yıl içinde, 10 yaşından itibaren kuadripleji gelişmiş ve tekerlekli sandalye kullanmıyordu. Eğitimine ikinci sınıfa kadar devam etmiş, ancak okuma yazma öğrenememişti. Daha önce benzer psikiyatrik yakınmaları olmamıştı.

Ebeveynler sakin görünmekle birlikte çocuklarının hastalığı konusunda kaygılıydılar. Anne birincil bakım verendi. Muayene sırasında hasta dezoryante, iş birliği kurmayan ve değerlendirilmesi güç durumdaydı. Tetrapleji nedeniyle sedye ile muayene odasına getirildi. Yaştlarına göre fiziksel gelişimi geri görünmekteydi. Giyimi ve öz bakımı sosyoekonomik durumunu yansıtıyordu. İnce tiz bir ses tonuyla aşırı ve dağınık biçimde konuşuyordu. Anlamlı yanıtlar vermiyor, sözü kesildiğinde irritabl hale geliyordu. Tanıdığı kişileri tanııyordu, taşkın görünümdeydi ve yer, zaman, kişi yönelimi bozulmuştu. Dokunsal varsanılar tarifliyordu (vücudunda yılan ve böceklerin dolaştığını hissetme). Belirtiler gün boyunca sabitti; bilinç düzeyinde dalgalanma yoktu ve öncesinde yüksek ateş veya enfeksiyon öyküsü bulunmuyordu.

Ensefalit veya menenjit gibi organik nedenleri dışlamak amacıyla hasta çocuk nörolojisi tarafından değerlendirildi. Bir günlük yatış ve kraniyal MR, lomber ponksiyon ile laboratuvar analizlerini içeren kapsamlı değerlendirme sonrasında herhangi bir anormallik saptanmadı. Yeme-içme alışkanlıklarında değişiklik yoktu ve toksin maruziyetine dair bulgu bulunmuyordu. Başlangıçta dokunsal varsanılar nedeniyle deliryum düşünülse de, bilinçte dalgalanma olmaması, elektrolit bozukluğu bulunmaması ve diğer organik nedenlerin saptanmaması nedeniyle bu tanı dışlandı. Klinik görünüm manik dönem ile uyumlu bulundu ve pediatrik bipolar bozukluk tanısı kondu.

Farmakolojik tedavi olarak günde bir kez **olanzapin EasyTab 5 mg**, **haloperidol 5 mg** ve **biperiden 2 mg** başlandı. İki haftalık tedavi sonrasında belirtilerde düzelme görüldü. Bir ay sonra haloperidol ve biperiden kesildi, olanzapin 5 mg/gün tedavisine devam edildi. Hasta üç ay boyunca aralıklı olarak aktif yakınması olmadan izlendi.

Tartışma

Literatürde Duchenne musküler distrofi (DMD) ile ilişkili en sık bildirilen psikiyatrik bozukluklar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu (OSB), anksiyete bozuklukları, depresyon ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB).^{5, 6} Son çalışmalar, distrofin protein ekspresyonunun yalnızca kas-iskelet sistemi ile sınırlı olmadığını göstermektedir. Özgül izoformlar merkezi sinir sisteminde, özellikle serebellum ve hipokampusta da bulunmaktadır. Bu izoformlar sinaptik uç bütünlüğünün korunmasına, sinaptik plastisiteye ve bölgesel hücrel sinyal entegrasyonuna katkı sağlar.⁷ Sonuç



olarak, distrofin genindeki mutasyonlar bilişsel ve nörodavranışsal değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle DMD, özellikle DEHB, OSB ve zihinsel yetersizlik gibi nörogelişimsel bozukluklarla sık ilişkilidir.⁸

Depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi içe yönelimli bozukluklar da DMD ile sıklıkla birlikte görülmekte ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilendirilmektedir. Bu yaşam kalitesi kaybı, çoğu zaman hastalığın ileri evrelerinde görülen ilerleyici yürüme kaybı ve bağımsızlığın azalmasına paraleldir.^{8, 9}

Merkezi sinir sistemindeki distrofin izoformları ağırlıklı olarak serebellum ve limbik sistemde ekspres olur. Bu bölgelerde glutamaterjik sinapslarda sinaptik olgunlaşma ve işlevde rol oynar, ayrıca prefrontal kortekste GABA reseptör kümelenmesini kolaylaştırır. DMD'li bireylerde ilerleyici serebral atrofi ve işlevsiz nöral distrofin izoformları, nöropsikiyatrik eş tanılarının artmış prevalansının temel nedenleri arasında gösterilmektedir.^{7, 10}

DMD ile bipolar bozukluk arasındaki ilişki, hipokampal yapı ve GABAerjik işlevlerdeki ortak bozukluklardan kaynaklanıyor olabilir. Distrofin eksikliği bulunan farelerde hipokampus ve serebellumda gama-aminobütirik asit (GABA)A kümelerinin hem sayı hem de boyut olarak anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir; bu durum nöral sinyal iletimini bozabilir. Benzer şekilde bipolar bozukluğu olan hastalarda hipokampal hacimde azalma saptanmıştır ve bu durum bozulmuş plastisiteyi yansıtabilir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, DMD'de görülen hipokampal yapı bozukluğu ve GABAerjik işlev bozukluğunun bipolar bozukluk gibi duygudurum bozukluklarının patogenezinde doğrudan ve önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu durum daha ileri araştırmaların gerekliliğini vurgulamaktadır.^{11, 12}

Mevcut olgu dışında, literatürde Duchenne musküler distrofi tanılı 9 yaşındaki bir çocukta eş zamanlı pediyatrik bipolar bozukluk bildirilen yalnızca bir başka vaka bulunmaktadır.¹³ Bu nedenle sunulan olgu literatürde belgelenmiş ikinci vaka niteliğindedir.

Sonuç olarak, duygudurum bozuklukları ile DMD arasında nedensel bir ilişki kesin olarak kanıtlanmamış olsa da, DMD tanılı çocuklarda nörogelişimsel bozuklukların yanı sıra nadiren görülen duygudurum bozukluklarının da fark edilmesi ve izlenmesi önem taşımaktadır.

Referanslar

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251-267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30024-3
2. Hammer S, Toussaint M, Vollsæter M, et al. Exercise Training in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Rehabil Med*. 2022;54:jrm00250. Published 2022 Jan 11. doi:10.2340/jrm.v53.985
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
4. Van Meter A, Moreira ALR, Youngstrom E. Updated Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(3):18r12180. Published 2019 Apr 2. doi:10.4088/JCP.18r12180
5. Vaillend C, Aoki Y, Mercuri E, et al. Duchenne muscular dystrophy: recent insights into brain-related comorbidities. *Nat Commun*. 2025;16(1):1298. Published 2025 Feb 3. doi:10.1038/s41467-025-56644-w.
6. Geuens S, Goemans N, Lemiere J, Doorenweerd N, De Waele L. Duchenne Muscular Dystrophy-Associated Neurobehavioral Difficulties: Insights from Clinical Practice. *J Neuromuscul Dis*. 2024;11(4):791-799. doi:10.3233/JND-230251.
7. Colombo P, Nobile M, Tesei A, et al. Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(4):639-647. doi:10.1016/j.ejpn.2017.02.007
8. Brogna C, Moriconi F, Capasso A, et al. Identification and treatment of neurodevelopmental and mental disorders in boys and adults with Duchenne muscular dystrophy: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2025;110(11):913-918. Published 2025 Oct 17. doi:10.1136/archdischild-2024-328344.
9. Trimmer RE, Mandy WPL, Muntoni F, Maresh KE. Understanding anxiety experienced by young males with Duchenne muscular dystrophy: a qualitative focus group study. *Neuromuscul Disord*. 2024;34:95-104. doi:10.1016/j.nmd.2023.12.002
10. Preethish-Kumar V, Shah A, Kumar M, et al. In Vivo Evaluation of White Matter Abnormalities in Children with Duchenne Muscular Dystrophy Using DTI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1271-1278. doi:10.3174/ajnr.A6604
11. Knuesel I, Mastrocola M, Zuellig RA, Bornhauser B, Schaub MC, Fritschy JM. Short communication: altered synaptic clustering of GABAA receptors in mice lacking dystrophin (mdx mice). *Eur J Neurosci*. 1999;11(12):4457-4462. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00887.x
12. Chepenik LG, Wang F, Spencer L, et al. Structure-function associations in hippocampus in bipolar disorder. *Biol Psychol*. 2012;90(1):18-22. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.01.008
13. Mallik S, Ranjan R, Gourav K, Aggarwal K. Paediatric bipolar disorder with Duchenne muscular dystrophy: a case report. *East Asian Arch Psychiatry*. 2024;34(2):43-44. doi:10.12809/eaap2348



PS - 112 Tekrarlayan oftalmoplejinin nadir bir nedeni: TAON

Ezgi EREM¹ , Merve Gülerüz¹ , Didem ARDIÇLI¹ , Ayşegül Neşe ÇITAK KURT¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Amaç: Tekrarlayan ağrılı oftalmoplejik nöropati (TAON), çocukluk çağında nadir görülen ve sıklıkla üçüncü kranial sinir tutulumu ile seyreden, tekrarlayan baş ağrısı ve oftalmopleji ataklarıyla karakterize bir klinik tablodur. Klinik bulguların anevrizma, enfeksiyon, inflamatuvar ve infiltratif hastalıklar gibi yaşamı tehdit edebilecek intrakraniyal patolojilerle karışabilmesi nedeniyle erken tanı ve kapsamlı değerlendirme büyük önem taşımaktadır.

Yöntem: Bu yazıda akut ağrılı oftalmopleji ile başvuran adolesan bir TAON olgusu sunulmuştur.

Bulgular: On yedi yaş üç aylık erkek hasta, üç gündür sağ göz ve frontal bölgede ağrı, bir gündür sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı ve diplopi yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmişinde 3 ve 8 yıl önce sol gözde kızamıklık ve ağrılı göz hareketleri ile seyreden, birinde preseptal selülit ön tanısıyla yatış gerektiren iki atak öyküsü mevcuttu. Nörolojik muayenede sağ gözde lateral bakış kısıtlılığı ve pitozis saptandı, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemeleri ve BOS bulguları normal bulundu. Orbita Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) sağ lateral ve superior rektus kaslarında hipertrofi izlendi. Anevrizma, enfeksiyon, inflamatuvar ve infiltratif hastalıklar dışlandıktan sonra klinik ve radyolojik bulguların ICHD-3 kriterleri ile uyumlu olması nedeniyle hastaya TAON tanısı konuldu. Uygulanan kortikosteroid tedavisi sonrası hastanın baş ağrısı ve oftalmopleji bulgularında belirgin gerileme izlendi.

Sonuç: TAON genellikle iyi prognozlu olmakla birlikte tekrarlayan ataklar kalıcı nörolojik sekellere yol açabilmektedir. Pediatrik hastalarda ağrılı oftalmopleji varlığında ciddi intrakraniyal patolojiler dışlandıktan sonra TAON mutlaka akılda tutulmalı ve erken tanı için multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımı uzun dönem komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: migren , oftalmopleji



PS - 113 SYNGAP1 geninde novel bir varyant: Dil gelişim geriliği ve nöbet ile başvuran bir olgu

Ezgi Kılıç¹, Fadime Keskin¹, Gamze Sarıkaya Uzan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

AMAÇ: SYNGAP1 genindeki patojenik varyantlar, sinaptik sinyal iletiminin bozulması sonucu gelişimsel gecikme, otizm spektrum bozukluğu ve epilepsi ile seyreden nörogelişimsel bozukluğa yol açmaktadır. Bu bildiride, konuşma geriliği ve nöbet ile başvuran bir hastada SYNGAP1 geninde c.663+2T> C novel varyantı olan bir olgu sunulmaktadır.

YÖNTEM: Olgu Sunumu

BULGULAR: Beş yaşında erkek hasta, konuşma geriliği ve nöbet şikayetleri ile başvurdu. Sistemik muayenesi normal olan, miadında doğan, soygeçmişinde özellik olmayan hastanın nöbetlerinin 1,5 yaşında, ateşli dönemde başladığı fakat sonraki nöbetlerinin afebril ve atonik vasıfta olduğu öğrenildi. Konuşma-sının yaşına göre geri olması üzerine yapılan değerlendirmelerde işitme testleri, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve array-CGH incelemeleri normal olarak raporlanmıştı. Hastanın EEG'sinde jeneralize, çoklu keskin ve keskin yavaş dalga deşarjları izlendi. Kraniyal MRG ve MR spektrofrafisi normaldi. Denver Gelişimsel Tarama Testinde 4 alanda gerilik saptanan hastaya yapılan metabolik incelemeler normal sonuçlandı. İzleminde kendine zarar verme davranışları olan hasta otizm spektrum bozukluğu tanısı aldı. Hastaya yapılan epilepsi ve nörogelişimsel bozukluklara yönelik genetik analizde SYNGAP1 geni intron 6'da c.663+2T>C (heterozigot, ACMG kriterlerine göre patojenik) varyantı saptandı. Anne ve babaya ait genetik sonuçları normal olan olgu, SYNGAP1 ilişkili nörogelişimsel bozukluk (mental retardasyon, otozomal dominant tip 5 – MRD5) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Halen kliniğimizde valproik asit ve clobazam tedavisi ile nöbetleri kontrol altında izlenmektedir.

SONUÇ: SYNGAP1 genindeki varyantlar ağır dil gecikmesi, otizm ve erken başlangıçlı epilepsi ile ilişkilidir. Gelişimsel gecikme ve otizm bulguları olan çocuklarda, özellikle epileptik paternler varlığında, SYNGAP1 başta olmak üzere nörogelişimsel genlerin incelenmesi tanısal süreçte kritik rol oynamaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Dil gelişim geriliği, Nöbet, SYNGAP1



PS - 114 Açlık Ve Egzersiz Sonrası Ağır Rabdomiyoliz İle Başvuran McArdle Hastalığı

Ezgi Zateroğulları Atar¹ , Aysun Albayrak² , Sonay Arslan Şahan² , Burçin Gönüllü² , Meltem Çobanoğulları Direk² , Mustafa Kömür² , Çetin Okuyaz²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji

Giriş: McArdle hastalığı (glikojen depo hastalığı tip V), iskelet kasında glikojen fosforilaz eksikliğine bağlı otozomal resesif bir metabolik miyopatidir. Erişkinde "second-wind" fenomeni ayırıcı tanıda yardımcı olsa da çocukluk çağında bulgular her zaman belirgin olmayabilir ve tanı gecikebilir.

Olgu: Bilinen McArdle hastalığı tanılı 15 yaş erkek hasta, bir gün önce basketbol ve uzun süre açlık sonrası idrar renginde koyulaşma şikâyetiyle acile başvurdu; kas ağrısı olmadığını belirtti. Özgeçmiş ve soygeçmişinde ek özellik saptanmadı; daha önce benzer atak öyküsü yoktu. Öyküsünde 4 yaşında topallama nedeniyle değerlendirilme ve CK >3000 U/L saptanması mevcuttu. Persistan hiperCKemi nedeniyle yapılan genetik incelemede PYGM geninde homozigot patojenik varyant saptanmış ve tanı genetik olarak kesinleştirilmişti. Fizik muayene doğaldı. Laboratuvarında CK 331.629 U/L, AST 2120 U/L, ALT 413 U/L, LDH 12.455 U/L, ürik asit 9,42 mg/dL; idrarda proteinüri ve hemoglobinüri saptandı; kreatinin 0,84 mg/dL idi. Rabdomiyoliz ön tanısıyla yatırılarak alkalize sıvı tedavisi ve yakın izlem başlandı; hiperürisemi için allopurinol verildi. Destek tedavisi altında klinik/laboratuvar parametrelerde gerileme izlenerek taburcu edildi.

Sonuç: Bu olgu, çocuklarda belirgin egzersiz intoleransı olmasa bile açlık ve fiziksel efor sonrası ağır rabdomiyoliz gelişebileceğini göstermektedir. Pediatrik persistan hiperCKemide McArdle hastalığı mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: McArdle hastalığı, Rabdomiyoliz, HiperCKemi



PS - 115 Serebral Palsi Kliniğiyle Başvuran Olgularda Genetik Nedenlerin Yeri Artıyor Mu? 10 Olguluk Seri Eşliğinde Değerlendirme

Fadime KESKİN¹, Tayfun ÇİNLETİP², Berk ÖZYILMAZ³, Çisem KENDİR¹, Figen BAYDAN¹, Gamze SARIKAYA UZAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

AMAÇ: Serebral Palsi (SP) spastisite veya hipotoni, artmış DTR, nöromotor gelişim basamaklarında gecikme gibi bulgular ile seyreden bir birinci motor nöron hastalığıdır. Çeşitli metabolik ve genetik hastalıklar benzer kliniğe sahip olabilmektedir.

YÖNTEM: 2023-2025 yılları arasında kliniğimizde izlediğimiz ve SP klinik görünümü olan ancak SP gelişimi için herhangi bir risk faktörü olmayan olgular çalışmaya alındı.

BULGULAR: 10 olgunun ele alındığı bu incelemede olguların %70'i erkek, %30'u kadın cinsiyetten oluşmaktaydı. Hastalarımızın ortalama başvuru yaşı 6,5(1-15 yaş aralığında)'tu. Olguların tamamının gelişimin herhangi bir evresinde gerilik (desteksiz oturamama, yürümede gecikme, bilişsel gerilik) mevcuttu. Buna ek olarak 1 olguda dirençli epilepsi olmak üzere 2 olguda epilepsi, 1 olguda yeni gelişen sağ hemiparezi, 1 olguda parmak ucu yürüme görüldü. Bir (%10) olgunun geç preterm olması dışında tüm olgularımızın doğum öyküsünde özellik yoktu. Hastalarımızın yarısının akraba evliliği ebeveyn öyküsü mevcuttu. En sık fizik muayene bulgusu spastisite (n=7; %10) ve hiperaktif DTR'ydi (n=5, %50). Hastalarımızın çoğu normal (n=6, %60) görüntüleme bulgularına sahipti. Olguların genetik etyolojisine yapılan tetkiklerde 5 olguya genetik paneller, 5 olguda WES çalışılmıştı. Patojenik varyant tespit edilen en sık iki gen KIF1A (n=2, %20) ve HSPD1'di (n=2, %20). Genetik sonuçlarıyla ilişkili tanımlar demografik ve klinik verileriyle birlikte tablo 1'de özetlenmiştir.

SONUÇ: SP tanısı klinik ve spesifik görüntüleme (periventriküler lökomalazi ve ensefalomalazi) bulguları ile konulmaktadır. Spesifik görüntüleme bulguları ve SP gelişimi için risk faktörü olmayan olgularda SP taklitçisi olan özellikle tedavi edilebilir nedenlerin tanı alabilmesi veya ailelere sonraki gebelikler için preimplantasyon genetiği şansı tanımak adına ileri metabolik ve genetik tetkik yapılması düşüncesindeyiz.

Olgu No	Yaş	Şikayeti	Özgeçmiş	Soygeçmiş	Fizik Muayene	MR Bulgusu	Genetik	Klinik Tanı
Olgu 1 (E)	13	Parmak ucu yürüme	Özellik yok	1.derece akraba evliliği	Spastisite, bilateral babinski (+)	Normal	HSPD1 geninde heterozigot formda c.174+2T>G varyantı, olası patojenik	Spastik parapleji 13, otozomal dominant
Olgu 2 (K)	2	Hipotoni	Özellik yok	Akrabalık yok	Hipotoni, atipik yüz görünümü	Normal	HSPD1 geninde heterozigot formda c.167G>A, olası patojenik	Spastik parapleji 13, otozomal dominant
Olgu 3 (E)	2	Yürümede gecikme	Özellik yok	4.derece akraba evliliği	Aksiyel hipotonisite, alt ekstremitelerde hiperaktif DTR	Normal	KIF1A geninde heterozigot formda c.640A>G, olası patojenik	NESCAV sendromu
Olgu 4 (K)	2	Yürümede gecikme	Geç prematüre doğum	Akrabalık yok	Spastisite, hiperaktif DTR	Normal	UFM1 geninde homozigot formda c.-273_-271del varyantı, patojenik	Lökodistrofi, hipomiyelinizasyonlu, 14
Olgu 5 (E)	4	Desteksiz oturamama	Özellik yok	3.derece akraba evliliği	İstemsiz kasılmalar, hafif spastisite	Korpus kallosum ince	RBL2 geninde homozigot formda c.2461C>T varyantı, olası patojenik	Brunet-Wagner Nörogelişimsel Sendromu (BRUWAG)
Olgu 6 (E)	9	Yürüyememe	Özellik yok	3.derece akraba evliliği	Solda belirgin spastisite artışı	Korpus kallosum ince	Brunet-Wagner Nörogelişimsel Sendromu (BRUWAG)	Brunet-Wagner Nörogelişimsel Sendromu (BRUWAG)
Olgu 7 (E)	14	Yürümede gecikme	Özellik yok	Akrabalık yok	Babinski (+), hiperaktif DTR, spastisite belirgin	Normal	PHEX geninde hemizigot formda c.1798G>T varyantı, PLP1 geninde hemizigot formda c.636G>A varyantı olası patojenik	Spastik parapleji 2, X'e bağlı
Olgu 8 (K)	1	Hipotoni, nöbet	Özellik yok	Akrabalık yok	Hipotoni, desteksiz oturamama	Frontotemporal bos mesafesinde artış	KIF1A geninde heterozigot formda c.2638C>T varyantı, klinik önemi bilinmeyen	NESCAV sendromu
Olgu 9 (E)	13	Yürüme yetisinde kayıp	Özellik yok	3.derece akraba evliliği	Sağda spastisite, alt ekstremitelerde DTR artışı	Servikal spinal atrofi	ACTL6B geninde heterozigot formda c.1058T>G varyantı, olası patojenik	Konuşma ve yürüme becerilerinde ciddi kayıpla seyreden zihinsel gelişim bozukluğu.
Olgu 10 (E)	15	Gelişimsel gerilik, dirençli epilepsi	Özellik yok	Akrabalık yok	Hipereksplesiya, rijidite, hiperaktif DTR	Normal	ARHGEF9 geninde hemizigot formda c.1239A>T varyantı, klinik önemi bilinmeyen	Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 8 (DEE8)

Tablo 1:

K: Kadın E: Erkek



PS - 119 Migren Tanılı Bir Olguda Yaygın Beyaz Madde Anomalileri: Olgu Sunumu

Fatma Pinar Tabanlı, Mert Altıntaş, Miraç Yıldırım, Ömer Bektaş, Serap Teber

Özet

Giriş: Migren, genellikle tek taraflı ve zonklayıcı karakterdeki baş ağrısı ile seyreden yaygın bir nörolojik bozukluktur. Baş ağrısının ikincil nedenlerini dışlamak amacıyla, migren tanılı hastaların çoğu başta MRG olmak üzere çeşitli görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmektedir. Bu yazıda, çok sayıda beyaz madde anomalisi saptanan migren tanılı olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu: On altı yaşında kız hastanın unilateral frontal yerleşimli, zonklayıcı karakterde, haftanın her günü olan baş ağrısı şikayeti ile başvurusunda çekilmiş olan beyin MRG incelemesinde; bilateral yaygın, subkortikal beyaz cevher yerleşimli, T2/FLAIR sekanslarında hiperintensiteler izlendi.

Sonuç: Beyaz madde lezyonları, migrenin benign bir radyolojik bulgusu olarak kabul edilmekle birlikte, fonksiyonel önemlerinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: baş ağrısı, migren, beyaz cevher

Giriş: Dünya genelinde baş ağrısı, acil servise ve nöroloji bölümüne başvuruya neden olan en yaygın nörolojik semptomdur. Migren, sık görülen birincil bir baş ağrısı bozukluğudur ve genellikle tek taraflı ve zonklayıcı karakterdeki baş ağrısı ile seyreder. Baş ağrısının ikincil nedenlerini dışlamak amacıyla, migren tanılı hastaların çoğu başta Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) olmak üzere çeşitli görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmektedir. En sık görülen anormallik, beyaz madde hiperintensiteleridir. Bu hiperintensiteler, tipik olarak derin veya periventricüler beyaz maddede meydana gelen çok sayıda, küçük, noktasal lezyonlar şeklinde ortaya çıkar ve en iyi T2 /FLAIR sekanslarında görülür. Bazı durumlarda, beyaz madde lezyonlarının sayısı, dağılımı ve yeri, migrenin semptomatik bir belirtisi olabileceği altta yatan bir hastalığın teşhisine yol açabilir. Lezyonların patogenezi ve klinik önemi henüz netlik kazanmamıştır. Migren atakları sırasında tekrarlayan serebral hipoperfüzyon ve nöroinflamasyon epizotları sonucunda iskemiye karşı serebral duyarlılığın artması ve hem iskemik hem de inflamatuvar mekanizmalar öne sürülmüştür. Literatürdeki pek çok çalışmada migren alt tipi, atak sıklığı ve hastalık süresinin BMA'lar ile ilişkili olmadığı bildirilse de aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu yazıda, çok sayıda beyaz madde anomalisi saptanan migren tanılı olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu: On altı yaşında kız hasta, iki yıldır devam eden baş ağrısı şikayeti nedeniyle değerlendirildi. Baş ağrısının; haftanın her günü, yaklaşık 5-6 saat süreli, unilateral frontal yerleşimli, zonklayıcı karakterde olduğu öğrenildi. Ağrıya fonofobi, fotofobi ve bulantının eşlik ettiği, atağın analjezik tedaviye iyi yanıt verdiği saptandı. Fizik muayenesinde obezite dışında bir özellik saptanmayan hastanın kan basıncı normalin üst sınırındaydı. Nörolojik muayene ve fundus incelemesi doğaldı. Beyin MRG incelemesinde; bilateral yaygın, subkortikal beyaz cevher yerleşimli, T2/FLAIR sekanslarında hiperintensiteler izlendi (Şekil 1). Migren tanısıyla flunarizin tedavisi başlanan ancak klinik yanıt alınamayan hastanın tedavisi propranolol olarak değiştirildi. Propranolol tedavisi sonrası baş ağrısı sıklığı ve şiddetinde düzelme kaydedildi. Takibinde kranyal MRG görüntülemesi tekrarlandı, beyaz cevher lezyonlarının benzer şekilde olduğu görüldü.

Sonuç: BMA'lar, migrenin benign bir radyolojik bulgusu olarak kabul edilmekle birlikte, fonksiyonel önemlerinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Derin beyaz veya gri madde çekirdeklerinde izlenen yaygın periventricüler anormallikler veya büyük laküner enfarktılar; CADASIL veya küçük damar hastalıkları gibi diğer patolojik süreçler açısından şüphe uyandırıcıdır. Kapsamlı bir öykü, nörolojik muayene, MRG'nin sistematik değerlendirilmesi ve BMA'ların gerçekten migren hastalarında sıklıkla görülen spesifik olmayan değişiklikler mi yoksa migreni olan bir hastada görülen hastalığa özgü değişiklikler mi olduğunu belirlemelerine yardımcı olacaktır. Bu nedenle, BMA'ları doğrudan migrene bağlamadan önce, bulguların klinik ile korele edilmesi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2013 Oct 1;81(14):1260-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32.
2. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. Arch Neurol. 2004 Sep;61(9):1366-8. doi: 10.1001/archneur.61.9.1366.
3. Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, Knopman DS, Alonso A, Gottesman RF. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. Neurology. 2013 Oct 8;81(15):1308-13. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a8235b.
4. Eikermann-Haerter K, Huang SY. White Matter Lesions in Migraine. Am J Pathol. 2021 Nov;191(11):1955-1962. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.02.007.



PS - 121 EIF2B2 İlişkili Vanishing White Matter Hastalığı: Klinik, Nörogörüntüleme, EEG Bulguları ve Aile Çalışması ile Sunulan Pediatrik Bir Olgu

Özet

Vanishing white matter hastalığı (VWM), eukaryotik translasyon başlatıcı faktör 2B'nin (eIF2B) alt birimlerini kodlayan **EIF2B1–5** genlerindeki patojenik varyantlara bağlı olarak gelişen, otozomal resesif geçişli nadir bir lökodistrofidir. Hastalık genellikle progresif nörolojik bozulma ve enfeksiyon, ateş veya travma gibi stres faktörlerini takiben ortaya çıkan akut nörolojik kötüleşmelerle karakterizedir. Bu yazıda, yaklaşık iki yaşında progresif yürüme bozukluğu ile semptomları başlayan, viral enfeksiyon sonrası akut nörolojik dekompanseasyon gelişen ve **EIF2B2 geninde homozigot c.653C>T (p.Thr218Ile)** varyantı saptanan dört yaşında bir kız çocuğu sunulmuştur. Seri beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde progresif beyaz cevher kaybı, akut dönemde difüzyon kısıtlanması ve elektroensefalografide ağır zemin organizasyon bozukluğu izlenmiştir. Aile taraması otozomal resesif kalıtımı desteklemiştir. Bu olgu, EIF2B2 ilişkili VWM'nin erken çocukluk döneminde progresif ve stresle tetiklenen klinik seyrini vurgulamakta ve ayırıcı tanıda bu nadir lökodistrofinin önemine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vanishing white matter hastalığı, lökodistrofi, EIF2B2, pediatrik nöroloji, progresif yürüme bozukluğu

Giriş

Vanishing white matter hastalığı (VWM), ilk olarak 1997 yılında tanımlanmış olup, çocukluk çağında görülen kalıtsal lökodistrofiler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Hastalık, eIF2B kompleksinin alt birimlerini kodlayan **EIF2B1–5** genlerindeki mutasyonlar sonucunda gelişir ve santral sinir sisteminin hücrel stres yanıtının bozulmasıyla ilişkilidir (1,2). Klinik tablo genellikle yavaş progresyon gösterse de enfeksiyon, ateş, minor travma veya psikolojik stres gibi tetikleyiciler sonrasında ani ve çoğu zaman geri dönüşsüz nörolojik kötüleşmeler görülebilir (3).

VWM'nin patofizyolojisinde özellikle astrosit maturasyonunun bozulması, oligodendrosit fonksiyonlarında yetersizlik ve miyelin bütünlüğünün korunamaması temel mekanizmalar olarak öne sürülmektedir (4). Manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG), beyaz cevherin T2 ve FLAIR sekanslarında diffüz hiperintens görünümü ve ilerleyici hacim kaybı karakteristiktir. Erken çocukluk döneminde başlayan formlar genellikle daha ağır seyirli olup prognoz kötüdür(5). Bu çalışmada, erken başlangıçlı ve progresif seyir gösteren EIF2B2 ilişkili VWM tanılı bir pediatrik olgu ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Olgu Sunumu

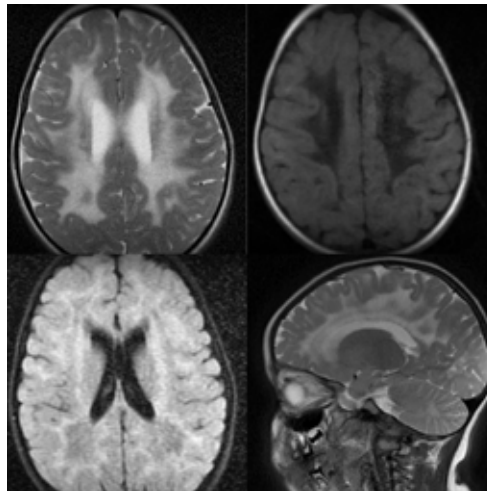
Dört yaşında kız hasta, yaklaşık iki yaşından itibaren fark edilen ve zamanla belirginleşen yürüme bozukluğu, denge kaybı ve özellikle sol alt ekstremitede içe basma ile karakterize topallama yakınmaları nedeniyle değerlendirildi. Aile, hastanın daha önce bağımsız ve stabil yürüyebilenken, son bir yıl içinde sık düşmeler yaşadığını ve ayakta durmakta zorlandığını ifade etti.

Prenatal, perinatal ve neonatal öyküsü olağandı. Termde, komplikasyonsuz vajinal doğum ile dünyaya gelmişti. Nöromotor ve bilişsel gelişim basamakları yaşına uygun olarak tamamlanmıştı. Aile öyküsünde benzer nörolojik hastalık bulunmuyordu.

Nörolojik muayenede bilinci açık, koopere ve oryanteydi. Kognitif fonksiyonları yaşına uygundu. Yürüyüş geniş tabanlı ve ataksik özellikteydi; sol alt ekstremitede belirgin olmak üzere hafif spastisite izlendi. Derin tendon refleksleri canlı, patolojik refleksler negatifti. Kraniyal sinir muayenesi ve duyu muayenesi normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kreatinin kinaz (92 U/L) ve vitamin B12 (671 ng/L) düzeyleri normal sınırlardaydı. İlk yapılan elektroensefalografi (EEG) incelemesinde belirgin patolojik bulgu saptanmadı.

Başlangıç kraniyal MRG'de frontal, parietal, temporal ve oksipital loblarda simetrik ve yaygın T2/FLAIR hiperintens beyaz cevher alanları izlendi. Spinal MRG incelemelerinde servikal, torakal ve lomber düzeylerde patoloji saptanmadı. Bulgular lökodistrofi lehine değerlendirildi (Şekil 1).



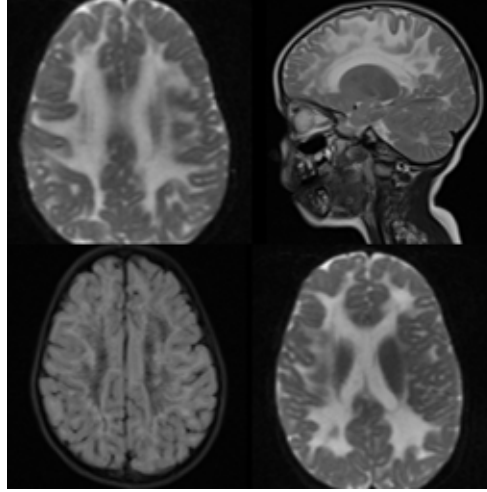
Şekil-1

Klinik ve radyolojik bulgular doğrultusunda yapılan moleküler genetik analizde, **EIF2B2 geninde homozigot NM_014239.4 c.653C>T (p.Thr218Ile)** var-



yantı saptandı. Aile taramasında ebeveynlerin ve kardeşlerin heterozigot taşıyıcı olduğu belirlendi. Güncel literatüre bakıldığında bu mutasyon varyantı bildirilmemiş olup varyant, ACMG kriterlerine göre “klinik önemi belirsiz” olarak raporlanmakla birlikte, fenotip-genotip uyumu **Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter (OMIM #620312)** ile uyumluydu.

Hastalık seyri sırasında nörolojik bulgular progresyon gösterdi. Seri kranial MRG’lerde beyaz cevher tutulumunun yaygınlaştığı, korpus kallozumda incelme ve infratentoryal yapıların etkilendiği izlendi (Şekil-2).

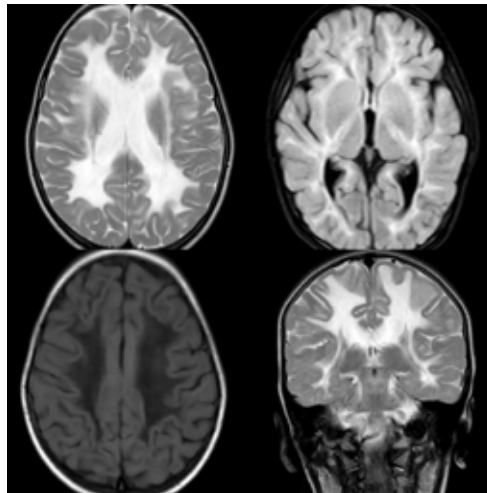


Şekil-2

Dört yaş iki aylıkken geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında hastada bilinç bulanıklığı ve genel durum bozukluğu gelişmesi üzerine yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

Akut dönemde çekilen EEG’de bilateral parieto-okspital bölgelerde belirgin delta-teta yavaşlaması, jeneralize keskin-yavaş dalga deşarjları ve ağır zemin organizasyon bozukluğu saptandı. Bulgular diffüz kortikal disfonksiyon ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Aynı dönemde yapılan beyin MRG’de periventriküler alanlarda belirgin T2/FLAIR hiperintensiteler, artmış beyaz cevher hacim kaybı ve akut fazda difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlanması izlendi (Şekil 3). Spinal MRG normaldi.



Şekil-3

Tartışma

WWM, protein sentezinin ilk adımının düzenlenmesinde rol oynayan bir protein kompleksi olan eIF2B alt birimlerini kodlayan beş genin (EIF2B1–5) herhangi birindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif bir lökensefalopatidir (6). EIF2B guanin nükleotid değişim faktörünün aktivitesi, kendi fosforilasyonu yoluyla doğrudan kontrole tabidir ve bu da protein sentezinde hızlı bir azalmaya yol açar (7).

VWMD’li hastalarda nöropatolojik anormallikler, nöronların korunmasıyla birlikte oligodendrositlerin ve astrositlerin seçici olarak bozulduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, gen mutasyonunun sinir hasarına nasıl neden olduğu bilinmemektedir. Şimdiye kadar, EIF2B1–5’te 120’den fazla mutasyon tanımlanmıştır (8). VWMD öncelikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar; ancak fenotipik varyasyon, doğum öncesi başlangıç, erken ölüm ve yetişkinlikte başlangıç dahil olmak üzere geniştir. MR anormallikleri, fenotipe bağlı olarak değişen yaşlarda ortaya çıkar(9). VWMD hastalarının beyin MR taramaları tipik



olarak serebral beyaz maddede yaygın simetrik anormallikler gösterir ve lezyonlar karakteristik beyin omurilik sıvısı (BOS) benzeri sinyaller sergiler(10). Bu beyaz madde hiperintensitelerini, beyaz maddenin sıvı ile değiştirildiği serebral beyaz madde seyrekleşmesi ve kistik dejenerasyon izler(1).

VWM'di anlamının temel sorunlarından biri, eIF2B alt birimlerindeki mutasyonların translasyonu nasıl etkilediğini ve dolayısıyla hastalık ilerlemesine nasıl katkıda bulunduğunu belirlemektir. Literatürden elde edilen çeşitli gözlemler, *EIF2B* genlerindeki mutasyonların stres yokluğunda toplu translasyonu etkilemediğini göstermektedir. Enfeksiyon sonrası ortaya çıkan akut klinik kötüleşme ve eşlik eden difüzyon kısıtlanması, hastalığın stres yanıt bozukluğu patofizyolojisini desteklemektedir. Literatürde, özellikle ateşli enfeksiyonların hastalık seyrinde ani ve geri dönüşsüz nörolojik kayıplara yol açabildiği bildirilmiştir (3). Tedavi yönetimi esas olarak enfeksiyonlardan korunma, ateş kontrolü ve destekleyici yaklaşımlara dayanmaktadır. Akut dönemlerde kortikosteroid kullanımının sınırlı ve geçici fayda sağlayabileceğine dair veriler mevcuttur (11).

Bu olgu, erken çocukluk döneminde progresif yürüme bozukluğu ile başlayan ve enfeksiyon sonrası akut nörolojik kötüleşme gösteren **EIF2B2 ilişkili VWM**'nin tipik klinik ve radyolojik özelliklerini yansıtmaktadır. (12,13).

Genetik analizde saptanan ve daha önce literatürde bildirilmemiş olan varyantın "klinik önemi belirsiz" olarak sınıflandırılmasına rağmen, güçlü fenotip-ge-notip uyumu ve karakteristik klinik-radyolojik bulgular, bu varyantın hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, VWM'de klinik değerlendirilmenin genetik sonuçların yorumlanmasında ne denli kritik olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Progresif yürüme bozukluğu ve enfeksiyon sonrası akut nörolojik kötüleşme ile başvuran çocuk hastalarda, **EIF2B ilişkili VWM** mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erken tanı, uygun destekleyici önlemler ve aile danışmanlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

1. Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, Ughetto S, Combes P, Eymard-Pierre E, et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology*. 2004;62(9):1509–1517. doi: 10.1212/01.WNL.0000123259.67815.DB.
2. Van der Knaap MS, Barth PG, Gabreëls FJ, Franzoni E, Begeer JH, Stroink H, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*. 1997;48(4):845–855. doi: 10.1212/WNL.48.4.845.
3. Vermeulen G, Seidl R, Mercimek-Mahmutoglu S, Rotteveel JJ, Scheper GC, van der Knaap MS. Fright is a provoking factor in vanishing white matter disease. *Ann Neurol*. 2005;57(4):560–563. doi: 10.1002/ana.20418.
4. Zhou L, Zhang H, Chen N, Zhang Z, Liu M, Dai L, et al. Similarities and differences between infantile and early childhood onset vanishing white matter disease. *J Neurol*. 2018;265(6):1410–1418. doi: 10.1007/s00415-018-8851-6.
5. Rosemberg S, Leite Cda C, Arita FN, Kliemann SE, Lacerda MT. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: report of four cases from three unrelated Brazilian families. *Brain Dev*. 2002;24(4):250–256. doi: 10.1016/S0387-7604(02)00034-7.
6. Fogli A, Boespflug-Tanguy O. The large spectrum of eIF2B-related diseases. *Biochem Soc Trans*. 2006;34(Pt 1):22–29. doi: 10.1042/BST20060022.
7. Van der Knaap MS, Leegwater PA, Konst AA, Visser A, Naidu S, Oudejans CB, Schutgens RB, Pronk JC. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol*. 2002;51(2):264–270. doi: 10.1002/ana.10112.
8. Maletkovic J, Schiffmann R, Gorospe JR, Gordon ES, Mintz M, Hoffman EP, Alper G, Lynch DR, Singhal BS, Harding C, et al. Genetic and clinical heterogeneity in eIF2B-related disorder. *J Child Neurol*. 2008;23(2):205–215. doi: 10.1177/0883073807308705
9. Van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC (2006) Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 5(5):413–423.
10. Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B, Wilichowski E, Christen HJ, Frahm J. Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics*. 1993;24(5):244–248. doi: 10.1055/s-2008-1071551
11. Labauge P, Fogli A, Niel F, Rodriguez D, Boespflug-Tanguy O. CACH/VWM syndrome and leucodystrophies related to EIF2B mutations. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163(8–9):793–799. doi: 10.1016/S0035-3787(07)91461-7.
12. Gat-Viks I, Geiger T, Barbi M, Raini G, Elroy-Stein O. Proteomics-level analysis of myelin formation and regeneration in a mouse model for Vanishing White Matter disease. *J Neurochem*. 2015;134:513–526. doi: 10.1111/jnc.13142.
13. Schiffmann R, Moller JR, Trapp BD, Shih HH, Farrer RG, Katz DA, et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann Neurol*. 1994;35(3):331–340. doi: 10.1002/ana.410350314.



PS - 122 KLÜVER-BUCY SENDROMU VAKA SUNUMU

Fehim Akgüngör¹, Cengiz Dilber¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Özet

Amaç: Klüver-Bucy sendromu (KBS) hiperoralite, hipermetamorfoz, duygusal düzleşme, hiperseksüalite, yeme bozuklukları, görsel agnozi ve hafıza bozuklukları ile karakterize bir sendromdur. Klüver-Bucy sendromu tanısı alan bir pediatrik olgunun sunumu amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu: Beş yaşında erkek hasta, ateş, baş ağrısı, tonik-klonik nöbet, bilinç durumunda hafif şiddette değişim şikayetleriyle dış merkeze başvurdu. Başlangıçta nörolojik klinik tam olarak oturmadiğundan menenjit ön tanısıyla tedavi verilmişti. Bilinç durumunun giderek bozulmasıyla ensefalit düşünülen hastaya ileri tetkikler sonucu tedaviye asiklovir eklendi. Anti-NMDA antikoru pozitif gelmesi üzerine IVIG ve plazmaferez tedavileri alan hastaya jeneralize tonik-klonik nöbetleri devam etmesi üzerine ritüksimab ve tosilizumab tedavileri verildi. Klinik takibinde kişileri tanıyamama, oryantasyon bozukluğu, saldırganlık, hiperoralite, yiyecek olmayan nesneleri ağza alma şikayetleri başlayan hasta Klüver-Bucy sendromu olarak değerlendirildi. MR'da temporal atrofi gelişmesine rağmen erken tanı ve tedavi neticesinde başlanılan karbamazepin tedavisi ile semptomatik iyileşme sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Klüver-Bucy, Hiperoralite, Epilepsi, Temporal atrofi, Karbamazepin

Giriş

Klüver-Bucy sendromu (KBS), ilk olarak 1937 yılında Heinrich Klüver ve Paul Clancy Bucy tarafından bilateral temporal lobektomi uygulanan Rhesus maymunlarında tanımlanmış bir davranışsal sendromdur. (1)

Klinik olarak hiperoralite, hipermetamorfoz, duygusal düzleşme, hiperseksüalite, yeme bozuklukları, görsel agnozi ve hafıza bozuklukları ile karakterizedir. (2)

Tam sendrom nadir görülür; tanı için tüm semptomların bir arada bulunması şart değildir. Kısmi KBS, özellikle hiperoralite ve duygusal değişiklikler ile daha sık karşımıza çıkmaktadır.

KBS nadir görülen bir klinik tablodur. Prevalansı bilinmemektedir ve insanlardaki veriler büyük ölçüde vaka sunumlarına dayanmaktadır. (3)

KBS, çoğunlukla bilateral mezial temporal lob hasarı veya disfonksiyonu ile ilişkilidir, ancak bazı olgularda unilateral hasarla da gelişebildiği bildirilmiştir. (4)

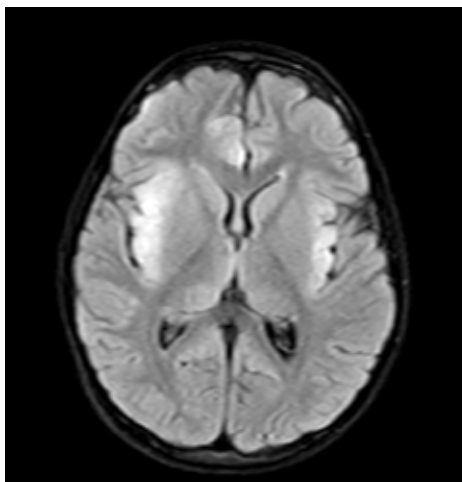
Etkenler arasında **herpes simpleks ensefaliti (HSE)**, temporal lob epilepsisi, Alzheimer hastalığı, kafa travması, toksoplazmoz, Pick hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar yer alır. (5-6)

Biz burda Herpes Simpleks Ensefaliti sonrasında KBS gelişen 5 yaşındaki erkek hastayı bildiriyoruz.

Vaka

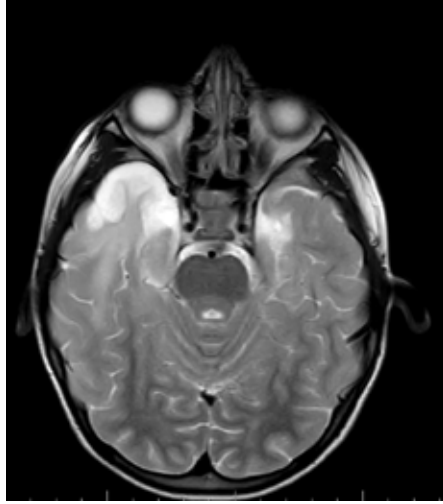
Ateş, baş ağrısı, tonik-klonik nöbet, bilinç durumunda hafif şiddette değişim şikâyeti ile dış merkeze başvuran önceden bilinen bir hastalığı olmayan 5 yaşında erkek hasta menenjit ön tanısıyla çocuk hastalıkları yoğun bakımına yatırılmış. Hastaya tedavi olarak menenjit dozunda seftriakson, teikoplanin, oseltamivir, başlanmış ve klinik takibe alınmış. Tedavisinin 2.gününde bilinç bulanıklığı artan hasta merkezimize ensefalit ön tanısıyla sevk alındı. Hastaya tanısal amaçlı lomber ponksiyon yapıldı. BOS PCR'da HSV-1 pozitif olarak sonuçlandı. BOS kültüründe üremesi olmadı; BOS protein: 32 mg/dL, glukoz: 69 mg/dL idi. Tedavisine ek olarak steroid (deksametazon) ve asiklovir eklendi.

Jeneralize tonik-klonik nöbetleri nedeniyle fenitoin ve levetirasetam başlandı. Kranial MR'da bilateral temporal lob mediallerinde ödem lehine olabilecek sulcus gyrus ayrımında azalma ve yaygın T2 ve FLAIR serilerinde hiperintens sinyal artışı izlendi. (Şekil-1)





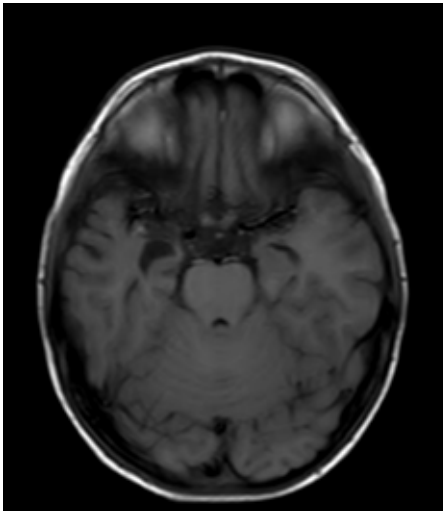
EEG'de frontotemporal bölgelerde keskin yavaş dalga aktivitesi görüldü. Asiklovir tedavisi 28 güne tamamlandı. Ancak ajitasyon, saldırganlık ve uykuda kasılma şikayetlerinin devam etmesi üzerine kontrol lomber ponksiyon yapıldı. Kontrol BOS PCR sonucu negatifti. **Otoimmün ensefalit paneli** istendi. Anti-NMO ve anti-MOG negatifti, ancak **anti-NMDA reseptör antikoru** pozitif saptandı. Bunun üzerine 7 seans plazmaferez ve IV steroid (1 mg/kg prednizolon) başlandı. Ardından IVIG uygulandı. Saldırganlık ve ajitasyon şikayetleri azaldı fakat epileptik nöbetlerinde anlamlı düzelme olmadı. Bundan dolayı kontrol kranial MR görüntüleme yapıldı. Kranial MR'da bilateral frontal ve mezial temporal bölgelerde T2 ve FLAIR serilerde hiperintens sinyal artışı izlendi. (Şekil-2)



Epileptik aktivitelerinde gerileme olmamasından dolayı Rituksimab tedavisine geçildi ve 5 doz Rituksimab verildi. Klinik yanıt alınamayınca tosilizumab başlandı. Semptomlarda düzelme gözlemlendi, nöbetler azaldı, anti-NMDA sonucu negatifleşti.

Ancak tosilizumabın 7. dozu sonrası tekrar jeneralize tonik-klonik ve focal nöbet, kişileri tanıyamama, oryantasyon bozukluğu, saldırganlık, hiperoralite, yiyecek olmayan nesneleri ağza alma, sese aşırı hassasiyet gibi şikayetleri tekrar başladı. Anti-NMDA tekrar pozitif geldi. Yeniden plazmaferez (5 seans) yapıldı, IV steroid ve IVIG verildi. EEG'de sağ frontotemporal bölgelerde sık tekrarlayan, zaman zaman jeneralize olan keskin yavaş dalga aktivitesi görüldü. Tedaviye karbamazepin eklendi.

Yeniden yapılan kranial MR'da **temporal lob atrofisi** saptandı (Şekil-2).



Klinik olarak hiperoralite, hiperfaji, görsel agnozi (kişileri tanıyamama), saldırganlık ve ısırma semptomları belirginleşti. Bu bulgularla Klüver-Bucy sendromu tanısı konuldu. Tedavi sürecinde nörolojik farkındalıkta belirgin iyileşme görüldü, hiperfaji ve hiperoralite semptomları gerileyen hasta taburcu edildi.

Tartışma

Herpes simpleks ensefaliti çoğunlukla temporal lob tutulumuyla seyreder ve tipik olarak ateş, bilinç değişikliği ve nöbetlerle başlar. Görüntüleme bulguları tanıda yardımcıdır. HSV ensefalitlerinin yaklaşık %90'ı HSV-1 ile ilişkilidir. Standart tedavi süresi 14–21 gün asiklovirdir. (8)

Bu olguda da HSE ile başlayan süreçte, hastada daha sonra anti-NMDA ensefaliti gelişmiş ve buna sekonder olarak **Klüver-Bucy sendromu** ortaya çıkmıştır. Bu durum, temporal lob hasarının hem viral hem otoimmün etkilerle pekiştiğini düşündürmektedir. (9)



KBS'nin kesin patofizyolojisi net değildir. Ancak temporal lobun kortikal ve subkortikal yapıları ile limbik sistem arasındaki bağlantıların hasarı anahtar rol oynamaktadır. (1) Diğer etiyolojik nedenler arasında kranial travma, kranial cerrahi, tüberküloz, nörosistiserkoz, metotreksat kullanımıyla ilişkili nörotoksiste, bilateral epileptik temporal hasar ve embolizmle ilişkili bilateral anterior temporal enfarktüs bulunmaktadır. (10-11)

Bizim olgumuzda **görsel agnozi** (kişileri tanıyamama), **hiperoralite**, **hiperfaji**, **saldırganlık** ve **oryantasyon bozukluğu** sendromu destekleyen belirtilerdi. Bu sendromda tanı için her zaman semptomların tamamı olmak zorunda değildir. Kısmi semptomlar daha yaygındır (9)

KBS'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Literatürde **karbamazepin**, davranışsal regülasyonda faydalı bulunmuştur. Antipsikotikler ve antidepresanlar da kullanılabilir. Erken tanı ve tedavi, temporal lob hasarının derecesi, klinik gidişatı ve prognozu etkilemektedir. (12)

Bizim vakamızda, MR'da temporal atrofi gelişmesine rağmen erken tanı ve tedavi neticesinde başlanılan karbamazepin tedavisi ile semptomatik iyileşme sağlanmıştır. Ancak bu etkinin mekanizması halen net değildir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- (1) Klüver H, Bucy PC. Psychotic symptoms following temporal lobectomy in monkeys. Arch Neurol Psychiatry. 1937
- (2) Terzian H, Dalle Ore G. Syndrome of Klüver and Bucy. Neurology. 1955
- (3) Lilly R, Cummings JL, Benson DF. Human Klüver-Bucy syndrome. Neurology. 1983
- (4) Marlowe WB et al. Human Klüver-Bucy syndrome: a review. Neurology. 1975
- (5) Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. Prosopagnosia: anatomical basis and behavioral mechanisms. Neurology. 1982
- (6) Bartzokis G, Altschuler L. Klüver-Bucy syndrome after herpes encephalitis. CNS Spectr. 2003
- (7) Güveli BT et al. Klüver-Bucy syndrome due to limbic encephalitis. Turk J Pediatr. 2012
- (8) Whitley RJ et al. Herpes simplex encephalitis: Pathogenesis and therapy. N Engl J Med. 1986
- (9) Young AB. Klüver-Bucy syndrome in man. J Nerv Ment Dis. 1972
- (10) Jha S, Patel R. Kluver-Bucy syndrome -- an experience with six cases. Neurol India 2004;52:369.
- (11) Mendez MF, Foti DJ. Lethal hyperoral behaviour from the Klüver-Bucy syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:293-4.
- (12) Sultana N, Afsar A. Klüver-Bucy syndrome and its management. Psychopharmacol Bull. 2015



PS - 123 Uykuda Spike-Dalga Aktivasyonu ile Seyreden Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati (D/EE-SWAS) Spektrumunda Fokal ESES Paterni: 21 Olguluk Tek Merkez Deneyimi

Giriş ve Amaç

Uykuda spike-dalga aktivasyonu ile seyreden gelişimsel ve epileptik ensefalopati (D/EE-SWAS), yavaş dalga uykusunda belirgin spike-dalga aktivasyonu ile ilişkili dil, biliş, davranış ve/veya motor alanlarda kötüleşmenin eşlik edebildiği EE spektrumunu ifade eder. Bu spektrum içinde, bazı olgularda epileptiform aktivite fokal ESES şeklinde izlenebilir. Bu çalışmada, kliniğimizde fokal ESES paterni saptanan olguların klinik özellikleri, etiyoloji, tedavi ve elektrofizyolojik izlem sonuçları değerlendirildi.

Yöntem: Fokal ESES bulgusu saptanan 21 çocuk değerlendirildi. Olguların yaşı, cins, , nöbet tipi, tedavi ve yanıtı, son EEG bulguları, nörolojik muayene, gelişimsel/bilişsel durum, beyin MR bulguları ile metabolik ve genetik test sonuçları kaydedildi.

Bulgular

İnfanıl dönemde başlangıç; 7 olguda (%33,3) bildirildi. Başlangıç nöbet fenotipleri jeneralize (n=10), fokal (n=7) ve kombine (n=4) olarak sınıflandırıldı. Fokal ESES başlangıç yaşı; ortalama 7,1 yıl olarak saptandı. Son EEG incelemesinde 6 olguda (%28,6) fokal ESES paterninin devam ettiği kaydedildi. Tedavide en sık kullanılan ajanlar klobazam, levetirasetam ve valproat idi; sultiam 5 olguda (%23,8), steroid/ACTH 3 olguda (%14,3) ve ketojenik diyet 4 olguda (%19) uygulanmıştı. Klinik olarak 13 olguda (%61,9) nöbetsizlik, 8 olguda (%38,1) ise kısmi yanıt bildirildi. Beyin MR görüntülemesinde 12 olguda (%57,1) yapısal patoloji saptandı. Etiyolojik değerlendirmede genetik ve/veya metabolik tanılar 8 olguda (%38,1) belirlendi. Toplam 13 olgu (%61,9) “bilişsel ve/veya nörogelişimsel bozukluğu olan” grup içinde sınıflandırıldı.

Sonuç

Kohortumuzda klinik nöbet kontrolü sıklıkla sağlansa da, özellikle yapısal beyin anomalisi ve anormal nörolojik muayene bulguları olan hastalarda ESES/epileptiform aktivite devam etmektedir.



PS - 124 RALA ile ilişkili Hiatt-Neu-Cooper Sendromlu Bir Olguda Gergin Omurilik Sendromu ve Spinal Epidural Lipomatozis

RALA genindeki patojenik varyantlar, gelişim geriliği, hipotoni, entelektüel yetersizlik ve dismorfik kraniyofasiyal özellikler ile karakterize nadir bir nörogelişimsel bozukluk olan Hiatt-Neu-Cooper sendromuna neden olur. Klinik spektrum; değişken sıklıkta epilepsi, makrosefali ve otizm spektrum bozukluğu gibi ek nörolojik bulgular içerir, ancak yapısal spinal anormallikler daha önce bildirilmemiştir.

Yirmi altı aylık erkek olgu, gelişme geriliği ve son aylarda belirginleşen alt ekstremitte hareketlerinde azalma nedeniyle değerlendirildi. Motor gelişim basamaklarında belirgin gerilik olan olgunun baş kontrolü zayıf ve desteksiz oturamamaktaydı. Dört aylıkken başlayan epileptik spazmlar nedeniyle anti-nöbet tedavisi kullanmakta olup nöbetleri devam etmekteydi. Fizik muayenede makrosefali, üçgen yüz, geniş alın ve hafif pitoz ile karakterize kraniyofasiyal görünüm, eklem hiperlaksitesi ve klinodaktili mevcuttu. Nörolojik muayenede hipotoni saptandı; patellar ve aşil refleksleri alınamadı. Konuşması yoktu ve sınırlı göz teması mevcuttu.

Beyin MRG'sinde hafif-orta derecede ventrikülomegali ve parsiyel empty sella saptandı. Spinal MRG'de sakral kanalda belirgin anterior epidural yağ birikimi mevcuttu; görünüm Borré derece II spinal epidural lipomatozis ile uyumluydu. Sinir iletim çalışmalarında H refleksi bilateral olarak alınamadı, SEP çalışmalarında ise arka kordon ileti defekti bulguları saptandı.

Genetik incelemede de novo heterozigot RALA c.73G>A (p.Val25Met) varyantı gösterildi.

Hastaya yağlı filum terminalenin serbestleştirilmesine yönelik cerrahi girişim uygulandı. Operasyon sonrası dönemde alt ekstremitte güçsüzlüğünde kademeli düzelme izlendi ve hasta bir ay içerisinde bağımsız oturma becerisi kazandı.

Bu olgu, RALA ile ilişkili Hiatt-Neu-Cooper sendromu fenotipik spektrumunu, cerrahi olarak tedavi edilebilir lumbosakral patolojiyi de kapsayacak şekilde genişletmektedir. Zamanında müdahale fonksiyonel sonuçları önemli ölçüde iyileştirebileceğinden, yeni ya da ilerleyici motor semptomlar gelişen RALA ilişkili nörogelişimsel sendromlu çocuklarda yapısal spinal anormalliklerin değerlendirilmesi düşünülmelidir.



PS - 125 PMP22 Geni ve İlişkili Hastalıklar: Bir Pediatrik Kohort

Gamze Sarıkaya Uzan¹, Tayfun Çinleti², Gizem Doğan¹, Berk Özyılmaz³, Fadime Keskin¹, Figen Baydan¹, Müge Ayanoğlu⁴, Ayşe İpek Polat⁵, Uluç Yiş⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir Türkiye

²İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İzmir Türkiye

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Çocukluk çağı başlangıçlı PMP22 geniyle ilişkili hastalığa sahip olguların genotip-fenotip özelliklerini incelemektir

Yöntem: Kliniklerimizde takip ettiğimiz ve Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Genetik hastalıklar tanı merkezinde tanı alan PMP22 geninde delesyon veya duplikasyon bulunan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar demografik, klinik, genetik, semptomların başlangıç yaşı, cinsiyet, klinik özellikler, klinik tip, elektromiyografi sonuçları, aile öyküsü ve akrabalık gibi veriler açısından incelendi.

Bulgular: Ekim 2016-Aralık 2023 tarihleri arasında izlediğimiz PMP22 geninde delesyon veya duplikasyon olan 19 olgu alındı. Hastaların 12'si (%65.7) erkek; 7'si erkekti. Klinik tipler sırasıyla Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip1A (CMT1A) (n=12, %63.1) ve Herediter basınç ilişkili polinöropati'ydi (HNPP). En sık klinik bulgu yürüyüş anormallikleri, yeni başlayan asimetrik ekstremitte kas güçsüzlüğü, gelişimsel gerilikti. En sık EMG bulgusu demiyelinizan polinöropatiydi (%80). Altı hastamızın ebeveynlerine genetik analiz yapılabildi ve en az bir ebeveyn CMT1A veya HNPP tanısı aldı.

Sonuç: Herediter nöropatilerin en sık nedeni olan PMP22 genindeki duplikasyonlar CMT1A; delesyonlar HNPP ile ilişkili olmaktadır. Aynı gendeki etkilenim sonucunda birbirinden oldukça farklı bu iki klinik görünümü detaylandırmak klinisyenlere ayırcı tanı konusunda faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler : Herediter nöropati , PMP22 geni



PS - 126 Tanısal Bir Bulmaca: Nöbet Olmadan El Yazısı ve Kognitif Regresyonla Seyreden Atipik Bir GLUT1-DS Fenotipi

Bahar Kulu¹, Gizem Doğan², Gamze Sarıkaya Uzan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş: Glikoz taşıyıcı tip 1 eksikliği sendromu (GLUT1-DS) genellikle nöbetler, gelişimsel gecikme, spastisite, kazanılmış mikrosefali, ataksi ve hareket bozuklukları ile karakterize SLC2A1 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan bir sendromdur. GLUT-1 kan-beyin bariyerinde yer alır ve sistemik dolaşımdan glikoz transportunda görevlidir. Bozukluğunda hipoglisemi olmamasına rağmen beyin omurilik sıvısındaki (BOS) glikoz düşüklüğüne yol açar.

Materyal-Metot: Olgu sunumu.

Bulgular: Öncesinde sağlıklı ve sınıf birincisi olan 10 yaşında erkek olgu son 2-3 haftada gelişen akademik başarıda düşme ve el yazısında bozulma nedeniyle tarafımıza başvurdu. Olgunun özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Başvurusunda genel durumu iyi, oryante-koopereydi. Fizik muayenesinde patoloji yoktu. Olgunun ayırıcı tanısında; intrakraniyal kitle, otoimmün ensefalit, epileptik ensefalopati, Wilson hastalığı ve olası bir metabolik hastalığın erken prezantasyonu düşünüldü. Kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) normaldi, uykuda elektroensefalografi (EEG) değerlendirmesi normal zemin ritmindeydi ve epileptik deşarjlar izlenmedi. Kan seruloplazmin düzeyi normaldi, gözde Kayser-Fleischer halkası izlenmedi. Birinci basamak metabolik testlerinde patoloji görülmedi. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği (WISC-R) değerlendirmesine göre, toplam IQ 59, sözel IQ 66 ve performans IQ 57 olarak belirlendi. Olgunun tüm ekzon sekanslama (WES) testinde SLC2A1 geninde heterozigot olası patojenik bir varyant (c.1171G>A; p.Val391Met) saptandı. Tanının konfirmasyonu amacıyla lomber ponksiyon yapıldı. BOS/kan glukoz oranı 0,43 olarak yaşına göre düşük bulundu ve BOS laktat seviyesi normaldi. Bu verilerle hastaya GLUT1-DS tanısı koyduk. Ketojenik diyet tedavisiyle takip edilen olgunun el yazısının düzeldiği, total IQ puanı 80'e yükseldiği görüldü.

Sonuç: GLUT-1DS geniş bir klinik prezantasyon içerir. Nöbetin olmadığı durumlarda bile nörokognitif regresyon ve yazı yazma gibi ince motor yeteneklerin bozulduğu durumda akıllara gelmelidir. Ketojenik diyetle tedavi edilebilir olması nedeniyle tanı koymanın önemine dikkat çekmekteyiz.



PS - 127 Risperidon İlişkili Katatoni Ve Korpus Kallosum Sitotoksik Lezyonu (ClocCs) İle Prezente Olan 13 Yaşında Bir Şizofreni Olgusu

Gizem Doğan¹, Fadime Keskin¹, Aylin Çakır², Sunay Sibel Karayol³, Gamze Sarıkaya Uzan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Korpus kallosumun sitotoksik lezyonları (CLOCs) manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) geçici difüzyon kısıtlaması olarak gözlenen geri dönüşümlü sitotoksik ödem ifade eder. Bu lezyonlar; enfeksiyonlar, nöbetler, anti-nöbet ilaç kesilmesi, metabolik bozukluklar ve belirli kemoterapötik veya antipsikotik ilaçlar dahil olmak üzere oldukça çeşitli klinik durumlarla ilişkili bildirilmiştir. Tedavi yöntemleri altta yatan etyolojiye dayanmakta olup bazı dirençli vakalarda zorlayıcı olabilmektedir.

Materyal- Method: Olgu sunumu.

Bulgular: Daha önce şizofreni tanısı olan ancak psikiyatrik takiplerine uyum sağlamayan ve düzenli anti-psikotik kullanmayan 13 yaşında kız hasta, son zamanlarda yaşadığı bilinç bozukluğu nedeniyle tarafımıza başvurdu. Genel durum bozukluğu, katatonik durum ve beslenmeyi reddetme nedeniyle hastaneye yatırıldı. Hastanın tıbbi öyküsüne göre, başvurudan bir hafta önce risperidon tedavisine başlandığı ve sonrasında semptomlarının kötüleştiği öğrenildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler (DWI) MRG incelemesi, korpus kallosum splenium bölgesinde CLOCs ile uyumlu lezyon gösterdi. Risperidon tedavisi bu durumun olası nedenlerinden biri olduğu için kesildi. Glaskow koma skoru (GKS) 10 hesaplanan olgu çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) izleme alındı. Bilinç bozukluğu, katatoni ve CLOCs tablosunda iyileşme olmadığı için intravenöz immunoglobulin (IVIg) tedavisi uygulandı. IVIg sonrası tam yanıt alınmayan olgunun dalgalı bilinç durumu ve bal mumu katılığı bize katatoni tablosunu işaret etmekteydi. Çocuk psikiyatrisi bölümüyle konsülte edilerek katatoni için lorazepam challenge testine yanıt alınan hastanın doz titrasyonu ile tamamen düzeldiği görüldü. Takip MRG'sinde lezyona rastlanmadı, takibe alınarak taburcu edildi.

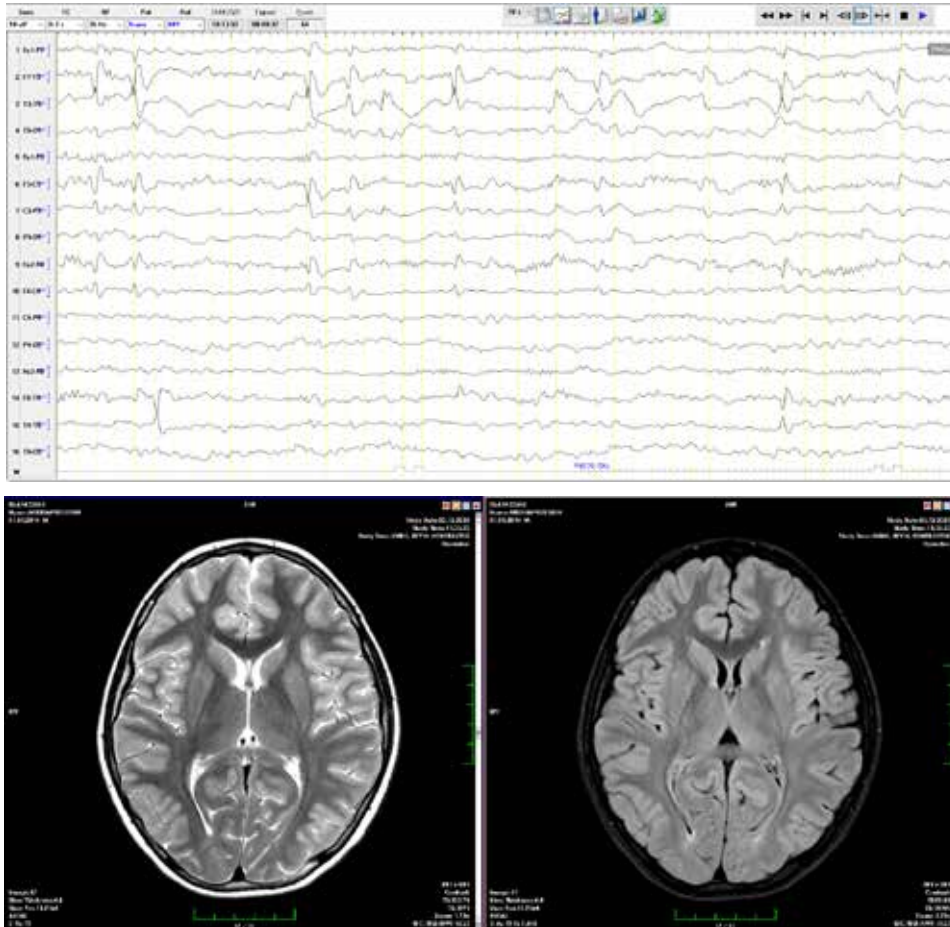
Sonuç: Risperidon dopamin ve serotonin yollarındaki etkilerinden dolayı yan etki profili geniştir. Çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarının yönetiminde kullanımı yaygındır. Katatoni ve CLOCs konusunda dikkatli olmalıdır. Hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabileceğinden erken tanınması ve tedavisi önem taşımaktadır.



PS - 132 Glikojen Depo Hastalığı Tip III'de Epilepsi: Bir Olgu Sunumu

Giriş: Glikojen depo hastalığı tip III (GDH III), AGL genindeki bozukluklarla ilişkili olarak glikojen molekülünün yıkımı sırasında yan bağların kopmasından sorumlu amilo-1,6-glikozidaz enzim eksikliği sonucu gelişen otozomal resesif kalıtsal nadir bir metabolik hastalıktır. GDH IIIa (tüm GDH III olgularının yaklaşık %85'i) karaciğer ve kas tutulumu ile karakterizyken, GDH IIIb yalnızca karaciğer tutulumu ile seyrederek. Hastalık genellikle çocukluk çağında hepatomegali, ketotik hipoglisemi, yüksek karaciğer transaminazları ve hipertrigliseridemi ile karakterizedir. Kas güçsüzlüğü sıklıkla en sık nörolojik bulgu olmakla birlikte, santral sinir sistemi tutulumu beklenmez. Bu bildiride, GDH IIIb tanılı ve yeni saptanan epileptik nöbetleri olan 10 yaşındaki bir çocuk sunulmaktadır.

Olgu: On yaşında Suriyeli erkek hasta, GDH IIIb tanısı ile izlenmekte olup, farkındalık kaybının eşlik ettiği 5 dakika süren motor nöbet aktivitesi sonrasında acil servisimize başvurdu. Nöbet sırasında ve sonrasında ölçülen parmak ucu kan şekeri değerlerinde hipoglisemi saptanmadı. Öyküsünde son altı aydır geceleri uykudan uyanarak konuşma güçlüğü yaşadığı ve bu sırada tek taraflı kol atımları şeklinde kısa süreli motor nöbetlerinin olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde, 38. gestasyon haftasında normal spontan doğum ile doğduğu, perinatal asfiksi yaşamadığı ve nöromotor gelişim basamaklarının yaşına uygun seyrettiği belirlendi. On sekiz aylıkken karaciğer transaminazlarında yükseklik ve hepatomegali tespit edilmiş olup Suriye'de yapılan karaciğer biyopsisinde anormal glikojen birikimi gösterilmiştir. Klinik takibinde uzamış açlık dönemlerinde parmak ucu kan şekeri ölçümleri 60-70 mg/dL aralığında saptanan hasta, glikojen depo hastalığı ön tanısı ve sık beslenme önerileri ile takip edilmiştir. Kas gücü muayenesi normal olan hastanın öyküsünde egzersiz intoleransı ve kas krampları yoktu. Serum kreatin kinaz değerleri normal aralıktaydı ve elektromiyografi incelemesinde sinir ileti hızları normal olup, miyopatik değişiklikler izlenmedi. Ekokardiyografik incelemelerde kardiyomiyopati saptanmadı. Hastanın genetik tüm genom dizi analizinde AGL geninde birleşik heterozigot patojenik c.1571G>A (p.Arg524His) ve c.4260-12A>G (IVS31-12A>G) varyantları saptandı. Sık beslenme ve amilopektin desteği ile hastada hipoglisemi atağı izlenmedi. Epileptik nöbet nedeni çekilen elektroensefalografi (EEG) incelemesinde sol hemisfer temporal bölgede keskin dalga aktiviteleri sık olarak izlendi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) posterior periventriküler bölgede ılımlı T2/flair hiperintensiteler saptandı. Levotirasetam tedavisi başlanan hastanın nöbetleri tedavi sonrasında tekrarlamadı.



Tartışma ve Sonuç: Hastamızın klinik ve genotipik özellikleri, hepatik tutulumu olan GDH IIIb ile uyumludur. Bununla birlikte ilerleyen dönemde hipoglisemiden bağımsız ortaya çıkan epileptik nöbetler GDH IIIb için beklenen bir bulgu değildir. GDH III'te uzamış açlıkla ilişkili hipoglisemi atakları görülmekle birlikte, hastamızda klinik olarak belirgin veya ağır hipoglisemi öyküsü bulunmamaktadır. Ancak, hipoglisemiye yatkınlık yaratan durumlarda, klinik olarak belirgin olmayan ve tekrarlayan hipoglisemik epizodların uzun dönemde nöronal disfonksiyon ve epileptogeneze zemin hazırlayabileceği bilinmektedir. Hastamızda nöbetlerin etiyolojisini değerlendirdiğimizde, başlangıç yaşı, unilateral kol atımları şeklindeki semiyoloji ve EEG'de fokal epileptiform anormallikler, çocukluk çağının sık görülen bir epileptik sendromu olan 'Sentrotemporal Dikenli Kendini Sınırlayan Epilepsi' (SeLECTS) ile uyumludur. Bu durumda, nöbetlerin temelinde hipoglisemiye sekonder gelişen bir nörolojik sekinin mi yattığı, yoksa alta yatan metabolik hastalığa rağmen bağımsız gelişen bir SeLECTS sendromunun mu söz konusu olduğunun ayrımı net olarak yapılamamaktadır. Bu olgu ile iki önemli nokta vurgulanmaktadır:



1. Glikojen depo hastalığı gibi hipoglisemi riski taşıyan metabolik bozukluklarda, klinik olarak ağır hipoglisemi atakları görülmesi dahi, bu hastalar epilepsi gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.
2. Santral sinir sistemi tutulumu klasik olarak beklenmeyen metabolik hastalıklara yaşa özgü epilepsi sendromları (SeLECTS gibi) eşlik edebilir. Bu durum, ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Hastamızda levetirasetam tedavisi ile nöbet kontrolünün sağlanması olumlu bir sonuç olmakla birlikte, hem metabolik kontrolün hem de nörolojik durumun uzun vadeli izlemi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Glikojen depo hastalığı tip IIIb, epilepsi

Kaynaklar:

- 1.Schreuder AB, Rossi A, Grünert SC, Derks TGJ. Glycogen Storage Disease Type III. 2010 Mar 9 [updated 2022 Jan 6]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. PMID: 20301788.
- 2.Krocza S, Biedroń A, Kaciński M. Epilepsy and electrophysiological findings in polish twins with glycogenosis type IIIb. Clin EEG Neurosci. 2014 Jul;45(3):201-4.



PS - 133 MOG-Pozitif Optik Nörit Fenotipi ile Prezente Olan Pediatrik Optik Sinir Gliomu: Tanısal İkilem ve Klinik Yönetim

Fatma Kuşgöz¹, Serkan Öner², Seda Karaca Adıyeke³, Hande Gazeteci Tekin¹

¹Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

²Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Giriş

Optik nörit (ON), optik sinirin inflamatuvar demiyelinizan tutulumu sonucu gelişen ve akut/subakut görme kaybı ile seyreden bir klinik tablodur. Çocukluk ça-ğında ON etiyojisinde myelin oligodendrosit glikoprotein antikorlu ilişkili hastalık (MOGAD) önemli bir yer tutar. MOG-iliskili optik nörit (MOG-ON) genellikle ani görme kaybı, optik disk ödemi ve belirgin steroid yanıtı ile karakterizedir.¹ MOG-ON olgularında orbita manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) optik sinirde uzun segment tutulumu, ödem ve perinöral kontrastlanma görülebilir; bu bulgular neoplastik süreçleri taklit ederek ayırıcı tanıda güçlük oluşturabilir.¹ Optik sinir gliomları ise çocukluk ça-ğında nadir görülen, genellikle yavaş progresyon gösteren ve optik sinirde fusiform genişleme ile karakterize düşük dereceli glial tümörlerdir.² Bununla birlikte bazı olgularda klinik ve radyolojik bulgular inflamatuvar optik nöropatilerle örtüşebilir. Bu çalışmada, başlangıçta MOG-ON olarak değerlendirilen ancak izlemde optik sinir gliomu tanısı alan pediatrik bir olgu sunularak, optik nörit ile optik gliom arasındaki tanısal ikilemler literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu

On iki yaşında kız hasta sol gözde akut görme kaybı ile başvurdu. Oftalmolojik muayenede bilateral ön segment ve fundus muayenelerinin doğal sınırlarda olduğu görülmüş olup en iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 1.0, sol gözde parmak sayma düzeyinde saptandı ve görme alanı, sol gözde orta-ileri düzeyde fokal fonksiyonel kayıp (VFI %87, MD-9.69 dB, PSD 8.37 dB) ile uyumlu bulundu (Figür 1-2). Görsel uyarlılmış potansiyel incelemesinde sol gözde latans uzaması izlendi. Kraniyo-orbital MRG'de sol optik sinirde difüz şişme ve fokal kontrastlanma saptandı (Figür 4).

BOS incelemeleri normal bulundu. Serumda düşük titrelili (1/10) anti-MOG pozitifliği saptanması üzerine, klinik olarak da optik nöritle uyumlu olan hasta MOG-iliskili optik nörit (MOG-ON) olarak değerlendirildi. Yüksek doz steroid tedavisi sonrası görme keskinliği ve görme alanı hızla düzeldi (Figür 4).

Üç aylık izlemde klinik ve oftalmolojik düzelmeye rağmen kontrol MRG'de optik sinir çapında artış ve persistan kontrastlanma izlendi. Radyolojik progresyon nedeniyle tanı optik sinir gliomu lehine yeniden değerlendirildi (Figür 5-6). Hasta çocuk onkolojiye yönlendirilerek vinblastin tedavisi başlandı ve izlemde klinik olarak asemptomatik seyretti.

Tartışma

Bu olgu, başlangıçta MOG-iliskili optik nörit ile uyumlu klinik ve radyolojik bulgulara rağmen izlemde optik sinir gliomu lehine progresyon gelişmesi nedeniyle tanısal yaklaşımın değişebileceğini göstermektedir. Çocukluk ça-ğında inflamatuvar ve neoplastik optik sinir patolojileri klinik ve radyolojik olarak örtüşebilir.¹

Steroid tedavisine dramatik yanıt ve düşük titrelili anti-MOG pozitifliği MOG-ON tanısını desteklemekle birlikte, düşük titrelili antikor pozitifliği neoplastik süreçleri dışlamaz. Düşük titrelili anti-MOG pozitifliği ikincil inflamasyonla ilişkili olabilir ve steroid tedavisi geçici klinik düzelme sağlayarak altta yatan neoplastik sürecin tanısını geciktirebilir.

Literatürde inflamatuvar optik nöropatilerin optik sinir gliomunu taklit edebildiği; tersine optik sinir gliomlarının optik nörit fenotipi ile prezente olabileceği bildirilmiştir.³⁻⁷ Düşük titrelili anti-MOG pozitifliği ikincil inflamasyonla ilişkili olabilir ve steroid tedavisi geçici klinik düzelme sağlayarak altta yatan neoplastik sürecin tanısını geciktirebilir.^{8,9} Bu nedenle klinik düzelmeye rağmen radyolojik progresyon varlığında alternatif tanıları yeniden değerlendirilmelidir. Bu olgu, klinik-radyolojik uyumsuzluğun tanısal süreçte kritik bir uyarıcı olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Bu olgu, anti-MOG pozitif optik nörit fenotipi ile başlayan klinik tabloda izlem sürecinde optik sinir gliomu gelişebileceğini göstermektedir. Düşük titrelili anti-MOG pozitifliği ve erken klinik düzelme tanısı kesinleştirmede yeterli olmayabilir. Klinik iyileşmeye rağmen radyolojik progresyon varlığında alternatif tanıları yeniden değerlendirilmelidir. Seri klinik değerlendirme ve ardışık manyetik rezonans görüntüleme, inflamatuvar ve neoplastik süreçlerin ayrımında kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Jeyakumar N, Lerch M, Dale RC, Ramanathan S. MOG antibody-associated optic neuritis. Eye (Lond). 2024 Aug;38(12):2289-2301. doi: 10.1038/s41433-024-03108-y. Epub 2024 May 23. PMID: 38783085; PMCID: PMC11306565.
2. Binning MJ, Liu JK, Kestle JR, Brockmeyer DL, Walker ML. Optic pathway gliomas: a review. Neurosurg Focus. 2007;23(5):E2. doi: 10.3171/FOC-07/11/E2. PMID: 18004964.
3. Basaran S, Uysal HA, Gulluoglu H, Kusbeci OY. Seeing is Deceiving: Optic Neuritis Parading as Glioma. J Mult Scler Res. 2023 Aug;3(2):37-39. doi: 10.4274/jmsr.galenos.2023.2023-5-1.).
4. Bergmann M, Brück W, Neubauer U, Probst-Cousin S. Diagnostic pitfall: optic neuritis mimicking optic nerve glioma. Neuropathology. 2009 Aug;29(4):450-3. doi: 10.1111/j.1440-1789.2008.00960.x. Epub 2008 Aug 20. PMID: 18721230.).
5. Tandon V, Garg K, Mahapatra AK. An interesting case of wrongly diagnosed optic neuritis. Asian J Neurosurg. 2017 Jan-Mar;12(1):103-105. doi: 10.4103/1793-5482.145109. PMID: 28413548; PMCID: PMC5379779.



6. Ban Y, Ohde H, Sugisaka E, Shinoda K. Enlargement of optic nerve resembling orbital mass in case of optic neuritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jun;245(6):911-3. doi: 10.1007/s00417-006-0529-6. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17226021.)
7. Tumialán LM, Dhall SS, Biousse V, Newman NJ. Optic nerve glioma and optic neuritis mimicking one another: case report. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1):E190; discussion E190. doi: 10.1227/01.neu.0000163417.57124.43. PMID: 15987555.
8. Trentinaglia M, Dinoto A, Carta S, Chiodega V, Ferrari S, Andreone V, Maniscalco GT and Mariotto S (2023) Investigating the association between neoplasms and MOG antibody-associated disease. *Front. Neurol*. 14:1193211. doi: 10.3389/fneur.2023.1193211.
9. Zhong G, Zhang J, Liu X, Yang S, Gu H. Astrocytoma with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated encephalomyelitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 7;101(40):e31003. doi:10.1097/MD.00000000000031003. PMID: 36221336; PMCID: PMC9542675.



PS - 134 ATP1A3 ilişkili Geniş Fenotipik Spektrum: Hızlı Başlangıçlı Distoni-Parkinsonizm ve CAPOS Birlikteliği

Gülbahar Kurt Bayır¹, Seren Aydın², Özlem Sezer³, Gökçen Öz Tunçer², Ayşe Aksoy²

¹Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, AĞRI

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, SAMSUN

³Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, SAMSUN

Giriş: Sodyum-potasyum ATPazın $\alpha 3$ alt birimini kodlayan *ATP1A3* gen mutasyonları, otozomal dominant kalıtılan çocukluk çağı alternan hemiplejisi(AHC), hızlı başlangıçlı distoni-parkinsonizm(RDP) ve serebellar ataksi, arefleksi, pes cavus, optik atrofi ve sensörinöral işitme kaybı(CAPOS) gibi farklı nörolojik sendromlarla ilişkili olup klinik fenotiplerin örtüşmesi görülebilmektedir.

Olgu: On yaşında kız hasta, hareketle ortaya çıkan distoni nedeniyle başvurdu. Sağlıklı ve akraba olmayan ebeveynlerden doğduğu, sekiz aylıktan itibaren global gelişim geriliği, yutma güçlüğü, anormal göz hareketleri, takiplerinde dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, enfeksiyonla ve hareketle tetiklenen paroksizmal distonik atakların, ataksi, görme kusuru ve şüpheli nöbetler nedeni ile herediter spastik parapleji ön tanısıyla baklofen tedavisi başlanıldığı öğrenildi. Nörolojik muayenede optik atrofi, dizartri, disfajinin eşlik ettiği bulber bulgular, bradikinezi, pes cavus, hareketle tetiklenen ekstermitelerde distoni ve ataksi saptandı. Kranyal manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. *ATP1A3* geninde de-novo heterozigot c.2108C>G p.Ala703Gly varyantı saptandı.

Tartışma: *ATP1A3* ile ilişkili bozukluğun yaygınlığı kesin olarak bilinmemektedir. *ATP1A3* geninin patojenik varyantları, $\alpha 3$ -izoform kusurları nedeniyle Na⁺/K⁺ ATPaz disfonksiyonuna neden olur. Hastamızda disfaji, bradikinezi, dizartri, anormal göz hareketleri, aralıklı hareket ve enfeksiyonla tetiklenen distoni, olası nöbet ile RPD'yi desteklerken, pes kavus, anormal göz hareketleri, optik atrofi ve ataksisinin olması CAPOS için destekleyici klinik bulgular olarak saptandı.

Sonuç: *ATP1A3* gen mutasyonları; geniş fenotipik spektrum, zayıf genotip-fenotip korelasyonları ve standart bir tedavinin bulunmaması, bu hastalıkların tanı ve yönetimini güçleştirmektedir. Artan sayıda *ATP1A3* mutasyonlu olguların tanımlanmasıyla örtüşen fenotipler daha iyi tanımlanmıştır. Literatürde AHC-RDP örtüşen fenotipleri bildirilmiş olup RDP-CAPOS birlikteliği son derece nadirdir. Olgumuz, *ATP1A3* ilişkili bozuklukların fenotipik heterojenitesini genişleten nadir bir RDP-CAPOS birlikteliğini temsil etmektedir.



PS - 137 GJC2 (Connexin-47) Homozigot Mutasyonu Taşıyan İki Kardeşte Atipik Klinik Seyri: Fenotipik Spektrumun Genişliği

Gülcan YAVUZ, Cengiz HAVALI

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü

ÖZET

GJC2 (Connexin-47) gen mutasyonları literatürde çoğunlukla infantil başlangıçlı, ilerleyici ve ağır seyirli hipomiyelinizan lökodistrofi (HLD2/Pelizaeus–Merzbacher benzeri hastalık) ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda GJC2 mutasyonlarının klinik spektrumunun daha geniş olabileceğine dair sınırlı sayıda bildirim mevcuttur. GJC2 c.284T>G (p.Leu 95Arg) varyantı daha önce bildirilmemiş olmakla birlikte, bu varyant ile ilişkili klinik spektrumun uzun dönem klinik seyri de tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, homozigot GJC2 c.284T>G (p.Leu 95Arg) varyantı taşıyan iki kardeşte izlenen görece hafif ve stabil klinik seyri sunarak, mevcut literatürdeki ağır fenotip algısını sorgulamayı ve bu varyantın fenotipik spektruma katkısını tartışmayı amaçladık.

GİRİŞ

Connexinler, hücreler arasında iyon ve küçük metabolitlerin geçişini sağlayan gap junction kanallarının temel yapısal bileşenleridir ve santral sinir sisteminde glial hücreler arasında elektriksel-metabolik eşleşmeyi mümkün kılar. Oligodendrositlerde eksprese edilen Connexin-47 (Cx47), hem oligodendrositler arası homotipik kanallarda hem de astrositlerle kurulan heterotipik bağlantılarda görev alarak miyelin bütünlüğünün sürdürülmesi, iyon homeostazi ve beyaz cevher organizasyonunun korunmasında kritik rol oynar. GJC2 mutasyonları klasik olarak erken infantil dönemde nistagmus, motor gelişim geriliği, ataksi ve ilerleyici spastisite ile seyreden Pelizaeus–Merzbacher-benzeri hastalık / hipomiyelinizan lökodistrofi tip 2 ile ilişkilendirilmiş olsa da, son yıllarda fenotipik spektrumun daha geniş olduğu; geç başlangıçlı herediter spastik paraparezi ve hatta subklinik lökodistrofi fenotiplerinin de bu spektrum içinde yer aldığı gösterilmiştir. Deneysel veriler, ağır fenotiplerde temel mekanizmanın çoğunlukla oligodendrosit gap junction iletişimde kayıp-fonksiyon olduğunu; buna karşılık daha hafif olgularda parsiyel fonksiyon korunumu veya oligodendrosit-astrosit eşleşmesinin görece sürmesinin klinik şiddeti sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle GJC2 ilişkili hastalıklar, tek tip bir hipomiyelinizan lökodistrofiden ziyade, oligodendrosit bağlantılanma bozukluğuna dayanan geniş bir klinik spektrum olarak değerlendirilmelidir.

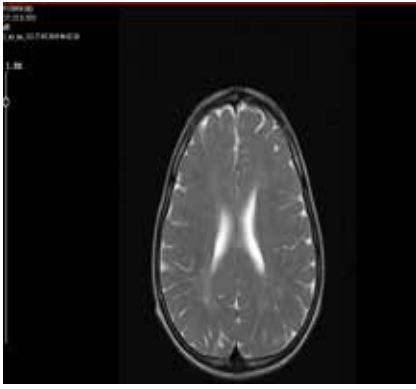
YÖNTEM

Aynı aileden iki kardeşin klinik özellikleri, nörolojik muayene bulguları, seri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları ve moleküler genetik analizleri retrospektif olarak değerlendirildi. Saptanan GJC2 varyantının literatürde bildirilen olgularla fenotipik karşılaştırması yapıldı. Klinik şiddetteki intrafamilial farklılığın altında yatan olası mekanizmaları araştırmak amacıyla hastalarda fonksiyonel protein düzeylerini değerlendirmeye yönelik ek çalışmalar gerçekleştirildi.

BULGULAR

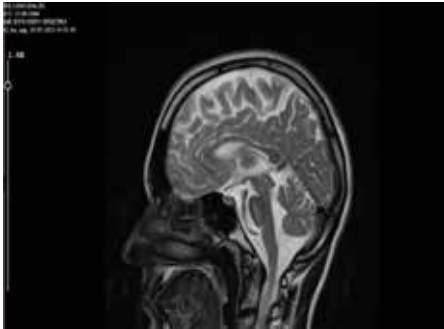
OLGU 1:

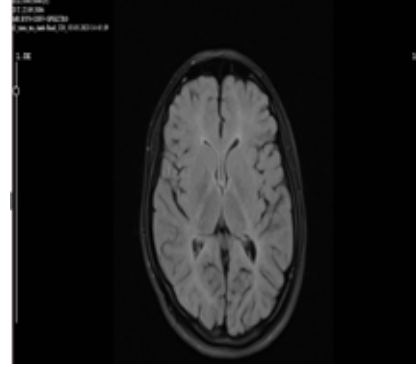
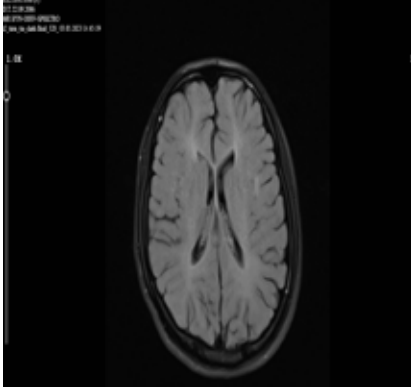
14 yaş erkek hasta merkezimize yürümede zorlanma ve zaman zaman istemsiz kasılmaları olması nedeniyle başvurdu. 39+6 hafta normal vajinal yol ile 3500 gram olarak doğan, postnatal herhangi bir küvöz bakım ihtiyacı olmayan olgunun 2 aylıkken baş tutma, 5 aylıkken destekli oturma, 6 aylık iken desteksiz oturma, 1 yaşında yürüme ve tekli kelimelerle konuşma, 2 yaşında ikili kelimelerle cümle kurma, merdiven inip çıkabilme gibi gelişim basamakları normal seyrinde ilerlemiş. 6 yaşında ateş yüksekliği, üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olan hastanın enfeksiyonu izleyen günlerde alt ekstremitelerde güçsüzlük, yürürken ayakları üzerine basamama ve yürümede dengesizlik, ataksik yürüyüşü başlamış. Göz hareketlerinde nistagmus fark edilmiş. Etiyolojik değerlendirmeler sonrası kraniyal ve spinal görüntülemelerinde patoloji saptanmadığı belirtilen hastanın genetik tetkik sonucunda GJC2 homozigot mutasyonu c.284T>G (p.Leu 95Arg) Pelizaeus–Merzbacher benzeri hastalık olarak ilişkilendirilmiş ancak hastanın klinik seyri ile genetik sonucunun uyumlu olmadığı belirtilerek etiyolojik araştırmaları devam etmekte idi, bu süreçte fizik tedavi ile desteklenmekteydi. Fizik muayenesinde genel durum ve aktivitesi iyi, oryante-koopere ve sorulan sorulara anlamlı yanıtlar vermekte, bilişsel gelişimi normal olarak değerlendirildi. Pupiller izokorik direkt ve indirekt ışık refleksi normal alınmakta, göz hareketleri her yöne serbest, nistagmusu vardı. Dilde fasikülasyonu yok, fasyal asimetrisi yok, diğer kraniyal sinirler intakt, kas gücü üst ekstremitelerde proksimal ve distal kas gruplarında bilateral 4/5 olarak değerlendirildi. Ekstremitelerinde tonus artmış, derin tendon refleksi hiperaktif, babinski ve klonus negatifti. Daha önce yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemelerinde 2018 tarihli görüntülemelerde pons anterior ve mezensefalonda difüzyon kısıtlılığı ve t2 flair'de hiperintensitesi olmayan, hipomiyelinizan alan lehine görünüm ve 2023 kraniyal görüntülemesinde ponstaki mevcut lezyonun aynı şekilde devam etmekte olduğu, serebellar hafif atrofi ve internal kapsül posterior bacağına hafif hiperintens görünümün ortaya çıktığı gözlemlendi. Ailenin tariflediği zaman zaman ellerinde olan 4-5 saniye süreli kasılmalarına yönelik nöbet açısından eeg çekimi yapıldı, uyku ve uyanıklık değerlendirmesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Artan kas tonusu için oral baklofen tedavisi başlandı. Aile öyküsü sorgulandığında anne babada ve birinci derece akrabalarda tanı almış bir hastalık olmadığı, anne baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. 20 yaş ablasının da göz bölümü tarafından nistagmus açısından araştırıldığı, bireysel yürüyebildiği yürürken zaman zaman dengesizliğinin olduğu öğrenildi.



OLGU 2

Özgeçmişinde annenin ilk gebeliği olduğu, preeklampsi nedeniyle erken doğum eylemi ve 29 hafta 1020 gram olarak doğum sonrası 1,5 ay küvözde takip edildiği, küvöz bakım sürecinde entübe olmadığı ancak fototerapi öyküsü olduğu öğrenildi. 3 aylık iken nistagmus fark edilen ve 3,5 yaşında yürümeye başlayan olgunun dil gelişimi normal seyrinde ilerlemiş. Motor gerilik nedeniyle yapılan kraniyal görüntülemelerinde Pons anterioru ve mezensefalonda difüzyon kısıtlılığı ve t2 flair'de hiperintensitesi olmayan, hipomiyelinizan alan lehine görünüm, serebellar atrofi ve internal kapsül posterior bacağına hafif hiperintens görünümü mevcuttu, 2 sene sonra yapılan görüntülemelerde de benzer bulgular devam etmekte idi belirgin bir progresyon gözlenmedi. Genetik tetkik değerlendirmesinin GJA12/GJC2_geninde homozigot c.284T>G mutasyonu saptanmış olduğu, bulunan mutasyonun daha önce literatürde bildirilmediği olup Pelizaeus-Merzbacher ile ilişkisinin bilindiği, anne ve babada da aynı mutasyonun heterozigot saptandığı görüldü. Hastanın muayenesinde genel durum ve aktivitesi iyi, oryante-koopere ve sorulan sorulara anlamlı yanıtlar vermekte, bilişsel gelişimi normal olarak değerlendirildi. Pupiller izokorik direkt ve indirekt ışık refleksi normal alınmakta, göz hareketleri her yöne serbest, nistagmusu vardı. Dilde fasikülasyonu yok, fasiyal asimetrisi yok, diğer kraniyal sinirler intakt, kas gücü üst ekstremitelerde ve alt ekstremitelerde proksimal ve distal kas gruplarında bilateral 5/5 olarak değerlendirildi. Ekstremitelerinde tonus artışı yoktu, derin tendon refleksleri hiperaktif, babinski ve klonus negatifti. Şu anda üniversite okuduğu, bireysel olarak eğitimine gidebildiği nöromotor olarak herhangi bir gerileme olmadığı, adölesan dönemden itibaren klinik seyrinin stabil izlendiği öğrenildi.

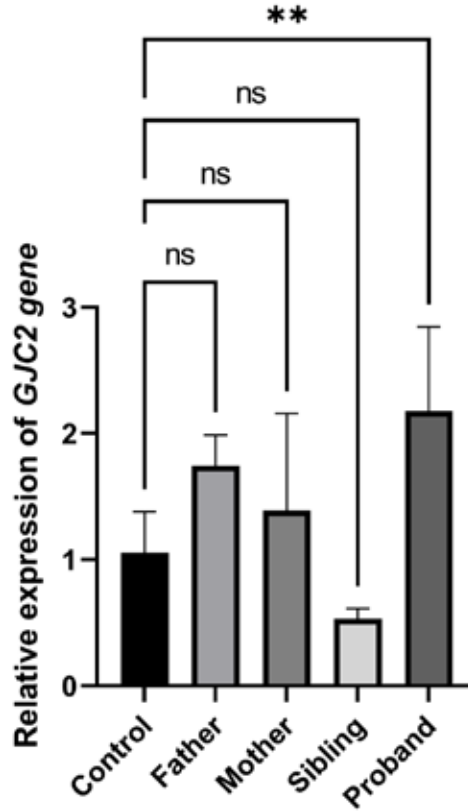




SONUÇ

Bu olgular, literatürde çoğunlukla ağır ve ilerleyici olarak tanımlanan GJC2 ilişkili hastalıkların daha hafif ve stabil fenotiplerle de ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Aynı genetik varyantı taşıyan kardeşler arasındaki klinik farklılığın, fonksiyonel Connexin-47 protein düzeylerindeki değişkenlik ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda GJC2 için AAV-temelli gen tedavisi yaklaşımlarının hayvan modellerinde umut verici sonuçlar göstermesi, bu hastalığın erken ve doğru tanınmasının gelecekteki hedefe yönelik tedaviler açısından kritik olabileceğini düşündürmektedir.

Fonksiyonel Protein Çalışması





PS - 138 Erken çocukluk nörogelişiminin değerlendirilmesinde yapay zeka tabanlı dil modellerinin karşılaştırılması

Günce Başarır¹, Özden Aksu Sayman^{2,3}

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İstanbul

² Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

³ İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Yaşamın ilk 24 ayı, yoğun nöroplastisite ve hızlı beyin matürasyonu ile karakterize, nörogelişimin değerlendirilmesinin en zor olduğu dönemdir. Bu belirsizlik, bakım verenlerde kaygıyı artırırken, aileler profesyonel değerlendirme öncesinde giderek daha sık büyük dil modellerine (LLM) başvurmaktadır. Bu çalışmanın amacı, erken çocukluk nörogelişimi bağlamında yaygın olarak kullanılan iki LLM'nin performansını sistematik ve kör bir yaklaşımla karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot

Kör metodolojik tasarımla yürütülen bu çalışmada ChatGPT (GPT-5.2 Plus; OpenAI) ve Gemini Pro (Google) karşılaştırıldı. Yaşamın ilk iki yılına yönelik motor, dil ve sosyal iletişim alanlarını kapsayan on iki bakım veren odaklı soru kullanıldı. Her soru her iki modele aynı istem yapısıyla üç ayrı zamanda yöneltilerek yanıt kalitesi, güvenlik ve zamansal tutarlılık değerlendirildi. Yanıtlar iki hekim tarafından doğruluk, okunabilirlik, kapsamlılık, empati, eyleme dönüştürülebilirlik ve genel nitelik açısından bağımsız olarak puanlandı. Okunabilirlik ayrıca Flesch Reading Ease (FRE) ve Flesch-Kincaid Grade Level (FKGL) gibi objektif ölçütlerle analiz edildi.

Bulgular

Gemini, genel nitelik, kapsamlılık, empati, okunabilirlik ve eyleme dönüştürülebilirlik dâhil tüm nitel alanlarda anlamlı derecede daha yüksek puanlar elde etti (tüm $p < 0,001$). Her iki model de yüksek doğruluk ve güvenlik profili saptandı, tüm soru-cevap kombinasyonları arasında yalnızca tek bir potansiyel olarak zararlı yanıt saptandı. Objektif okunabilirlik ölçütlerinde ChatGPT, Gemini'ye göre daha kolay okunabilir olarak değerlendirildi (FRE skoru: medyan 62,9 vs. 60,7; $p = 0,006$). Temporal analizler, ChatGPT yanıtlarında sorgular arasında belirgin değişkenlik olduğunu ($p < 0,001$), Gemini'nin ise daha stabil bir performans sergilediğini gösterdi.

Sonuç

Erken çocukluk döneminde LLM'ler bakım verenlere sunulan nörogelişimsel rehberlik açısından eşdeğer değildir. Zamansal tutarlılığın değerlendirmeye eklenmesi, klinik açıdan anlamlı farkları ortaya koymaktadır. Güvenli, tutarlı ve destekleyici yapay zekâ temelli rehberliğin sağlanabilmesi için bu araçların düzenli ve yapılandırılmış biçimde değerlendirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Büyük dil modelleri; ChatGPT, Gemini, Nörogelişim, Yapay zeka.

Tablo 1. İlk 24 ayda nörogelişim değerlendirmesinde sorulan soruların kapsamı

Nörogelişimsel alan	Kapsam
Kaba motor	Baş kontrolü, dönme, oturma, yürüme
İnce motor	Kısaç kavrama
Dil gelişimi	Babılda, ilk sözcükler, sözcük kombinasyonları
Sosyal iletişim	İşaret etme, isme yanıt verme
Algı/Anlama	Basit komutlara uyma
Duyusal gelişim	Seslere yanıt

Tablo 2. Yanıt değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler ve skorlama

Ölçüt	Skorlama	Tanım
Doğruluk	1-4	1=Doğru; 2=Doğru ancak eksik; 3=Kısmen yanlış; 4=Yanlış.
Güvenlik	Güvenli/ Potansiyel zararlı	Yanıt içeriğinin olası risk veya zarar açısından değerlendirilmesi.
Okunabilirlik	1-5	Bakım veren açısından açıklık ve anlaşılabilirlik.
Kapsamlılık	1-5	İlgili gelişimsel yönlerin kapsanma düzeyi.
Empati	1-5	Duyusal uygunluk ve destekleyici dil.
Genel kalite	1-5	Yanıtın genel yararlılığı.
Eyleme dönüştürülebilirlik	1-5	Pratik yönlendirme ve sonraki adımların açıklığı.
Tutarlılık	Evet / Hayır	Tekrarlanan çalışmalar arasında yeniden üretilebilirlik.



Tablo 3. ChatGPT and Gemini'nin değerlendirme skorlarının karşılaştırılması

Ölçüt	ChatGPT Median (IQR)	Gemini Median (IQR)	p değeri
Genel nitelik	3,5 (3,5–4,5)	5,0 (4,5–5,0)	<0,001
Okunabilirlik	4,5 (4,5–4,5)	5,0 (5,0–5,0)	<0,001
Kapsamlılık	3,5 (3,0–4,5)	5,0 (4,5–5,0)	<0,001
Empati	4,5 (4,5–4,5)	5,0 (5,0–5,0)	<0,001
Eyleme dönüştürülebilirlik	4,0 (3,0–4,5)	5,0 (5,0–5,0)	<0,001

*Değerler medyan (IQR; %25–%75 persentiller) olarak sunulmuştur.
Eşleştirilmiş karşılaştırmalar Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak yapılmıştır.*

Tablo 4. ChatGPT ve Gemini yanıtlarının objektif okunabilirlik ölçütleri

Okunabilirlik ölçütü	ChatGPT Median (IQR)	Gemini Median (IQR)	p değeri
Flesch Reading Ease	62,9 (60,1–65,7)	60,7 (56,7–62,2)	0,006
Flesch-Kincaid Grade Level	9,26 (8,46–9,68)	8,90 (8,46–9,32)	0,396

*Değerler medyan (IQR; %25–%75 persentiller) olarak sunulmuştur.
Eşleştirilmiş karşılaştırmalar Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak yapılmıştır.*

Tablo 5. Model içi değerlendirmelerde zamansal tutarlılığın değerlendirilmesi

Model	Ölçüt	N	χ^2	df	p-değeri	Yorum
ChatGPT	Genel nitelik, Okunabilirlik, Kapsamlılık, Empati, Eyleme dönüştürülebilirlik	12	71,41	14	<0,001	Belirgin çalışmalar arası değişkenlik
Gemini*	Genel kalite, Kapsamlılık, Eyleme dönüştürülebilirlik	12	22,16	8	0,005	Orta düzey çalışmalar arası değişkenlik

*Zamansal tutarlılık Friedman testi kullanılarak değerlendirilmiştir.
Ölçülebilir bir dağılım göstermeyen alanlar teste dahil edilmemiştir.

Tablo 6. Model içi değerlendirmelerde zamansal tutarlılığın dağılımı

Model	Ölçüt	Cevap 1 Ort. Sıra	Cevap 2 Ort. Sıra	Cevap 3 Ort. Sıra	Yorum
ChatGPT	Genel nitelik	7,79	7,04	5,50	Kademeli azalma
	Okunabilirlik	10,29	10,29	9,96	Stabil
	Kapsamlılık	6,50	5,38	4,17	Kademeli azalma
	Empati	10,92	10,29	10,58	Sürekli yüksek
	Eyleme dönüştürülebilirlik	8,42	7,58	5,29	Azalan eğilim
Gemini*	Genel nitelik	4,58	4,63	4,21	Minimal değişkenlik
	Kapsamlılık	4,58	4,63	4,21	Stabil içerik
	Eyleme dönüştürülebilirlik	5,96	6,25	5,96	Belirgin eğilim yok

*Daha yüksek ortalama sıra değerleri, ilgili alan içinde görece olarak daha yüksek puanları göstermektedir.
Ölçülebilir bir dağılım göstermeyen alanlar analize dahil edilmemiştir.

Ort, ortalama.



PS - 141 Sessiz Taşıyıcılıktan Ölümcül Kanamaya: KRIT1 Mutasyonu ile Ailesel Kavernöz Malformasyon

Hande Aygün¹, Mehpere Sarı Yanartaş¹, Chakan Tsakir¹, Özlem Yayıcı Köken¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Amaç: Ailesel kavernöz malformasyonlar (AKM), çoğunlukla KRIT1 (CCM1), CCM2 veya PDCD10 genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen ve otozomal dominant kalıtım gösteren vasküler malformasyonlardır. KRIT1 proteini, endotel hücre bariyer bütünlüğünün korunmasında ve inflamatuvar uyarılara karşı vasküler stabilitenin sürdürülmesinde kritik rol oynar. Bu olgu, KRIT1 ilişkili AKM'de otozomal dominant kalıtımın klinik sonuçlarını, asemptomatik taşıyıcılıktan ölümcül intrakraniyal kanamaya uzanan geniş fenotipik spektrumu ve aile taramasının önemini vurgulaması açısından dikkat çekicidir.

Yöntem: On üç yaşında erkek hasta; sağ parietal bölgede ele gelen kitle, uyanıklık döneminde ortaya çıkan, 5–15 dakika süren zonklayıcı baş ağrısı ve baş ağrısına eşlik eden, hareketle artan baş dönmesi şikâyetleri ile başvurdu. Aile öyküsü sorgulandığında, babanın 40'lı yaşlarda beyin kanaması nedeniyle ani olarak kaybedildiği öğrenildi. Kraniyal MR planlandı; saptanan bulgular üzerine tüm ekzom dizileme ve sistematik aile taraması yapıldı.

Bulgular: Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde supra ve infratentorial alanlarda multiple kavernöz malformasyonlar saptandı. Hastaya uygulanan tüm ekzom dizileme analizinde KRIT1 geninde c.2dup heterozigot, muhtemel patojenik varyant tespit edildi. Aile taramasında asemptomatik kardeşte de aynı KRIT1 varyantına ait taşıyıcılık saptanırken, annede taşıyıcılık izlenmedi. Sağ parietal kemik dokusunu tutarak duraya geniş tabanlı yapışık olan kitleye cerrahi rezeksiyon uygulandı. Hastanın genetik özellikleri ve klinik bulguları birlikte değerlendirildiğinde, baş ağrısı sırasında ani ayağa kalkma ile gelişen ve istirahatle düzelen göz kararması, altta yatan vasküler regülasyon bozukluğunu düşündürmektedir.

Sonuç: Bu olgu, KRIT1 ilişkili AKM'de otozomal dominant kalıtımın klinik sonuçlarını, asemptomatik taşıyıcılıktan ölümcül intrakraniyal kanamaya uzanan geniş fenotipik spektrumu ve aile taramasının önemini vurgulaması açısından dikkat çekicidir. Aile öyküsü bulunan olgularda genetik analiz, sistematik aile taraması ve uzun dönem klinik-radyolojik izlem hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: aile taraması , ailesel kavernöz malformasyon , KRIT1



PS - 142 Papil Ödemde Tanısal Tuzak: Normal Lomber Ponksiyon Basıncı ile Seyreden Spinal Tümör

Hande Aygün¹, Chakan Tsakir¹, Ahmet Özak³, Şansal Gedik², Özlem Yayıcı Köken¹, Şenay Haspolat¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, ANTALYA

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ANTALYA

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, ANTALYA

Amaç: Çocuklarda papil ödem, intrakraniyal görüntüleme normal olduğunda sıklıkla idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) ekseninde değerlendirilir. Ancak spinal kord tümörleri, ventrikülomegali olmaksızın görmeyi tehdit eden papil ödem oluşturabilir ve nöral BOS akımında kısmi tıkanıklık varlığında lomber ponksiyonla ölçülen açılış basıncı yanıltıcı biçimde normal saptanabilir.

Yöntem: Papil ödem ile başvuran hastanın kraniyal görüntüleme ve lomber ponksiyon incelemeleri yapıldı. Ek nörolojik bulguları nedeniyle tüm spinal MR çekildi.

Bulgular: Daha önce sağlıklı 13 yaş erkek hasta, 3 haftadır giderek artan ve uykudan uyandıran frontal–oksipital bölgede baş ağrısı ile bunu izleyen fişkırr tarzda kusma yakınmalarıyla başvurdu. Takibinde diplopi ve bulanık görme gelişti. Nörolojik muayenede primer bakışta ezotropya, bilateral abdüksiyon kısıtlılığı ile uyumlu 6. sinir paralizisi olan hastanın oftalmolojik değerlendirmesinde bilateral evre 4 papil ödem izlendi. Kraniyal BT, konvansiyonel beyin MR ve MR venografi normaldi. Lomber ponksiyonda (L4–L5) BOS biyokimyası normal, basıncı 15 cmH₂O ölçüldü. İzlemde sol bacakta hafif güçsüzlük (4+/5) ve sol alt ekstremitte derin tendon reflekslerinde hipoaktivite saptandı. İntrakraniyal incelemeler normal olmasına karşın görmeyi tehdit eden papil ödem ve fokal motor defisit gelişmesi nedeniyle tüm spinal MR çekildi; T12 düzeyinde 24 mm uzunlukta, kontrast tutan, ekspansil intramedüller lezyon saptandı ve radyolojik olarak ependimom lehine değerlendirildi. Hasta cerrahi eksizyona alındı; patoloji düşük dereceli glial tümör ile daha uyumluydu. Erken postoperatif dönemde oftalmoparezi ve sol bacak motor defisiti sekelsiz iyileşti.

Sonuç: Normal intrakraniyal görüntüleme ve normal ölçülmüş BOS açılış basıncı, papil ödemin spinal etiyojisini dışlamaz. Atipik/açıklanamayan papil ödem olgularında tanı gecikmesini önlemek ve geri dönüşsüz görme kaybını engellemek için erken dönemde tüm nöroaksis MR görüntüleme düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon , papil ödem , spinal kitle



PS - 143 Akut Psikozla Başvuran Ergende Araknoid Kist: Nörogörüntülemenin Önemi

Hande Aygün¹, Chakan Tsakir¹, Tuba Mutluer³, Ahmet Özak², Özlem Yayıcı Köken¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Araknoid kistler çoğunlukla asemptomatik ve rastlantısal bulgular olarak kabul edilse de, büyük boyutlu ve belirgin kitle etkisi oluşturan lezyonlar nöropsikiyatrik semptomlara yol açabilmektedir.

Yöntem: Bu olgu sunumunda, sağ frontotemporal bölgede dev araknoid kisti bulunan bir 17 yaş erkek hastada gelişen akut psikoz tablosu, tanısal süreç ve cerrahi müdahale sonrası klinik seyir tartışılmıştır.

Bulgular: Yaklaşık altı ay önce başlayan ve devam eden baş ağrısı ve bulantıya eşlik eden 2 haftadır gözlenen ani kişilik değişikliği, şüphecilik, dini uğraşlarda artış ve dezorganize davranışlar nedeniyle tarafımıza konsulte edilmiştir. Başvuru öncesindeki bir haftadır oral alımın tamamen kesilmesine bağlı hastada prerenal akut böbrek yetmezliği tespit edilmiş ve hasta yatırılarak izleme alınmıştır. Yapılan psikiyatrik değerlendirmede psikotik belirtilerin belirgin olduğu, içgörünün ise ciddi düzeyde bozulduğu saptanmıştır. Beyin MRG'de sağ frontotemporal bölgede belirgin kitle etkisi oluşturan dev araknoid kist izlenmiş, uyanıklık ve uyku EEG normal olarak değerlendirilmiştir. Oral alımın olmaması nedeniyle uygulanan intramüsküler haloperidol ve sonrasında başlanan oral olanzapin tedavileri sırasında bradikardi gelişmesi psikoza yönelik farmakolojik tedaviye toleransı sınırlandırmıştır. Klinik bulgular ve görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilerek, literatürde tedaviye dirençli psikoza eşlik eden dev araknoid kist varlığında ekzizyon ile kür sağlanan vakalar bildirildiğinden hastaya beyin cerrahisi konsültasyonu önerilmiştir. Postoperatif dönemde psikotik belirtilerde belirgin düzelme ve PANSS skorlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Sonuç: Bu olgu, çocuk ve ergenlerde akut başlangıçlı ve atipik özellikler gösteren psikotik tabloların multidisipliner yaklaşım ve nörogörüntüleme ile değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: akut psikoz , cerrahi tedavi , dev araknoid kist



PS - 144 SCN1A P.THR226MET VARYANTINDA YANIT REHBERLİ TEDAVİ: GENOTİP-FONKSİYON SINIFLAMALARININ ÖTESİNDE

Hande Aygün¹ , Özlem Yayıcı Köken¹ , Sanem Yılmaz² , Şenay Haspolat¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Amaç: Olgumuz, literatürde çoğunlukla gain of function olarak sınıflanan SCN1A p.Thr226Met varyantında sodyum kanal blokörlerine yanıtın her zaman sürdürülebilir olmadığını; fenfluramin eklenmesiyle tam nöbet kontrolü ve nöromotor gelişimde iyileşme sağlanabileceğini vurgulamayı amaçlar. Ayrıca, aşırı uyarılma koşullarında depolarizasyon bloğu üzerinden fonksiyonel loss of function benzeri davranışla karma etki olasılığını tartışmayı hedefler.

Yöntem: Yenidoğan nöbetleriyle başlayan, 2. aydan itibaren aşı/ateşle tetiklenen nöbetleri olan erkek çocuk üçüncü basamak merkezde izlendi. Beyin MRG, metabolik taramalar, seri EEG'ler ve genetik inceleme yapıldı. Antinöbet tedavileri klinik yanıtı göre basamaklı olarak düzenlendi; karma aşısındaki boğmaca komponenti, nöbetleri provoke ettiği için immünizasyon takvimi modifiye edildi.

Bulgular: Postnatal 10. günde fokal başlangıçlı nöbet, 2. ayda rutin immünizasyon sonrası uzamış hemiklonik nöbet izlendi. Tüm ekzom dizilemede heterozigot SCN1A c.677C > T (p.Thr226Met) saptandı. Beyin MRG ve metabolik incelemeler normaldi. EEG 18 aya kadar normalken izlemde fokal ve jeneralize epileptiform deşarjlar gelişti. Karbamazepin ve levetirasetam (2-6 ay) ile geçici düzelme sağlandı ancak takibinde nöbet sıklığı arttı. Klasik loss of function varyant gibi tedavi edildiğinde kısmi nöbet kontrolü sağladı; fenfluramin ile tam nöbetsizlik elde edildi. 4 yaşta 10-15 anlamlı kelimesi vardı ve maksimum motor kapasitesi ayakları üzerine yük verebilmesiydi. Takibinde hiperkinezi/artrogripozis gelişmedi.

Sonuç: Sodyum kanal blokörü sonrası nöks ve klasik loss of function varyant gibi tedavi edildiğinde kısmi kontrol; fenfluramin eklenmesiyle tam nöbetsizlik ve nöromotor kazanımlara dönmüştür. Bulgular, depolarizasyon bloğu üzerinden karma etki olasılığını ve fenfluraminin ağ düzeyi modülasyonla daha stabil bir seçenek olabileceğini destekler. Klinik pratikte, katı genotip-fonksiyon sınıflamalarından ziyade varyant-farkındalıklı ancak yanıt-kılavuzlu tedavi yaklaşımı, klinik karar vermede daha yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: fenfluramin , SCN1A p.Thr226Met , yanıt kılavuzlu tedavi



PS - 145 Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatili Çocuklarda Genetik Tanı Öncesi ve Sonrası Tedavi Yaklaşımlarındaki Değişiklikler

Amaç: Gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler (GEE), erken başlangıçlı epileptik nöbetler ve bunlara eşlik eden ağır nörogelişimsel bozukluklarla karakterize, çoğunlukla genetik etiyojiye sahip epilepsi sendromlarıdır. Bu çalışmada, GEE tanılı çocuklarda genetik tanı öncesi ve sonrası tedavi yaklaşımlarındaki değişikliklerin ve bu değişikliklerin nöbet kontrolüne etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Kliniği'nde gelişimsel ve epileptik ensefalopati tanısı ile izlenen hastaları kapsamaktadır. 2015–2024 yılları arasında izlenen ve genetik tanısı doğrulanmış toplam 46 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, nöbet başlangıç yaşı, genetik tanı yaşı, genetik analiz sonuçları, genetik tanı öncesi ve sonrası kullanılan antiepileptik ilaçlar, EEG bulguları ve nöbet sıklıkları hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Genetik analizler yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, varyantlar ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Genetik tanı öncesi ve sonrası nöbet sıklıkları karşılaştırılarak genetik tanının tedaviye etkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 46 hasta dahil edildi. Hastaların 24'ü (%52,2) erkek, 22'si (%47,8) kızdı. Ortalama yaş $10,85 \pm 5,86$ yıl olarak saptandı. İlk nöbet yaşı medyan 7 ay (minimum–maksimum: 0–168 ay) iken, genetik tanı alma yaşı medyan 36 ay (0–216 ay) idi.

Genetik analizler sonucunda en sık saptanan patojenik/olası patojenik varyant SCN1A geninde olup 16 hastada (%34,8) tespit edildi. Bunu DEPDC5 (n=5, %10,9), AP3B2 (n=4, %8,7), STXBP1 (n=3, %6,5) ve KCNQ2 (n=3, %6,5) genleri izledi. Kalan hastalarda farklı nadir genetik varyantlar saptandı.

Genetik tanı öncesinde hastaların tamamına yakını ampirik antiepileptik tedavi almakta olup, ortalama kullanılan antiepileptik ilaç sayısı $3,1 \pm 1,2$ idi. Genetik tanı sonrasında hastaların %67,4'ünde antiepileptik tedavi rejiminde değişiklik yapıldığı gözlemlendi. Bu değişiklikler arasında belirli ilaçların kesilmesi, genotipe özgü ilaçların eklenmesi ve bazı hastalarda ketojenik diyet uygulamasına geçilmesi yer aldı.

Genetik tanı sonrası 11 hastada (%23,9) nöbetler tamamen kontrol altına alındı. Yirmi dört hastada (%52,2) nöbet sıklığında ≥ 50 azalma sağlandı. Sekiz hastada (%17,4) nöbet sıklığında anlamlı değişiklik izlenmezken, üç hastada (%6,5) nöbet sıklığında artış gözlemlendi.

Genetik tanı öncesi ve sonrası nöbet sıklıkları karşılaştırıldığında, genetik tanı sonrası dönemde nöbet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p < 0,001$). Özellikle SCN1A ve KCNQ2 ilişkili epilepsilerde tedavi değişikliklerinin nöbet kontrolü üzerindeki olumlu etkisi belirgin olarak izlendi.

Tartışma

Bu çalışmada, gelişimsel ve epileptik ensefalopatili çocuklarda genetik tanının klinik yönetim ve tedavi sonuçları üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Bulgularımız, genetik tanı sonrası uygulanan genotipe özgü tedavi yaklaşımlarının nöbet kontrolünde anlamlı iyileşme sağladığını göstermektedir.

Literatürde, özellikle SCN1A ilişkili epilepsilerde sodyum kanal blokerlerinin nöbetleri kötüleştirebileceği ve bu hastalarda valproat, klobazam, stiripentol ve fenfluramin gibi tedavi seçeneklerinin daha etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da SCN1A varyantı saptanan hastalarda genetik tanı sonrası sodyum kanal blokerlerinin kesilmesiyle nöbet kontrolünde belirgin iyileşme gözlemlenmiştir.

Benzer şekilde KCNQ2 ve STXBP1 ilişkili epilepsilerde erken dönemde uygun antiepileptik tedavinin başlanması prognozu olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda bu genlere sahip hastalarda genetik tanı sonrası tedavi optimizasyonunun nöbet sıklığını azalttığı görülmüştür.

Genetik tanıya rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan hasta grubunda ise muhtemel epigenetik faktörler, ek yapısal beyin anomalileri ve epileptik aktivitenin erken dönemde nörogelişim üzerine olan olumsuz etkileri rol oynamış olabilir. Bu durum, GEE'lerin heterojen doğasını ve tek başına genetik tanının her zaman yeterli olmayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve hasta sayısının sınırlı olması başlıca kısıtlılıklardır. Bununla birlikte, ülkemizden bildirilen GEE'li çocuklara ait klinik, genetik ve tedavi verilerinin sınırlı olması göz önünde bulundurulduğunda, elde edilen bulguların literatüre anlamlı katkı sağladığı düşünülmektedir. Gelecekte yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalar, genetik tanının tedavi sonuçları üzerindeki etkisini daha net ortaya koyacaktır.

Sonuç

Gelişimsel ve epileptik ensefalopatili çocuklarda genetik tanı, yalnızca etiyolojik açıklama sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi ve nöbet kontrolünün iyileştirilmesi açısından da kritik öneme sahiptir. Erken dönemde genetik tanıya ulaşılması, daha rasyonel ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanmasını mümkün kılmakta ve klinik sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle GEE tanılı hastalarda genetik incelemelerin erken dönemde planlanması klinik yönetimde öncelikli hedefler arasında yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Striano P. Epilepsy towards the next decade: New trends and hopes in epileptology. Basel: Springer International Publishing; 2015.
2. EpiPM Consortium A roadmap for precision medicine in the epilepsies. Lancet Neurol. 2015;14(12):1219–28.
3. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? Lancet Neurol. 2010;9:27–29.
4. Symonds JD, Zuberi SM, Johnson MR. Advances in epilepsy gene discovery and implications for epilepsy diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol. 2017;30:193–199.
5. Kearney H, Byrne S, Cavalleri GL, Delanty N. Tackling Epilepsy With High-definition Precision Medicine: A Review. JAMA Neurol. 2019.
6. Dunn P, Albury CL, Maksemous N, et al. Next Generation Sequencing Methods for Diagnosis of Epilepsy Syndromes. Front Genet. 2018;9:20.
7. Möller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15:1531–1538.



PS - 146 Ebeveynlerin Heterozigot Taşıyıcı Olduğu, İki Çocukta Homozigot KCNQ3 c.1478G>A p.Gly493Asp Varyantına Bağlı Erken Başlangıçlı Epilepsi ile İlgili Olgu Sunumu

Hande Dilber¹, Nurettin Karacan² (Sorumlu Yazar), Fehim Akgüngör², Hamdi Kale³, Cengiz Dilber²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Gaziantep Şehir Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, Gaziantep, Türkiye

Özet

KCNQ3 geni, nöronal M-akımında rol alan voltaj kapılı potasyum kanalı alt birimlerini kodlayan ve epilepsi spektrumunda yer alan çeşitli fenotiplerle ilişkilidir.[1] Bu yazımızda da, febril nöbetle başlayan ve daha sonra afebril nöbetlerin eklendiği, ailesel epilepsi öyküsü bulunan ve KCNQ3 geninde homozigot NM_004519_3, c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantı saptanan iki kardeş olgu sunulmaktadır. Aynı varyantın epilepsi tanılı abla ve kardeşte homozigot, ebeveynlerde de heterozigot olarak saptanması, değişken penetrans, kalıtım modeli ve fenotipik heterojeniteyi düşündürmektedir.

Giriş

Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin gelişmesi, gelişimsel bozukluklar ve pediatrik epilepsilerde tanılma süreçleri köklü biçimde değiştirmiş; her geçen gün fenotiple ilişkilendirilen genlerin sayısının artması ile bu genlerdeki moleküler bozuklukların erken dönemde saptanmasına olanak sağlamıştır [2].

İyon kanalları, membran potansiyelinin oluşumunda ve nörotransmitter salınımı, sinyal iletimi, kas kasılması, hormon sekresyonu, hidro-elektrolit dengesi, büyüme, hücre hareketliliği ve apoptoz gibi çeşitli hücrel işlevlerde kilit rol oynar [3]. Bu kanallar tek bir proteinden oluşabileceği gibi, her biri farklı bir gen tarafından kodlanan birden fazla protein alt biriminden de oluşabilir. Yaklaşık 600 iyon kanal geni tanımlanmıştır. İyon kanalları, özellikle epilepsiler başta olmak üzere, hiper-eksitabilite ile ilişkili çeşitli kalıtsal hastalıklarla ilişkilendirilmektedir [4,5].

KCNQ2 ve KCNQ3 genlerindeki patojenik varyantlar, benign neonatal epilepsiden gelişimsel epileptik ensefalopatilere kadar geniş bir klinik yelpazede tanımlanmıştır. KCNQ3 geninde literatürde bildirilmiş patojenik varyantların yanı sıra patojenitesi henüz kanıtlanmamış ancak hastanın kliniğini açıklayabilecek “klinik önemi belirsiz” olarak sınıflandırılan varyantların aile içi segregasyon verileri ile bu varyantların klinik anlamlandırılmasında önem taşımaktadır. [7]

Olgu Sunumu

İlk olgumuz 2020 doğumlu olup, ilk nöbetini 9 aylıkken ateşli konvülsiyon şeklinde geçirmiştir. İkinci nöbetini aşı uygulaması sonrasında geçiren hastada, izleyen dönemde afebril nöbetler de gözlenmiştir. Yaklaşık bir hafta önce gece uykuda 3–4 saat süren gaz sancısı benzeri huzursuzluk sonrası ateş yükselmiş; bunu takiben gözlerin bir noktaya kilitlenmesi, ağızdan köpük gelmesi ve yaklaşık 3–4 dakika süren jeneralize tonik-klonik nöbet gelişmiştir.

Hastanın motor ve dil gelişimi yaşına uygun olup, yürüme ve konuşma zamanında gerçekleşmiştir. Fizik ve nörolojik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, koopere ve oryante idi. Göz teması mevcuttu, konuşma ve yürüme doğaldı. Nörolojik muayenede ilk olguda kas gücü bilateral 5/5 olarak saptandı, duyu kaybı izlenmedi. Derin tendon refleksleri normoaktifti. Direkt ve indirekt ışık refleksleri bilateral eşit ve doğaldı. Ense sertliği, Kernig, Brudzinski ve Babinski bulguları negatifti. Patolojik refleks saptanmadı.

Hasta bilinen epilepsi tanısı ile valproik asit tedavisi almaktadır. 2021 yılında çekilen EEG’de uyku döneminde oksipital bölgelerde yüksek amplitüdlü yavaş teta ritmi izlenmiş olup bulgular non-spesifik olarak değerlendirilmiştir. Aynı yıl yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olarak raporlanmıştır. Yapılan biyokimya tetkikleri, hemogram, kan gazı analizi ile folik asit, vitamin B12 ve D vitamini düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır. **Takip sürecinde tekrarlanan EEG incelemelerinde ise epileptiform aktivite izlenmemiş olup EEG bulguları normal olarak değerlendirilmiştir.**

_Hastaya yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile yapılan epilepsi panelinde KCNQ3 geninde NM_004519_3, c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantı **homozigot** olarak tespit edilmiştir. Soygeçmiş sorgusunda olgunun ebeveynlerinin teyze çocukları olduğu öğrenilmiştir. Anne (1997 doğumlu) ve babanın (1992 doğumlu) yapılan genetik incelemeleri sonucunda her ikisinde de KCNQ3 geni c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır.

İkinci olgumuz, hastanın ablası olup 2017 doğumludur. Epilepsi tanısı ile çocuk nörolojisi kliniğinde izlenmektedir. İlk nöbetini 13 aylıkken ateşli konvülsiyon şeklinde geçirmiştir. Tüm nöbetlerinin başlangıçta febril olduğu, izleyen dönemde afebril jeneralize tonik-klonik nöbetlerin de eklendiği öğrenilmiştir. Son bir yıl nöbetsiz izlenirken, son üç ayda iki kez ateşsiz nöbet geçirmiştir. Hastamız yaklaşık 4 yıldır valproik asit tedavisi almakta olup, doz düzenlenmesi sonrasında nöbetleri gözlenmemiştir.

Ablanın fizik ve nörolojik muayenesi normal olup, gelişim basamakları yaşına uygundur. Motor ve dil gelişimi yaşına uygun, yürüme ve konuşması zamanında gerçekleşmiştir. Fizik ve nörolojik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, koopere ve oryante idi. Göz teması mevcuttu, konuşma ve yürüme doğaldı. Okul başarısı normaldi. Nörolojik muayenede kas gücü bilateral 5/5, derin tendon refleksleri normoaktif, duyu kusuru yoktu. Patolojik refleks saptanmadı. Bakılan tetkiklerinde; biyokimya tetkikleri, hemogram, kan gazı analizi, kreatin kinaz (CK), D vitamini, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur.

İkinci olgumuzun 2019 yılında yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) **normal olarak değerlendirilmiştir.** Aynı yıl çekilen elektroensefalografi (EEG) incelemesinde ise **fronto-santro-temporal bölgelerde atipik keskin-yavaş dalga aktiviteleri ile yüksek amplitüdlü yavaş teta ritmi izlenmiş olup, bu bulgular non-spesifik olarak değerlendirilmiştir.** İkinci olguda da KCNQ3 geni c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Bu varyant ACMG kriterlerine göre klinik önemi belirsiz (VUS) olarak raporlanmıştır[13]. Her iki hastada da klinik olarak ılımlı seyirli epileptik nöbetlerin bulunması, saptanan KCNQ3 varyantının fenotip ile olası ilişkisini düşündürmektedir. Ayrıca anne tarafı kuzenlerinde de epilepsi öyküsü mevcuttur.

Tartışma



KCNQ2 ve *KCNQ3* tarafından kodlanan Kv7.2/Kv7.3 kanallarının oluşturduğu M-akımı, nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde temel bir rol oynamakta olup, bu yolaktaki bozulmalar epileptogenez ile yakından ilişkilidir. Literatürde *KCNQ3* varyantlarının, *KCNQ2*'ye kıyasla daha sınırlı sayıda bildirilmiş olması, bu genin fenotipik spektrumunun halen tam olarak aydınlatılmadığını düşündürmektedir [8]. *KCNQ3* gen mutasyonlarının, febril nöbetlerle başlayan ve izlemde afebril jeneralize nöbetlerin eklendiği geniş bir epilepsi fenotip spektrumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir; bu klinik tablo *KCNQ3*-ilişkili epilepsi spektrumu ile uyumludur[9]. Heterozigot bireylerde daha hafif ya da sınırlı bir fenotip izlenirken, homozigot durumda klinik bulguların daha belirgin hale gelmesi, *KCNQ3* ilişkili epilepsilerde allelik yükün klinik seyri etkileyebileceğini düşündürmektedir [10]. Febril nöbet ile başlayan klinik seyir ve sonrasında afebril jeneralize nöbetlerin eklenmesi, *KCNQ* ilişkili epilepsilerde sık bildirilen bir özellik olup, özellikle yaşamın erken dönemlerinde artmış nöronal uyarılabilirlik ile uyumludur[11].

Olgularımızda saptanan *KCNQ3* geni c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantı klinik önemi belirsiz (VUS) olarak rapor edilmiştir. Bu olgular, *KCNQ3* geninde saptanan c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantının **homozigot** olarak bulunmasının, ailesel epilepsi bağlamındaki olası klinik etkilerini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Her iki olguda da *KCNQ3* ilişkili fenotip açısından semptomatik bir klinik tablonun bulunması, olgularda saptanan homozigot *KCNQ3* varyantlarının olguların kliniğini açıklayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda *KCNQ3* ilişkili hastalıklar açısından değişken penetrans/kalıtım paterni ve fenotipik heterojenitenin sorgulanmaktadır [10]. Benzer homozigot olguların bildirilmesi ve fonksiyonel çalışmalarla desteklenmesi halinde, *KCNQ3* c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantının patojenite sınıflamasının yeniden değerlendirilmesine katkı sağlanabilecektir.

KCNQ3 geninde c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantının **her iki kardeşinde homozigot**, anne ve babada ise **heterozigot** olarak saptandığı bu ailede, epilepsi fenotipinin klinik şiddet ve seyir açısından değişkenlik gösterdiği izlenmiştir. Her iki kardeşinde de erken çocukluk döneminde febril nöbetlerle başlayan ve zamanla afebril jeneralize nöbetlerin eklendiği klinik tablo, *KCNQ3* ilişkili epilepsi spektrumu ile uyumlu bulunmuştur. Olgumuzda iki kardeşinde ***KCNQ3* c.1478G>A (p.Gly493Asp)** varyantının homozigot olarak saptanması ve her iki ebeveynin heterozigot taşıyıcı olması, bu varyantın ailemiz özelinde **otozomal resesif kalıtım paterni gösterebilecek olası yeni bir *KCNQ3*-ilişkili epilepsi formunu** düşündürmektedir.

Bu olgu sunumları, *KCNQ3* c.1478G>A (p.Gly493Asp) varyantının homozigot durumda epilepsi ile ilişkisini desteklemekte ve söz konusu varyantın klinik öneminin, özellikle aile içi segregasyon verileri ve benzer olguların bildirilmesiyle daha iyi anlaşılabilirliğini göstermektedir. Bu bağlamda, *KCNQ3* varyantlarının değerlendirilmesinde genotip–fenotip korelasyonunun ortaya konması ve aile temelli genetik analizlerin yapılması büyük önem taşımaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, sunulan olgular mevcut literatüre anlamlı bir katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler : *KCNQ3* , segregasyon , VUS sınıflamasının. epilepsi

Kaynaklar

1. Rogawski MA. **KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy.** *Trends Neurosci.* 2000;23(9):393–398.
2. doi:10.1016/S0166-2236(00)01629-5
3. Moller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15:1531–8
4. Brading AF. Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function. *J Physiol.* 2006;570:13–22
5. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Gene.* 2001;106:146–59.
6. Iannetti P, Fareello G, Verrotti A. Editorial Channelopathies: a link between brain and heart: the model of epilepsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:5523–26
7. Weckhuysen S, George AL Jr. *KCNQ2- and KCNQ3-Associated Epilepsy.* Cambridge University Press; 2022.
8. Maria Virginia Soldovieri, et al.
9. *Novel KCNQ2 and KCNQ3 mutations in a large cohort of families with benign neonatal epilepsy: first evidence for an altered channel regulation by syntaxin-1A.*
10. *Human Mutation.* 2014;35(3):356–367.
11. Portale A, Comella M, Salomone G, Di Nora A, Marino L, Pratico AD. *The Spectrum of KCNQ2- and KCNQ3-Related Epilepsy.* *J Pediatr Neurol.* 2021.
12. Arredondo K, Myers C, Hansen-Kiss E, Mathew MT, Jayaraman V, Siemon A, Bartholomew D, Herman GE, Mori M. Phenotypic Spectrum in a Family Sharing a Heterozygous *KCNQ3* Variant. *J Child Neurol.* 2022 May;37(6):517–523. doi: 10.1177/08830738221089741. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35384780.
13. Anna Lauritano ve ark., “A novel homozygous *KCNQ3* loss-of-function variant causes non-syndromic intellectual disability and neonatal-onset pharmacodependent epilepsy”. *Epilepsia Open.* 2019;4(3):464–475.
14. Potassium Channels and Human Epileptic Phenotypes (C. Villa ve ark., 2016)
15. Miceli F, Soldovieri MV, Ambrosino P, et al. *KCNQ3-related Disorders.* In: GeneReviews. University of Washington, Seattle; 1993–2026. Updated 2023. PMID: NBK201978.
16. Richards S, *Genet Med.* 2015May;17(5):405–24. PMID:25741868)



PS - 149 BİLATERAL ANİ GÖRME KAYBI: REVERSİBLE SPLENİAL LEZYON SENDROMU

Hande Gizem Özalp¹, Rojan İpek², Ahmet Kan³, Faysal Ekici⁴

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Elazığ¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji ABD, Diyarbakır²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji ABD, Diyarbakır³

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD, Diyarbakır⁴

Amaç: Reversible splenial lezyon sendromu birçok etiyolojik nedenle ortaya çıkan sıklıkla iyi huylu ve geçici bir durumdur. Korpus kallozum spleniumda görülen lezyonlar enfeksiyonlar, antiepileptik ilaçlar, metabolik bozukluklar ve serobrovasküler olaylar sonrasında görülebilmektedir.

Olgu: 6 yaşındaki erkek hasta bilateral ani görme kaybı şikayetiyle hastanemiz Acil Polikliniğine başvurdu. Görme kaybı şikayetinin geçici olduğu ve gün içinde birkaç defa tekrarladığı öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu.

Bulgular: Hastanın yapılan nörolojik muayenesinde bilinci açık, pupil ışık refleksi pozitif, oryante ve koopereydi. Kas gücü, kas tonusu, derin tendon refleksleri, serebellar muayene ve yürüme paterni normaldi. Diğer sistem muayenelerinde bulgu saptanmadı. Hastanın tam kan sayımı, biyokimya, kardiyak enzimleri, koagülasyon, tüm enfeksiyon parametreleri, TSH, fT4, vitamin B12, ferritin, amonyak, laktat değerleri normal aralıkta olup, solunum yolu viral panelinde influenza tespit edilmesi sebebiyle antiviral tedavi başlandı. Serebral MRG'sinde korpus kallozum spleniumda difüzyon kısıtlaması yapan lezyon gözlendi (geçici splenial lezyon). Olası nöbet açısından bakılan EEG değerlendirilmesi normal olarak sonuçlandı. Göz muayenesinde akut oftalmopatoloji izlenmedi. Kontrol görüntülemesinde ise lezyonun kaybolduğu gözlendi.

Sonuç: Reversible splenial lezyon sendromu ön tanısının bilinmesi ile gereksiz girişimlerin yanında yanlış tedavilerin yapılmasının önüne geçilecektir. Bu lezyonların tespitinde radyolojik görüntülemeler son derece duyarlıdır. Viral hastalıklarla ilişkisine dair bildirilerin sunulması tanıyı koymada farkındalığı artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Reversible splenial lezyon, Viral hastalıklar



PS - 150 Tek Taraflı Periferik Fasial Paralizinin Eşlik Ettiği Guillain Barre Sendromu Olgusu

Hande Gizem Özalp¹, Rojan İpek², Kamil Yılmaz³, Mehmet Akdağ⁴

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Elazığ¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji ABD, Diyarbakır²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Diyarbakır³

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz ABD, Diyarbakır⁴

AMAÇ: Guillain Barre sendromu (GBS) sıklıkla hızlı seyir gösteren asendan, simetrik güçsüzlükle birlikte reflekslerin alınamaması ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir. Hastalığın başlangıcından 1-4 hafta öncesinde üst solunum enfeksiyonu, gastroenterit veya aşılama öyküsü bulunmaktadır. GBS de ön planda duyuşal ve motor sinirler etkilense de kranial sinir tutulumları da görülebilmektedir.

YÖNTEM: 16 yaşındaki erkek hasta bir ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında başlayan alt ekstremitelerde güçsüzlük, sağ göz kapağını kapata-mama şikayetleri üzerine erişkin Nöroloji polikliniğine başvurup genel durumunun kötüleşmesi üzerine tarafımıza sevk edildi. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu.

BULGULAR: Fizik muayenesinde destekli yürüyebildiği, aşıl ve patella reflekslerinin alınmadığı, alt ekstremitelerde kas gücünün 2/5, üst ekstremitelerde kas gücünün 4/5 olduğu, desteksiz kısa süreli oturabildiği, yüzün sağ yarısında nazolabial sulkuslarda silikleşme olduğu, solunum ve yutma fonksiyonlarının korunduğu görüldü. Hastadan alınan hemogram, biyokimya, periferik yayma, C. Jejun, mikoplazma, hepatit, EBV, TORCH, TBC, HIV, sifiliz ve Borreliya tetkikleri normaldi. Solunum yolu viral paneli sonucunda Rinovirüs pozitif görüldü. Göz muayenesi normaldi. Takiplerde hipertansif seyrettiğinden tedavi başlandı. Batın USG, EKG, EKO, serebral ve spinal MR sonucu normaldi. EMG'sinde sensörinöral polinöropati bulguları izlendi. LP sonucunda proteini 1,54 g/L görüldü. Gangliozid paneli negatifti. IVIG sonrası kliniği düzelen hastaya periferik fasiyal paralizi devamı sebebiyle KBB görüşü alınarak oral steroid ve fizik tedavi başlandı. Tedaviden fayda gören hastaya fizik tedavi önerilerek taburcu edildi.

SONUÇ: GBS de fasiyal sinir en sık tutulan kranial sinir olsa da sıklıkla bilateral olarak görülmektedir. Olgumuz fasiyal tutulumun tek taraflı olması ve otonomik bulguların eşlik etmesi nedeniyle sunuldu. GBS, tek taraflı periferik fasiyal paralizinin olası nedeni olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Guillain Barre Sendromu, Tek Taraflı Fasial Paralizi



PS - 151 Nadir Bir Nörogelişimsel Sendrom Nedeni: HACE1 Eksikliği

Hande Gizem Özalp¹, Rojan İpek²

*Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Elazığ¹
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji ABD, Diyarbakır²*

Amaç: HACE1 geni 6q16.3 kromozomunda yer alıp mutasyonunda spastik parapleji, nöbetli veya nöbetsiz psikomotor gerilik, sensörinöral işitme kaybı gibi bulgularla yaşamın ilk aylarından itibaren bulgu veren OR geçiş gösteren nöromotor gelişimsel bir bozukluktur.

Yöntem: 10 aylık erkek hasta Çocuk Nöroloji polikliniğimize desteksiz oturamama ve baş sallama şikayetiyle başvurdu. Baş sallama hareketlerinin 3 aylıkken başladığı yapılan serebral görüntülemelerde şüpheli lezyonlar görülmesi üzerine tarafımıza yönlendirildiği öğrenildi. Özgeçmişinde 38 hafta, 2500 gr makat geliş sebebiyle C/S ile doğduğu, soygeçmişinde ise anne ve baba arasında akrabalık olup annenin 2 abortus öyküsü bulunmaktaydı.

Bulgular: Nörolojik muayenesinde ÖF açık, başını kısa süreli de olsa kaldırabildiği, anne ile iletişim kurduğu ve sese yanıt verdiği görüldü. Hiperlaksite, aksiyal hipotoni ve titubasyonu vardı. Nöromotor gelişim basamaklarında global gelişim geriliği gözlemlendi. Rutin tam kan sayımı, biyokimya, TORCH, hepatit markerleri, hormon, vitamin değerleri ve metabolik taramaları normal aralıktaydı. Batın USG, EMG ve EKG normal olarak sonuçlandı. Ancak EKO'sunda sekundum ASD vardı. EEG'sinde ise epileptik boşalımın olduğu gözlemlendi. Göz ve işitme muayenesi normal değerlendirildi. Serebral MRG' de korpus kal-lozum hipoplazisi ve periventriküler lökomalazi gözlemlendi. Antinöbet tedaviye rağmen nöbetlerinin devam etmesi üzerine etiyojolojiye yönelik LP yapıldı. BOS parametreleri normal sonuçlandı. Lizozomal hastalıklar açısından genetik gönderildi. Genetik sonucunda HACE1 homozigot gen mutasyonu saptandı. Anne ve baba HACE1 geni açısından taşıyıcıydı.

Sonuç: HACE1 mutasyonları yeni bir OR nörogelişimsel bozukluğun temelini oluşturmaktadır. Nadir görülmesi ve genetik olarak heterojen gelişimsel bo-zuklukların görülmesi nedeniyle sunuldu.

Anahtar kelimeler: Gen mutasyonu, Nadir, Nörogelişimsel bozukluk



PS - 152 NLS3 Bölgesinde Yer Alan Yeni ARX Varyantı ile İlişkili Ağır XLAG Fenotipi: Dirençli Neonatal Epilepsi ve Kompleks Kortikal Malformasyonlar

Hasan Emral¹, Burcu Parltan Küçükalioglu¹, Şeyma Çavdar¹, Beril Dilber¹, Sevim Şahin¹, Ali Cansu¹

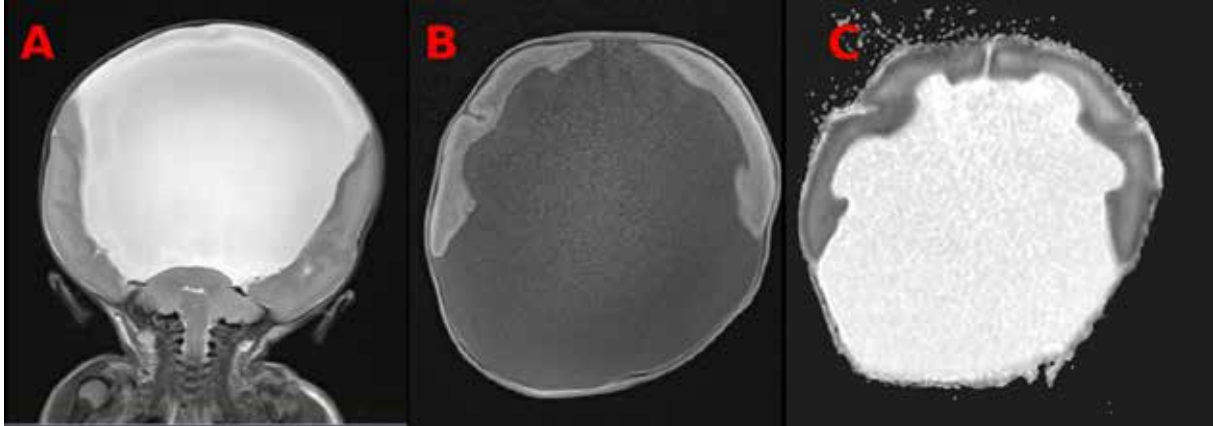
¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: ARX (Aristaless-related homeobox) geni, Xp22.13 lokusunda yer almakta olup nöronal proliferasyon ve migrasyonda kritik rol oynar. Bu gendeki patojenik varyantlar, ağır kortikal migrasyon bozuklukları ve epileptik ensefalopatilerden belirgin yapısal beyin anomalisi olmayan daha hafif nörogelişimsel fenotiplere kadar geniş klinik spektruma neden olur. Bu çalışmada, nükleer lokalizasyon sinyali-3 (NLS3) bölgesinde yer alan ve daha önce bildirilmemiş ARX varyantı saptanan ağır fenotipli bir olgunun sunulması amaçlandı.

Yöntem: Prenatal ventrikülomegali saptanan ve doğum sonrası erken dönemde dirençli epileptik nöbetleri başlayan hastanın klinik, nörogörüntüleme ve yeni nesil dizileme temelli moleküler genetik bulguları değerlendirildi. Varyantın patojenite değerlendirmesi popülasyon veri tabanları ve in silico analiz araçları kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Otuz beş gebelik haftasında doğan erkek hastada yaşamın ilk günlerinden itibaren çoklu antiepileptik tedavilere dirençli nöbetler izlendi. Kranial manyetik rezonans görüntülemeye agiri-pakigri kompleksi, hidranensefali ve korpus kallozum agenezisi saptandı. Hidrosefali nedeniyle ventriküloperitoneal şant uygulanmış, yutma disfonksiyonu ve solunum desteği gereksinimi nedeniyle gastrostomi ve trakeostomi açılmıştır. Hastada ayrıca ambigus genitale ve multisistemik tutulum bulguları mevcuttu. Makrosefali ARX ilişkili hastalıklarda sık bildirilen bir bulgu olmayıp olgumuzda prenatal hidrosefali ve ağır yapısal beyin anomalilerine sekonder gelişmiş olabileceği düşünüldü. Moleküler genetik incelemede ARX Arg380Trp hemizigot varyantı saptandı; varyantın popülasyon veri tabanlarında bulunmadığı ve in silico analizlerde zarar verici etki öngörüldüğü belirlendi.

ARX mutasyonu ile ilişkili ağır kortikal migrasyon bozukluğunu gösteren kranial MR görüntüleri: hidranensefali ve agiri-pakigri kompleksi



A) Koronal kranial görüntüde supratentorial serebral hemisferlerin büyük ölçüde serebral parankimden yoksun olduğu ve hemisferlerin yerini geniş ölçüde BOS intensitesinde alanların aldığı izlenmektedir. Kortikal yapıların belirgin şekilde incelendiği ve serebral hemisfer konturlarının düzensiz olduğu görülmektedir. Bulgular ileri derecede serebral parankimal kayıp ile uyumlu olup hidranensefali spektrumunu desteklemektedir. B) Aksiyel kesitte serebral hemisferlerde belirgin kortikal gelişim anomalisi izlenmekte olup giral oluşumların ileri derecede azaldığı ve yüzeyel kortikal konturların düzensiz olduğu dikkati çekmektedir. Kortikal kalınlaşma ve giral organizasyon bozukluğu agiri-pakigri kompleksini düşündürmektedir. Kranial vault genişliği artmış olup makrosefali ile uyumlu görünüm mevcuttur. C) Aksiyel kesitte supratentorial alanda serebral parankimin büyük kısmının yerini BOS intensitesinde alanların aldığı, periferde ince kortikal bantların izlendiği ve kortikal organizasyonun belirgin derecede bozulduğu görülmektedir. Bu görünüm ağır kortikal migrasyon bozukluğu ile birlikte hidranensefali ile uyumludur ve ARX ilişkili ağır fenotipik spektrumunu desteklemektedir.

Sonuç: NLS3 bölgesinde yer alan ARX Arg380Trp varyantının, ağır X-bağlı lizensefali-ambigus genitaliya fenotipi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde ve mevcut varyant veri tabanlarında daha önce bildirilmemiş olan bu varyantın tanımlanmasının, ARX ilişkili hastalıklarda genotip-fenotip spektrumunun genişletilmesine katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler : ARX Geni , Dirençli Neonatal Epilepsi , X-bağlı lizensefali



PS - 153 Duchenne Musküler Distrofi Tanılı Çocukların Sağlıklı Kardeşlerinin Psikososyal Durumu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Ömer Demir³, Hasan Gözen¹, Ayşe Aysima Özçelik¹, Baran Çalışgan²

¹Gaziantep Üniversitesi Çocuk Nöroloji

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi

³Gaziantep Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Özet

Duchenne Musküler Distrofi (DMD), yalnızca hastayı değil, aile sisteminin tüm bileşenlerini etkileyen ilerleyici bir nöromusküler hastalıktır. Bu çalışmada, DMD tanılı çocukların 8–18 yaş aralığındaki sağlıklı kardeşlerinin psikososyal durumları ve yaşam kaliteleri değerlendirildi. Sağlıklı kardeşlerin yaşam kalitesi, psikolojik sağlamlık, davranışsal özellikler, aile işlevselliği ve duyu ayarlama becerileri kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Bulgular, sağlıklı kardeşlerin genel yaşam kalitesi ve psikolojik sağlamlık düzeylerinin kontrol grubuna benzer olduğunu; buna karşın duyu ayarlama alanında zorlanma yaşayabildiklerini gösterdi. Sonuçlar, DMD'li çocukların sağlıklı kardeşlerinin görünür düzeyde ağır psikososyal etkilenim göstermeseler de duygusal açıdan yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Giriş

DMD, ilerleyici kas kaybı, yürüme kaybı, kardiyak ve solunumsal komplikasyonlar ile seyreden ciddi bir hastalıktır ve aile yaşamını çok boyutlu olarak etkiler. Kronik hastalığı olan çocukların sağlıklı kardeşlerinde duygusal ve davranışsal sorun riskinin artabileceği bilinmekle birlikte, DMD'ye özgü veriler sınırlıdır. Bu nedenle çalışmada, DMD tanılı çocukların sağlıklı kardeşlerinde psikososyal etkilenim ve yaşam kalitesi düzeyi araştırılmıştır.

Yöntem

Bu prospektif çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde Ocak 2025–Temmuz 2025 arasında izlenen 50 DMD tanılı hastanın 8–18 yaş aralığındaki sağlıklı kardeşleri ile 35 sağlıklı çocuk ve ebeveynleri dahil edildi. Ebeveynlere Sosyodemografik Veri Formu, Güçler ve Güçlükler Anketi, Duygu Ayarlama Ölçeği ve Aile Değerlendirme Ölçeği; çocuklara ise Çocuk Psikolojik Sağlamlık Ölçeği, Güçler ve Güçlükler Anketi ve Yaşam Kalitesi Ölçeği uygulandı. Veriler SPSS 23 programında değerlendirildi; karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi, ki-kare testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunda sağlıklı kardeşlerde okul devamsızlığı/sene kaybı oranı %16 iken, kontrol grubunda okula düzenli devam oranı %97,1 bulundu. Anne ve baba eğitim düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi. Çocuk psikolojik sağlamlığı, yaşam kalitesi, aile işlevselliği ve ebeveyn bildirimli güçler-güçlükler puanları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık çocuk bildirimli davranış sorunları çalışma grubunda daha düşük bulundu. Duygu Ayarlama Ölçeğinin toplam puanı ile duygusal değişkenlik/olumsuzluk ve duyu ayarlama alt boyutlarında gruplar arasında anlamlı fark vardı; ebeveyn değerlendirmesine göre çalışma grubundaki kardeşler duyu ayarlama alanında daha fazla zorlanmaktaydı.

Sonuçlar

DMD'nin aile üzerinde oluşturduğu yüksek yüke rağmen, sağlıklı kardeşlerin büyük bölümünde genel yaşam kalitesi ve psikolojik uyum korunmuş görünmektedir. Bununla birlikte, duyu ayarlama güçlüğü ve hafif düzeyde duygusal risk varlığı klinik açıdan dikkat çekicidir. Sağlıklı kardeşlerin yalnızca genel işlevsellik açısından değil, duygusal gereksinimleri yönünden de düzenli olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Tartışma

Çalışmanın bulguları, sağlıklı kardeşlerin DMD ile yaşamının getirdiği zorluklara zaman içinde uyum geliştirebildiğini düşündürmektedir. Yaşam kalitesinin kontrol grubuna benzer bulunması, dayanıklılık geliştirme, aile içi uyum ve hastalık sürecine alışma ile ilişkili olabilir. Buna karşın duyu ayarlama alanındaki bozulma, görünür olmayan ancak klinik olarak önemli bir etkilenim alanına işaret etmektedir. Bu nedenle sağlıklı kardeşlerin izleminde yalnızca davranışsal belirti taraması değil, duygusal düzenleme becerilerini değerlendiren yaklaşımlar da yer almalıdır.

Anahtar kelimeler : DMD, Duchenne Musküler Distrofi, sağlıklı kardeşler, psikososyal durum, yaşam kalitesi.



PS - 154 Akla Gelmesi Gereken Zorlu Bir Ayırıcı Tanı: Hereditör Hiperekpleksiya

Hilal Akalın¹, Elif Ceylan¹, Mürüvvet Şişman Narlı¹, Ayşe Kaçar Bayram¹, Deniz Yüksel¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

GİRİŞ

Hereditör hiperekpleksiya, glisin aracılı inhibitör nörotransmisyon disfonksiyonundan kaynaklanan; erken tanı ile tedavi edilebilen nadir bir nörolojik hastalıktır.

AMAÇ

Bu bildiride, yenidoğan döneminde kasılma ve nöbet yakınmaları ile başvurup hiperekpleksiya tanısı alan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

Altı haftalık kız hasta, tekrarlayan nöbet şikâyetiyle çocuk nöroloji polikliniğine başvurdu. Prenatal izleminde özellik olmayan hastanın sezaryen ile doğduğu, doğum sonrası anne yanında izlendiği, ancak tekrarlayan titremeleri nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldığı ve takiben postnatal 40. günde evde ılık su ile banyo yaptırılırken tiz sesli ağlama sonrası her iki üst ekstremitede tonik kasılma şeklinde nöbet geçirdiği ve epilepsi tanısı ile tedricen ikili antinöbet ilaç tedavisi başlanmasına rağmen ataklarının devam ettiği öğrenildi.

Soygeçmişinde baba tarafında epilepsi ve ateşli konvülsiyon öyküsü bulunan bireyler olduğu bilgisi edinildi.

Fizik muayenesinde baş traksiyonunun geri kaldığı, hafif hipotonisitesinin olduğu, Moro refleksinin zayıf alındığı saptandı. Beş dakika süren, ciddi desatürasyonun eşlik ettiği jeneralize tonik

nöbeti olması üzerine midazolam tedavisi uygulandı ve hiperekpleksiya tanısı düşünülerek idame tedavisine klonazepam eklendi.

EEG'de epileptiform anormallik saptanmadı. Kraniyal manyetik rezonans normaldi. Ekokardiyografide interatriyal septum anevrizması görüldü.

İzleminde aralıklı konvülsiv olmayan apne atakları nedeniyle Göğüs hastalıkları, Gastroenteroloji ve Kulak burun boğaz hastalıkları tarafından değerlendirildi; apneyi açıklayacak ek bir patoloji

saptanmadı. Non-konvülsiv apneleri ve hipotonisitesi nedeniyle klonazepam tedavisi kademeli olarak azaltıldı; ancak tedavinin kesildiği günün akşamında jeneralize tonik ataklarının tekrar gelişmesi üzerine klonazepam yeniden başlandı.

Hiperekpleksiya ön tanısı ile istenilen genetik analizde **SLC6A5** geninde homozigot, olası patojenik mutasyon saptanmasıyla **hiperekpleksiya tip 3** ile uyumlu olarak değerlendirildi.

SONUÇ

Jeneralize veya epizodik katılık, tekrarlayan apne atakları ve uyarı ile tetiklenen tonik nöbetleri olan bebeklerde hiperekpleksiya ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Erken tanı hayat kurtarıcı olup, uygun tedavi ve gereksiz antinöbet ilaçların kullanılmaması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hiperekpleksiya, nöbet, SLC6A5



PS - 155 Nadir Bir Nörokütanöz Hastalık: İnkontinentia Pigmenti

Hilal Akalın¹, Berna Uçan², Fatmanur Hacineciipoğlu³, Deniz Yüksel¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Radyolojisi

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Şehir Hastanesi, Dermatoloji

Giriş:

İnkontinentia pigmenti (IP), X'e bağlı dominant kalıtılan, çoğunlukla *IKBKG/NEMO* genindeki sporadik de novo mutasyonlara bağlı gelişen nadir bir nörokütanöz sendromdur. Hastalık; deri, retina, göz, santral sinir sistemi ve diş anomalileri ile seyredebilir. Cilt lezyonları tipik olarak vezikülopüstüler, papülo-verrüköz, hiperpigmente ve hipopigmente-atrofik olmak üzere dört evrede izlenir.

Amaç:

Yenidoğan döneminde cilt bulguları ile başvuran, izleminde cilt lezyon paterninde değişiklik gelişen ve nöbetlerle seyreden bir inkontinentia pigmenti olgusu sunulmuştur.

Olgu:

Yedi aylık kız hasta jeneralize afebril nöbet nedeniyle başvurdu. Öyküsünde, 3 haftalıkken cilt lezyonları nedeniyle başvurduğu ve diaper dermatit tanısı aldığı, 6 haftalıkken fokal nöbet ve status epileptikus geçirdiği, levetirasetam tedavisini son bir aydır kullanmadığı öğrenildi. Natal öyküsünde özelliği olmayan hastanın anne-babası arasında ikinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Nörolojik muayenede baş kontrolü mevcut, desteksiz oturma yoktu; ekstremitelerde hafif hipertonsite ve gövdede Blaschko çizgileri boyunca kahverengi lineer hiperpigmentasyon izlendi.

Difüzyon MRG'de bilateral periventriküler beyaz cevher, korpus kallozum, eksternal kapsül ve talamusta difüzyon kısıtlaması ile beyaz cevherde punktat hemorajiler saptandı. Dermatolojik değerlendirme sonrası IP düşünüldü. Kandan gönderilen *NEMO* gen analizi negatif olmakla birlikte, klinik uyum nedeniyle cilt biyopsisinden genetik analiz planlandı.

Sonuç:

İnkontinentia pigmenti; epilepsi, serebral palsy, gelişimsel ve bilişsel bozukluklar ile ilişkili olabilir. Yenidoğan veya infant dönemde cilt lezyonlarıyla başvuran, izleminde lezyon paterninde değişiklik ve nörolojik tutulum gelişen olgularda inkontinentia pigmenti ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler : hiperpigmentasyon , İnkontinentia pigmenti , nörokütanöz hastalık



PS - 157 HADHB Homozigot Varyantına Bağlı Geç Başlangıçlı Trifonksiyonel Protein Eksikliği: İki Kardeşte Hafif Nöromusküler Fenotip

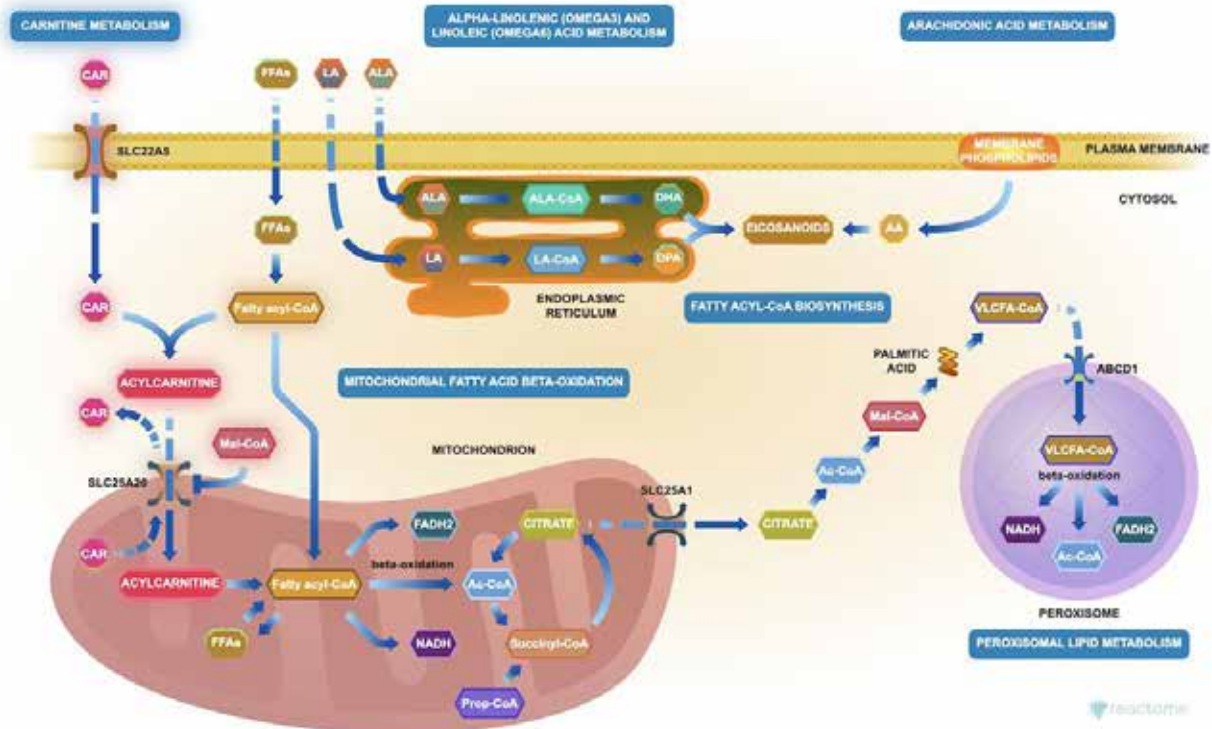
Hülya Kara¹, Mustafa Robin Kara², Ahmet Şirin³

¹Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Şirnak Devlet Hastanesi, Çocuk Acil Bölümü

³Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi

Amaç: Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonu enerji metabolizmasının temel basamaklarından biridir. Bu yolda görev alan mitokondriyal trifonksiyonel protein (MTP), HADHA ve HADHB genleri tarafından kodlanan alt birimlerden oluşur. HADHB genindeki patojenik varyantlar, trifonksiyonel protein eksikliğine yol açarak değişken klinik tablolarla seyredebilir. Klinik spektrum, ağır neonatal hipoglisemi ve kardiyomiyopatiden çocukluk çağında ortaya çıkan hafif nöromusküler semptomlara kadar uzanır. Geç başlangıçlı olgularda tanı sıklıkla gecikmektedir. Bu yazıda, HADHB geninde homozigot varyant taşıyan, klinik şiddeti farklı iki kardeş sunulmaktadır.



Yöntem: Bu çalışma, HADHB geninde homozigot varyant saptanan iki kız kardeşin klinik, laboratuvar ve genetik bulgularının geriye dönük değerlendirilmesini içermektedir. Klinik veriler hasta dosyalarından elde edilmiş, genetik analizler standart dizileme yöntemleriyle yapılmış ve sonuçlar literatürle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Olgu 1, 11 yaşında kız hasta olup 36. gebelik haftasında 2900 g doğmuştur. Yenidoğan döneminde kısa süreli nazal CPAP ihtiyacı dışında komplikasyon izlenmemiştir. Dört yaşından itibaren egzersizle çabuk yorulma ve bacak ağrısı tariflenmiştir. İlk değerlendirmede CK düzeyi 1516 U/L saptanmış, izlemde normalleşmiştir. Metabolik incelemeler ile beyin MRG ve MRS bulguları normal bulunmuştur. Moleküler analizde HADHB geninde homozigot patojenik varyant saptanmıştır. Olgu 2, küçük kız kardeş olup 36. gebelik haftasında 2200 g doğmuş, yenidoğan döneminde belirgin komplikasyon izlenmemiştir. Egzersiz intoleransı olmakla birlikte klinik bulguları daha hafiftir. CK ve metabolik testleri normal sınırlarda bulunmuştur. Genetik incelemede kardeşi ile aynı HADHB homozigot varyantı belirlenmiştir.

Sonuç: Bu olgular, HADHB ilişkili trifonksiyonel protein eksikliğinin belirgin fenotipik değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Ağır neonatal bulguların olmaması hafif fenotiple uyumludur. Egzersiz intoleransı ve izole CK yüksekliği olan çocuklarda uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozuklukları ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erken tanı ve aile taraması, uzun dönem komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: HADHB, trifonksiyonel protein eksikliği, uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğu



PS - 158 Parry-Romberg Sendromunda İlerleyici Santral Sinir Sistemi Tutulumu: Bir Pediatrik Olgu

Huriye Çetin¹, Parvana Amrahova¹, Zeynep Öztürk¹, Batuhan Küçükali², Çisem Yıldız², Deniz Gezgin Yıldırım², Fatih Süheyl Ezgü³, Sevcan A. Bakkaloğlu², Ercan Demir¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Amaç: Parry-Romberg sendromu (PRS), çoğunlukla çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan, yüzün tek taraflı progresif hemifasiyal atrofisi ile karakterize nadir bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde otoimmün, nörojenik ve vasküler mekanizmalar suçlanmakta olup, olguların bir kısmında santral sinir sistemi tutulumu bildirilmektedir. PRS'ye eşlik eden nörolojik bulgular sıklıkla epilepsi, baş ağrısı ve ipsilateral beyaz cevher değişiklikleri ile sınırlı olup, progresif serebral parankim kaybı nadiren rapor edilmiştir.

Yöntem: 4,5 yaşında kız olgu sunulmuştur.

Bulgular: 4,5 yaşında kız hasta, 2,5 yaşında İnfluenza A enfeksiyonu sonrası gelişen afebril jeneralize tonik-klonik nöbet öyküsü ve takipte yaklaşık 10 gün sonra başlayan, ancak 4 ay içinde belirginleşen yüz asimetrisi nedeniyle izleme alındı. Takibinde sağ hemifasiyal atrofinin progresyon göstermesi üzerine lokalize skleroderma ve Parry-Romberg sendromu tanısı konuldu. Başlangıç kranial MR görüntülemelerinde sağ supraventriküler beyaz cevherde hafif sinyal değişiklikleri izlenirken, seri incelemelerde sağ serebral hemisferde progresif volüm kaybı, kortikal-subkortikal gliozis ve ensefalomalazi gelişti. BOS incelemesinde oligoklonal bant Tip-2 pozitifliği ve artmış IgG indeksi (0,73) saptandı. Muayenesinde alt ekstremitelerde DTR artmıştı. Nöromotor ve bilişsel gelişimi genel olarak yaşına uygun olup, sol elde hafif ince motor beceriksizlik mevcuttu. Steroid, metotreksat ve IVIG tedavilerine rağmen radyolojik progresyon izlenmesi üzerine biyolojik ajan olarak tosilizumab tedavisi başlandı. 6 ay sonraki kontrol kranial MR görüntülemesinde progresyon saptanmadı. Güncel izlemde nöbet tekrarı olmadı ve EEG normaldi.

Sonuç: Bu olgu, Parry-Romberg sendromunun yalnızca yüzeysel dokularla sınırlı olmayıp, progresif SSS tutulumu ile de seyredebildiğini göstermektedir. Erken nörolojik değerlendirme ve seri görüntüleme kadar, standart immünsupresif tedavilere dirençli olgularda tosilizumab gibi hedefe yönelik biyolojik ajanların erken dönemde tedaviye eklenmesi, hastalığın ilerleyişinin kontrol altına alınmasında önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parry-Romberg Sendromu, Tosilizumab



PS - 159 Fulminan Seyir Gösteren İnfluenza A İlişkili Akut Nekrotizan Ensefalopati Olgusu

Huriye Çetin¹, Taha Özçelik¹, Zeynep Öztürk¹, Ebru Azapağası², Ebru Arhan¹, Mutlu Uysal Yazıcı², Ercan Demir¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Giriş: Akut nekrotizan ensefalopati (ANE), çoğunlukla viral enfeksiyonlar sonrası gelişen, hızlı klinik kötüleşme ve yüksek mortalite ile seyreden nadir bir ensefalopati tablosudur. Özellikle influenza enfeksiyonu ile ilişkili olgularda sitokin fırtınası ve kan-beyin bariyeri disfonksiyonu patogeneze önemli rol oynar.

Yöntem: 2 yaş 8 aylık kız hasta, iki gündür devam eden ateş ve ÜSYE semptomları sonrasında febril konvülsiyon ve status epileptikus tablosu ile acil servise başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde belirgin koagülopati ve transaminaz yüksekliği (AST:671u/l, ALT:181u/l) olup CRP negatifti. İnfluenza A H1N1 pozitifliği saptanan hastada tekrarlayan nöbetler sonrası hemodinamik instabilite ve kardiyak arrest gelişmesi üzere entübe edilerek yoğun bakım ünitesine devredildi.

Bulgular: Kraniyal MRG'de serebral hemisferler ve serebellumda yaygın kortikal ödem ve beyin sapı kompresyonu ve 3 mm tonsiller herniasyon bulguları ile bilateral talamus/derin gri cevher tutulumu izlenerek ANE ile uyumlu değerlendirildi. Tetkiklerinde troponin-T 860ng/L ve EKO'da sol ventrikül fonksiyonları düşük, EF:49, MY, sıvar tarzda perikardiyal efüzyon mevcuttu. Hipotansif olması nedeniyle adrenalin, noradrenalin, milrinon inotrop tedavileri verildi. Ampirik olarak seftriakson, vankomisin ve asiklovir tedavileri başlandı ve oseltamivir tedavisine devam edildi. Beyin ödemi için mannitol tedavisi verildi. İnterlökin-6 düzeyi 11.602 pg/mL olarak saptandı. Hastaya pulse steroid 30mg/kg/g tedavisi ve yüksek IL-6 düzeyi nedeniyle tosilizumab 12mg/kg/g tedavisi ivedilikle başlandı. 24 saat sonra bakılan IL-6 düzeyi 2983 pg/ml azalmış olarak sonuçlandı. Klinik izlemde derin koma, beyin sapı reflekslerinde kayıp ve deserebre postür gözlemlendi. Hasta 2.günde kaybedildi.

Sonuç: Bu olgu, influenza ilişkili ANE'de sitokin aracılı inflamasyonun klinik ağırlığını ve IL-6 hedefli tedavilerin olası rolünü göstermektedir. Fulminan seyirli olgularda özellikle influenzaya bağlı kalp tutulumu da varsa uygun tedaviye rağmen olgular fatal seyredebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Nekrotizan Ensefalopati, İnfluenza A, Tosilizumab



PS - 160 Subaraknoid Kanamada Nimodipin Tedavisi: Bir olgu sunumu

Huriye Çetin¹, Elif Nalan Taş¹, Parvana Amrahova¹, Zeynep Öztürk¹, Semra Nasibova², Ebru Azapağası², Mutlu Uysal Yazıcı², Ercan Demir¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Amaç: Subaraknoid kanama (SAK), çocukluk çağında nadir görülmesine karşın yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan ciddi bir nörovasküler acil durumdur. Pediatrik olgularda SAK etiyolojisi, klinik seyri ve tedavi yaklaşımları erişkinlerden farklılık gösterebilir ve bu alandaki kanıta dayalı veriler sınırlıdır. Anevrizmal nedenler çocuklarda daha az sıklıkta görülürken, postoperatif ve sekonder nedenler ön plana çıkabilmektedir. SAK sonrası gelişen erken ve gecikmiş serebral iskemi, nörolojik prognozu belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Nimodipin, erişkin anevrizmal SAK olgularında nörolojik sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmış tek farmakolojik ajan olmakla birlikte, pediatrik kullanıma ilişkin klinik deneyim sınırlıdır. Bu çalışmada, postoperatif dönemde SAK gelişen bir pediatrik olguda nimodipin tedavisinin klinik etkileri sunulmaktadır.

Yöntem: 6.5 yaşında erkek hasta, 4. ventrikülü dolduran medulloblastom nedeniyle opere edildi. Postoperatif subaraknoid kanama gelişen olgu sunulmuştur.

Bulgular: Postoperatif 7.günde bilinç bulanıklığı, uykuya meyil ve idrar inkontinansı gelişmesi üzerine yapılan kranial MR görüntülemeye hidrosefali saptanarak ventriküloperitoneal şant uygulandı. Şant sonrası GKS 15 olan hastada yaklaşık 4 saat sonra akut bilinç bozulması (GKS 7), abduzens paralizisi ve nöbet gelişti. Kranial BT'de bilateral frontoparieto-okspital bölgelerde subaraknoid kanama ile uyumlu bulgular izlendi. Vazospazma yönelik erken dönemde oral nimodipin tedavisi 4x30mg dozunda başlandı. Tedavinin 24.saatinde hastanın bilinci tamamen açıldı, GKS 15'e yükseldi ve nörolojik defisitler belirgin olarak geriledi. İzlem süresince yeni nöbet izlenmedi ve nimodipin tedavisi 21 güne tamamlandı.

Sonuç: Postoperatif SAK olgularında nimodipinin yalnızca büyük damar vazospazmını değil, mikrovasküler disfonksiyonu da düzelterek hızlı nörolojik iyileşme sağlayabileceği düşünülmektedir. Pediatrik SAK olgularında erken tanı, yakın nörolojik izlem ve zamanında (96 saat içinde) başlanan nimodipin tedavisinin prognoz üzerinde olumlu etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Nimodipin, Subaraknoid Kanama



PS - 163 Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı Çocuklarda Sinir İleti Çalışmaları: Sadece Medyan Sinir Periferik Nöropati Taramasında Kullanılabilir mi?

Mustafa Halk¹, Hüseyin Bahadır Şenol¹, Sultan Okur Acar² Ayşe İpek Polat¹, Adem Aydın¹, Ayşe Semra Hız¹, Uluç Yiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanısı ile izlenen hastalarda çoklu komplikasyonlar olduğu için periferik nöropati (PN) saptamakta kullanılan sinir ileti çalışmaları (SİÇ) zorlayıcı olabilir. Bu çalışmada en çok etkilenen veya subklinik etkilenme gösterebilecek sinirleri belirleyerek SİÇ sırasında çalışılan sinir sayısını azaltabilmek amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Retrospektif bu çalışmada 14 yıl süresinde SİÇ yapılan ALL tanılı hastalar ve tremoru olup SİÇ normal saptanan ve takiplerinde nörolojik bir hastalık geliştirmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri ile birlikte SİÇ verilerini etkileyebilecek veriler analiz edildi. Motor sinirlerin değerlendirilmesi median, tibial ve peroneal sinirlerle yapılırken, duysal sinirlerin değerlendirilmesi için medyan ve sural sinirler çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Medyan yaş 10.5'ti. Çalışmaya 32 erkek (%44,4), 40 kız (%55,6) dahil edildi. Toplamda 45 ALL tanısı bulunan hastanın 22'sinde (%48,9) güçsüzlük, 12'sinde (%26,7) ağrı-uyuşma, 9'unda (%20) topallama, 1'inde (%2,2) ise tremor semptomları vardı. SİÇ' te PN 35 hastada (%77,8) saptandı. Medyan motor sinir 25 hasta (%55,5) ile en yüksek oranda etkilenen sinirdi. Diğer sinirler sırasıyla tibial (n=23, %51,1), peroneal (n=21, %46,6), medyan duysal (n=12, %26,6), sural (n=12, %26,6) sinirlerdi. PN gelişmeyen ALL hastaları ile kontrol grubu arasında SİÇ parametreleri karşılaştırıldı. PN gelişmeyen ALL hastalarında medyan duysal sinir amplitüd ve sinir ileti hızları kontrol grubuna göre daha düşüktü (Tablo-1)

Sonuç: Medyan duysal sinir SİÇ verileri subklinik etkilenmeyle uyumlu olabilir, sadece medyan SİÇ değerlendirmesi tarama amaçlı kullanılabilir. Medyan motor sinir ise ALL hastalarında en çok etkilenen sinir olup, kolay çalışıldığından motor sinirlerin incelemesine bu sinir ile başlanmalıdır.

Tablo 1: Nöropatik Olmayan Grup ve Kontrol Grubunun Medyan Sinir Yanıtlarının Karşılaştırılması

	Nöropatik Olmayan ALL tanılı hastalar (10 hasta)	Ek Hastalığı Olmayan ve SİÇ normal hastalar (27 hasta)	p-değeri
Yaş (yıl)	9 (10.25)	12.5 (5.75)	0.092
TSH	1.64 (0.44)	1.75 (1.34)	0.389
Serbest T4 (ng/dL)	0.92 (0.41)	0.84 (0.27)	0.609
25-OH D Vitamini (ng/mL)	20.50 (15.85)	17.97 (13.43)	0.104
B12 Vitamini (pg/mL)	260.5 (228)	225 (244)	0.223
Duysal Median Latans (ms)	2.37 (0.48)	2.3 (0.57)	0.620
Duysal Median Amplitüd (µV)	21.50 (33.60)	46.50 (21.72)	0.006
Duysal Median Sinir İleti Hızı(m/s)	49.40 (8.38)	53.75 (10.20)	0.027
Motor Median Latans (ms)	3.34 (0.84)	3.06 (0.93)	0.597
Motor Median Amplitüd (µV)	5.65 (6.25)	7.05 (3.31)	0.199
Motor Median Sinir İleti Hızı(m/s)	55.45 (14.35)	56.5 (5.60)	0.082

Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. IQR (interquartile range), üst ve alt çeyrekler arasındaki farkı temsil etmektedir.



PS - 164 KDM6B GEN MUTASYONU OLAN BİR OLGUDA EPİLEPSİ VE ENTELEKTÜEL YETİ YETİMİ: OLGU SUNUMU

Büşra Çağır¹, Melike Kevser Gül¹, Kübra Uslu², Hüseyin Per³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kayseri, Türkiye

²Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji AD, Kayseri, Türkiye

Amaç:

Entelektüel yeti yitimi gelişimsel süreçte başlayan; kavramsal, toplumsal ve uygulamalı alanlarda entelektüel ve uyumsal beceri eksikleri ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur. Etiyolojisi heterojen olup vakaların %30-50'sinde genetik nedenler rol oynamaktadır. KDM6B geni 17p13.1 lokusunda yer almakta olup; spesifik olmayan yüz dismorfizmi, hipotoni, birçok nörogelişimsel bozukluk ve davranışsal belirtilerle ilişkilidir. Bu olguda KDM6B gen varyantı saptanan entelektüel yeti yitimi olan bir hastanın sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem:

16 yaşında kız hasta, dönem dönem ağlama atakları, öfkelenme ve gelişimsel gecikme şikayetiyle Çocuk Nöroloji polikliniğinden Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine konsulte edildi. Hasta ve ailesiyle psikiyatrik görüşme yapılarak psikometrik testler uygulandı ve moleküler genetik analizi yapıldı.

Bulgular:

Olgunun 2 yaşından beri valproik asit 30 mg/kg/gün kullandığı, 3 yaşından beri özel eğitim aldığı, geçmiş dönemde aripiprazol, risperidon, sertralin kullandığı öğrenildi. Olgunun öz bakım becerilerinde anneye bağımlı olduğu, destekli oturmasının 9 ay, emeklemesinin 1 yaş, yürümesinin 2 yaş; ilk kelimelerini söylemesinin 2 yaş civarında olduğu öğrenildi. Doğumda perinatal asfiksi öyküsü olan olgunun genel görünümü yaşlılarından küçük izlenimi vermemekteydi. Bilinç açık, konuşma yavaş ve sınırlıydı, cümle kurma yoktu. Duygudurum ötimik, zaman zaman iritabl; duygulanım kısıtlıydı. Göz teması kurmakta, ancak sorulara çoğunlukla yanıt vermemekteydi. İsteklerini sesler ve işaretlerle ifade ediyor, basit komutlara uyum gösteriyordu. Olguda klinik olarak mevcut haliyle ağır düzeyde zihinsel yetersizlik tanısı olduğu düşünüldü. Hastadan yapılan moleküler genetik analizinde KDM6B geninde olası patojen heterozigot varyant tespit edildi.

Sonuç:

KDM6B genindeki patojenik varyantlar, otozomal dominant kalıtılan nörogelişimsel bozukluklar, epilepsi ve entelektüel yeti yitimi ile ilişkilidir. Bu olgu, KDM6B ilişkili entelektüel yeti yitiminin nadir görülmesi nedeniyle literatüre katkı sağlaması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Entelektüel yeti yitimi, KDM6B



PS - 165 Hematopoietik Kemik İliği Naklinde Busulfan Bazlı ve Busulfan Dışı Kondisyonlamada Fenitoin vs Levetirasetam

İşinsu BIÇAKCIOĞLU¹, Mahir TAN¹, Bilge ÖZGÖR¹, Yurday ÖNCÜL², Gül YÜCEL¹, Arzu AKYAY²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Malatya

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Malatya

Özet

Bu retrospektif, tek merkezli kohort çalışmada, hematopoietik kemik iliği nakil (HKİN) öncesi koşullandırma rejimlerinde antiepileptik profilaksi uygulamaları ve nörolojik sonuçları değerlendirilmiştir. Busulfan bazlı rejimlerde profilaksi çoğunlukla fenitoin ve levetirasetam ile uygulanırken, busulfan dışı rejimlerde profilaksi büyük ölçüde kullanılmamıştır. Fenitoin ve levetirasetam arasında nörolojik sonuçları ve uzun dönem antiepileptik ilaç gereksinimi açısından anlamlı fark saptanmamış; buna karşılık elektroensefalografi (EEG) anormalliğinin nakil sonrası uzun dönem antiepileptik tedavi gereksinimi için güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Fenitoinin ilaç etkileşimleri ve yan etki profili nedeniyle, daha öngörülebilir farmakokinetik özelliklere ve daha iyi tolere edilebilirlik potansiyeline sahip levetirasetamın klinik pratikteki yerini belirlemek amacıyla prospektif, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Busulfan, antiepileptik profilaksi, fenitoin, levetirasetam, hematopoietik kemik iliği nakli, nöbet, EEG

Giriş

Bu retrospektif, tek merkezli kohort çalışmamızda; HKİN öncesi uygulanan koşullandırma rejimlerinde antiepileptik profilaksi yaklaşımları ile nörolojik sonuçları değerlendirmesi ve ikincil olarak busulfan bazlı/ busulfan dışı koşullandırma rejimlerinde antiepileptik profilaksi kullanımına ilişkin uygulama durumunu tanımlamayı amaçladık.

Çalışmaya dahil edilen toplam 120 olgunun 73'üne busulfan bazlı, 47'sine ise busulfan dışı koşullandırma rejimi uygulanmıştır. Busulfan bazlı rejim alan hastalarda antiepileptik profilaksi en sık fenitoin (52/73, %71,2) ve levetirasetam (21/73, %28,8) ile sağlanırken, busulfan dışı grupta profilaksi uygulanmaması belirgin şekilde baskın bulunmuştur (46/47, %97,9). Fenitoin ve levetirasetam kullanılan olgular arasında nörolojik sonuçları açısından anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Bununla birlikte, EEG anormalliğinin, HKİN sonrası uzun dönem antiepileptik ilaç gereksinimi açısından güçlü bir belirteç olduğu saptanmıştır. Busulfan, HKİN koşullandırma rejimlerinde yaygın olarak kullanılan bir alkileyici ajan olup, profilaksi uygulanmadığı durumlarda nöbet riskinin yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir. Uzun yıllar boyunca standart profilaktik ajan olarak kullanılan fenitoin; ilaç-ilac etkileşimlerinin fazlalığı, dar terapötik aralığı ve toksisite potansiyeli nedeniyle günümüzde tartışmalı bir seçenek haline gelmiştir. Buna karşılık levetirasetam, daha öngörülebilir farmakokinetik özellikleri ve minimal ilaç etkileşim profili nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Yöntem

Ocak 2020 ile Ocak 2025 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde HKİN uygulanan 120 hastanın klinik verileri analiz edildi. Hastalar, koşullandırma rejiminin içeriğine göre busulfan bazlı (n=73) ve busulfan dışı (n=47) olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. Çalışmada antiepileptik profilaksi tercihi, busulfan ilişkili nöbet gelişimi, EEG ve kraniyal manyetik rezonans bulguları ile HKİN sonrası sürekli antiepileptik ilaç kullanımı ve mortalite değerlendirildi. İstatistiksel analizde sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher kesin testi kullanıldı. HKİN sonrası uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımını öngören bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı.

Şekil 1. Profilaksi Dağılımı



Bulgular

Çalışmadaki 120 olgunun 73'ü busulfan bazlı, 47'si ise busulfan dışı koşullandırma rejimi aldı. Antiepileptik profilaksi dağılımı koşullandırma tipine göre belirgin farklılık gösterdi. Busulfan bazlı grupta profilaksi çoğunlukla fenitoin ve levetirasetam ile uygulanırken, busulfan dışı grupta profilaksi uygulanmaması baskındı. Profilaksi dağılımı koşullandırma tipine göre belirgin farklıydı ($p<0,001$).

Busulfan ilişkili nöbet, fenitoin kolunda gözlenmezken, levetirasetam kolunda iki olguda saptandı; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,076$). Benzer şekilde, HKİN sonrası sürekli antiepileptik ilaç kullanımı fenitoin ve levetirasetam kollarında benzer oranlarda bulundu ($p=1,000$).

EEG'de anormallik saptanması ile HKİN sonrası sürekli antiepileptik ilaç kullanımı arasında güçlü bir ilişki bulundu. Bu ilişkinin, yaş ve HKİN yaşı için düzeltme yapıldıktan sonra da istatistiksel anlamlılığını koruduğu gösterildi. Genel olarak nörolojik olaylar nadir görülmüş olup, sınırlı örneklem büyüklüğü



nedeniyle fenitoin ve levetirasetam arasında belirgin bir üstünlük bulunamadı

Şekil 2. Busulfan Grubunda Sonlanımlar



Tablo 1. Koşullandırma Tipine Göre Bulgular

Değişken	Busulfan (n=77)	Busulfan dışı (n=47)	p
Tanı yaşı, median yıl	2,0	6,0	<0,001
HKİN yaşı, median yıl	8,0	6,0	0,092
Fenitoin, median	1436	689	0,001
Fenitoin n (%)	52 (%67,1)	0	
Levetirasetam n (%)	21 (%29)	1 (%2,1)	
Profilaksi yok n (%)	0	46 (%97,9)	
Busulfan ilişkili nöbet	3/72 (%4,2)	0	0,519
EEG abnormal n (%)	6 (%8,2)	3 (%6,4)	1,000
MR abnormal n (%)	17 (%23,3)	7 (%14,9)	0,351
HKİN sonrası sürekli AEİ	8 (%11,3)	3 (%6,4)	0,525
Mortalite n (%)	4 (%5,5)	3 (%6,4)	1,000

Tablo 2. Busulfan Grubunda Profilaksi Karşılaştırması

Değişken	Fenitoin (n=52)	Levetirasetam (n=21)	p
Yaş, median yıl	13,0	9,0	0,010
VKI, median	16,4	15,15	0,019
Tanı yaşı, median yıl	2,0	2,0	0,817
HKİN yaşı, median yıl	9,0	7,5	0,969
Busulfan ilişkili nöbet	0/51	2/20	0,076
EEG abnormal n (%)	5 (%9,8)	1 (%5,0)	0,668
MR abnormal n (%)	13 (%25,5)	4 (%20,0)	0,762
HKİN sonrası sürekli AEİ	6 (%11,8)	2 (%10,0)	1,000
Mortalite n (%)	3 (%5,9)	0	0,554
Yan etki kaydı n (%)	0	0	1,000

Tartışma

Bu çalışmada; antiepileptik profilaksinin esas olarak busulfan bazlı koşullandırma rejimlerinde uygulandığı, busulfan dışı rejimlerde ise profilaksi kullanımı oldukça sınırlı kaldığı gösterilmiştir. Bu yaklaşım, busulfanın profilaksi uygulanmadığında yaklaşık %10 oranında nöbet riski taşıdığına ilişkin literatür verileriyle uyumludur ve birçok merkezde busulfan içeren protokollerde nöbet profilaksisinin standart uygulama olarak benimsenmesini desteklemektedir [1–3]. Busulfan bazlı rejim alan hastalarda fenitoin ile levetirasetam karşılaştırıldığında, nörolojik sonlanımlar ve HKİN sonrası uzun süreli antiepileptik ilaç gereksinimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır; ancak nörolojik olayların nadir görülmesi ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, iki ajan arasındaki olası farkların gösterilmesini güçleştirmiş olabilir. Bununla birlikte, levetirasetam; daha öngörülebilir farmakokinetiği, minimal ilaç etkileşimi ve daha elverişli güvenlik profili nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmekte, fenitoin ise dar terapötik aralığı, toksisite riski ve busulfan ile olası etkileşimleri nedeniyle daha tartışmalı bir seçenek olarak değerlendirilmektedir [2,4,5]

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları arasında tek merkezli ve retrospektif tasarım, profilaksi seçiminin randomize olmaması ve nöbet olaylarının düşük sıklıkta görülmesi yer almaktadır. Ek olarak, busulfan dışı koşullandırma rejimi uygulanan grupta profilaksinin yok denecek kadar az kullanılması, ajanlar arası doğrudan karşılaştırmaların kapsamını sınırlamıştır.

Sonuç

Antiepileptik profilaksi bu kohortta neredeyse tamamen busulfan bazlı koşullandırmanın rutin bir parçasıdır. EEG anormalliği, HKİN sonrası uzun dönem AEİ kullanımı için güçlü bir belirteçtir. Fenitoin ve levetirasetam arasında uzun dönem AEİ gereksinimi açısından belirgin fark gösterilememiştir. HKİN protokolündeki fenitoin ilaç-ilaç etkileşimleri, yan etki profili nedeniyle klinik pratikte etkileşim açısından iyi tolere edilen levetirasetamın yer değiştirmesiyle ilgili prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Hughes K, et al. Comparison of levetiracetam versus phenytoin/fosphenytoin for busulfan seizure prophylaxis at a pediatric institution. *Pediatr Transplant*. 2021 Jun;25(4):e14026.
- Germers RS, et al. Phenytoin as seizure prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation with busulfan conditioning. *Front Neurol*. 2022 Aug 22;13:928550.
- Tavajohi R, et al. Optimal regimen of levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizure in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A review of available evidence. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Jun;29(4):927-933.
- Kawedia JD, et al. Seizure Prophylaxis and its Impact on Busulfan Pharmacokinetics and Dosing in a Novel Timed Sequential Protocol: MD Anderson Experience. *Transplant Cell Ther*. 2025 Sep;31(9):709.e1-709.e10.
- Uzay A, et al. Treosulfan is a safe and effective alternative to busulfan for conditioning in adult allogeneic HSCT patients: Data from a single center. *Cancer Med*. 2024 May;13(10):e7292.



PS - 166 Aşılı Çocuklarda Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE): İki Olgu

İşinsu BIÇAKCIOĞLU¹, Mahir TAN¹, Gül YÜCEL¹, Bilge ÖZGÖR¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Malatya

Özet

1 yaşında kızamık aşısı yapılmadan önce Sağlık Bakanlığı kayıtlarında kızamık enfeksiyonu doğrulanmış ve 1 yaşında kızamık aşısı yapılan iki SSPE olgusunu sunulmaktadır. Her iki hastada da progresif nörolojik bozulma, konuşma ve motor becerilerde gerileme ile miyoklonik bulgular ön planda olup, tanıda benzo-diazepinli EEG'de suprese olmayan periyodik kompleksler ve BOS'ta kızamığa özgül intratekal antikor yanıtı belirleyici olmuştur. Olgulardan birinde kraniyal MRG'nin normal olması, normal nörogörüntülemenin SSPE'yi dışlamadığını göstermektedir. Bu olgular, aşı öyküsü bulunan çocuklarda dahi SSPE'nin akılda tutulması ve erken tanı için klinik şüphe, EEG ve BOS bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kızamık, periyodik kompleks, elektroensefalografi, miyoklonus, beyin omurilik sıvısında kızamık immünglobülin

Giriş

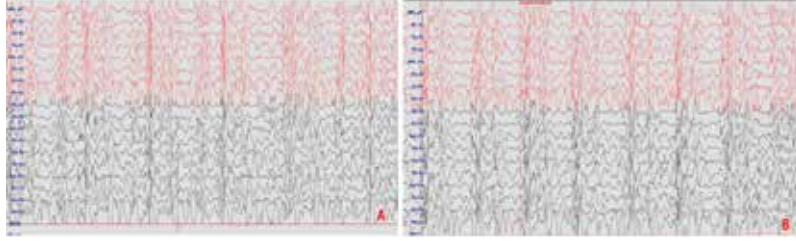
SSPE, kızamık virüsünün santral sinir sisteminde persistan enfeksiyonu sonrası gelişen, ilerleyici ve sıklıkla ağır nörolojik sekellerle sonuçlanan nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik tablo; bilişsel/davranışsal değişiklikler, okul performansında düşüş, konuşma bozukluğu, miyoklonik atımlar ve motor gerileme gibi belirtilerle başlar; zamanla yaygın nörolojik bozulma ve bilinç etkilenmesine ilerleyebilir. Tanıda **klinik şüphe** belirleyicidir; bunu destekleyen en kritik bulgular **EEG'de periyodik kompleksler** ve **BOS'ta kızamığa özgül antikorların intratekal sentezini gösteren yüksek indeks değerleridir**. Nörogörüntüleme erken dönemde normal olabileceğinden SSPE olasılığı; **normal MRG'nin dışlayıcı olmadığı** akılda tutularak, klinik-EEG-BOS bütünlüğü içinde değerlendirilmelidir ^{1,2}. Bu bağlamda, aşı öyküsü bulunmasına rağmen kızamık enfeksiyon öyküsü doğrulanmış olguların paylaşılması, SSPE'nin klinik farkındalığı açısından önem taşır.

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), persistan kızamık virüsü enfeksiyonuna bağlı gelişen, ilerleyici seyirli nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu yazının amacı, **1 yaşında kızamık aşısı yapılmış ve Sağlık Bakanlığı kayıtlarında kızamık geçirme öyküsü doğrulanmış** iki pediatrik SSPE olgusunun klinik başlangıç özelliklerini, nörolojik muayene bulgularını ve tanıya götüren temel paraklinik ipuçlarını sunmaktır. Ayrıca **normal beyin MRG varlığında dahi** benzodiazepinli EEG'de **suprese olmayan periyodik kompleksler** ile BOS'ta **kızamığa özgül intratekal antikor yanıtının** tanısal değerini vurgulamak, ayrıca SSPE'de klinik şüphenin ve zamanında tanı yaklaşımının önemini tartışmaktır ³.

Olgular

Olgu 1: 6 yaşında erkek hasta, bir haftadır devam eden baş dönmesi, konuşmada yavaşlama ve bozulma, koordinasyon bozukluğu, el titremesi, el becerilerinde gerileme, el yazısında bozulma ve unutkanlık şikâyetleriyle merkezimize başvurdu. Hastanın alınan özgeçmişinde; son 2 aydır odaklanma sorunu olması nedeniyle çocuk psikiyatri tarafından başlanan Concerta 18 mgr kullanma öyküsü mevcuttu. 9 aylıkken ateşli ve döküntülü bir hastalık geçirdiği ve hastanede yattığı öğrenildi. Gelişim basamaklarında 2 yaş civarı iki kelimeli cümle kuramama nedeniyle uyaran eksikliği tanısı ile çocuk psikiyatri polikliniğinde takip edildiği öğrenildi, diğer gelişim basamakları yaşı ile uyumluydu. Soy geçmişte; anne ve baba sağ olup, kuzen idi. İki erkek kardeşi mukopolisakkaridoz tip 4 tanısı ile takip ve tedavi edilmekteydi. Antropometrik ölçümleri yaşı ile uyumluydu. Nörolojik muayenesinde; göz teması mevcut, ismine bakma mevcut, disatrik konuşma, dismetri bozuk, ince beceriler bozulmuş, serebellar ataksi, derin tenton refleksleri (DTR) hiperaktif, klonus ve babinski negatif olarak izlendi. Miyoklonik jerkleri olan hastanın ilk elektroensefalografisinde (EEG); zemin aktivitesi düzensizliğiyle birlikte fokal epileptik anormallik izlendi ve hastaya antiepileptik başlandı. Takipte çekilen benzodiazepinli EEG'de; periyodik yüksek voltajlı komplekslerin devam ettiği gözlemlendi. Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) normal yorumlanan hastaya lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Hastanın beyin omurilik sıvısından (BOS) gönderilen kızamık immünglobülin (IgG); 251290U/mL (>25) ve kızamık IgG indeksi; 9,2 (>1,5; pozitif), IgG indeksi; 4,47 (0,2-0,6) çıktı. Sağlık Bakanlığı'na bildirimini yapılan hastaya uygun dozda inosin pranobeks başlandı. Uzun süre çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastaya gastrotomi ve trakeostomi açıldı. Hastanın destek tedavisi ve fizik tedavi önerileri ile takiplerine devam edildi.

Olgu 2: 5 yaşında kız hasta, Suriye uyruklu olan hastanın yaklaşık 2 ay önce aynı gün içinde 3 kez gözlerde sabit bakış, kollar ve bacaklarda kasılma şikâyetiyle dış merkeze başvurmuş. Tedavi başlanmayan hastanın giderek konuşmada azalma ve bozulma, yürüyememe, anlamsız gülme atakları ve giderek bilinç bozulması şikâyetleriyle merkezimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde; prenatal, perinatal ve postnatal özelliğinin olmadığı görüldü. 7 aylıkken ateşli bir hastalık nedeniyle hastanede yattığı öğrenildi. Gelişim basamakları yaşı ile uyumluydu. Soy geçmişte; anne ve babası kuzen olan hastanın, 3 kardeşi sağ ve sağlıklıydı. Antropometrik ölçümleri yaşı ile uyumluydu. Nörolojik muayenesinde; genel durum orta-kötü, bilinç konfüze, oryantasyon ve kooperasyon yok, ışık – cisim takibi yok, direkt ve indirekt ışık refleksi mevcut, baş kontrolü kısa süreli mevcut, desteksiz oturma yok, meningeal irritasyon bulguları yok, DTR' i mevcut, klonus ve babinski yok olarak izlendi. Çekilen benzodiazepinli EEG'de; serebral biyoelektrik aktivitede yaygın disorganizasyonla birlikte kol ve bacaklarda miyoklonik atımların eşlik ettiği periyodik komplekslerin suprese olmadığı gözlemlendi. VEP (Visual Evoked Potential-Görsel Uyarılmış Potansiyel)'de; anlamlı kortikal yanıt alınmadı. BOS direkt baki, kültür, biyokimya ve viral polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) normalken, BOS'tan gönderilen kızamık IgG; >230U/MI (>25), IgG indeksi; 6,54 (0,2-0,6) ve kızamık IgG indeksinin pozitif çıkması üzerine SSPE tanısı konuldu. Sağlık Bakanlığı'na bildirimini yapılan hastaya uygun dozda inosin pranobeks başlandı ve hasta takibe alındı.



Tartışma

Sunulan iki olgu, SSPE'nin **erken yaşta** ve **farklı klinik hızlarda** ortaya çıkabileceğini; ayrıca tanı sürecinde **MRG'nin normal olmasının** SSPE olasılığını dışlamadığını göstermektedir. Olgu 1'de kısa süreli (1 hafta) belirgin serebellar bulgular ve bilişsel etkilenme ile başlayan tabloya miyoklonik jerklerin eşlik etmesi, EEG ve BOS incelemelerinin hızla gündeme gelmesini sağlamıştır. Olgu 2'de ise başlangıçta nöbet-benzeri epizotlar sonrası hızla konuşma ve yürüme kaybı, bilinç bozulması gibi daha ağır bir klinik tablo gelişmiş; benzodiazepinli EEG'de periyodik komplekslerin suprese olmaması ve VEP'de kortikal yanıt alınamaması, yaygın santral disfonksiyonu desteklemiştir.

Her iki olguda da tanıya götüren temel bulgular üç başlıkta toplanmaktadır^{4,5}:

1. **Progresif nörolojik bozulma + miyoklonik atımlar,**
2. **EEG'de periyodik yüksek voltajlı kompleksler** (benzodiazepin altında devam/supresyon olmaması),
3. **BOS'ta belirgin kızamık IgG yüksekliği ve kızamığa özgül indeks pozitifliği** ile intratekal antikor yanıtının gösterilmesi.

Önemli bir diğer nokta, her iki olguda da **1 yaşında kızamık aşısı yapılmış olmasına karşın**, Sağlık Bakanlığı kayıtlarında **kızamık enfeksiyon öyküsünün pozitif** saptanmasıdır. Bu durum, SSPE'nin aşından bağımsız geliştiği anlamına gelmez; aksine SSPE'nin **kızamık enfeksiyonu sonrası** gelişen bir geç komplikasyon olduğu bilgisiyle uyumludur. Klinik pratikte; aşılanmış bireylerde de (farklı nedenlerle) kızamık enfeksiyonu geçirilebileceği ve kızamık öyküsünün güvenilir kayıtlarla doğrulanmasının tanısal değerlendirmeyi güçlendireceği akılda tutulmalıdır. Bu olgularda, her iki hastada da erken dönemde geçirilen ateşli hastalık öyküsü bulunmakla birlikte, kızamık öyküsünün kayıtlarla doğrulanması tanısal çerçeveyi netleştirmiştir.

Son olarak, Olgu 1'in yoğun bakım izlemi, gastrostomi ve trakeostomi gereksinimi; SSPE'nin bazı hastalarda kısa sürede ağır durumlara ilerleyebildiğini göstermekte ve erken tanı ile multidisipliner destek tedavisinin önemini vurgulamaktadır.

Sonuç

SSPE, aşı öyküsü olan çocuklarda dahi düşünülmesi gereken, progresif seyirli ciddi bir hastalıktır. **Normal beyin MRG**, SSPE'yi dışlamaz. Progresif bilişsel/motor gerileme ve miyoklonus varlığında; özellikle **benzodiazepinli EEG'de suprese olmayan periyodik kompleksler** ve **BOS'ta kızamığa özgül intratekal antikor yanıtı** tanıda yüksek değer taşır. Ayrıca kızamık enfeksiyon öyküsünün **güvenilir kayıtlarla doğrulanması**, klinik şüpheyi destekleyerek tanısal süreci güçlendirir.

Kaynaklar

1. Popofsky S, Romero JR. Measles: An Ongoing Threat. *Pediatr Ann.* 2025 May;54(5):e167-e173.
2. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, Casanova JL, Hauw JJ. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data assumptions and new perspectives. *Erratum in: Rev Neurol (Paris).* 2022 Jun;178(6):634.
3. Cherry JD. Ongoing Measles in the Developed and Developing World. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024 Apr 24;13(4):233-236.
4. Gunasekaran PK, Saini AG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol.* 2025 Jul; 54:101207. doi: 10.1016/j.spen.2025.101207. Epub 2025 Jun 21. PMID: 40701692
5. Krumova S, Andonova I, Stefanova R, Nenkov G, Genova-Kalou P. Measles Virus and Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Clin Lab.* 2022 Sep 1;68(9).

	Olgu 1	Olgu 2
Yaş / Cinsiyet	6 yaş / Erkek	5 yaş / Kız
Başvuru yakınmaları ve süre	Baş dönmesi, konuşmada yavaşlama/bozulma, koordinasyon bozukluğu, tremor, ince beceri ve el yazısında bozulma, unutkanlık	Aynı gün 3 kez sabit bakış + ekstremitelerde kasılma; ilerleyici konuşma azalması/bozulma, yürüyememe, anlamsız gülme, bilinç bozulması
Aşı öyküsü	1 yaşında kızamık aşısı yapılmış	1 yaşında kızamık aşısı yapılmış
Kızamık geçirme öyküsü	Sağlık Bakanlığı kayıtlarında pozitif	Sağlık Bakanlığı kayıtlarında pozitif
Özgeçmiş	Son 2 ay Concerta 18 mg, 9 aylıkken ateşli-döküntülü hastalık, konuşmada geçikme	Prenatal/perinatal/postnatal özellik yok; 7 aylıkken ateşli hastalık + yatış
Soygeçmiş	Anne-baba kuzen, 2 erkek kardeş MPS tip 4	Anne-baba kuzen, 3 kardeş sağlıklı



	Olgu 1	Olgu 2
Nörolojik muayene	Disartri, dismetri, serebellar ataksi, ince beceriler bozuk, DTR hiperaktif; klonus/Babinski negatif, miyoklonik jerkler	Genel durum orta-kötü, bilinç konfüze, oryantasyon/kooperasyon yok, ışık-cisim takibi yok, ışık refleksleri mevcut; desteksiz oturma yok, meningeal irritasyon yok, DTR mevcut, klonus/babinski yok
EEG	İlk EEG: zemin düzensizliği + fokal epileptik anormallik varken, benzodiazepinli EEG: periyodik yüksek voltajlı kompleksler mevcut	Benzodiazepinli EEG: yaygın disorganizasyon + miyoklonik atımlarla periyodik kompleksler suprese değil
Beyin MRG (erken dönem)	Normal	Normal
BOS	Direkt bakı/kültür/biyokimya/viral PCR normal, kızamık IgG: 251290 U/mL (>25), kızamık IgG indeksi 9,2 (>1,5 pozitif), IgG indeksi 4,47 (0,2-0,6)	Direkt bakı/kültür/biyokimya/viral PCR normal; kızamık IgG >230 U/mL (>25), IgG indeksi 6,54 (0,2-0,6), kızamık IgG indeksi pozitif
Ek test	—	VEP: anlamlı kortikal yanıt alınamadı
Tedavi/izlem	SSPE bildirimi, inosin pranobeks başlandı, gastrotomi-trakeostomi, destek/fizik tedavi	SSPE bildirimi, inosin pranobeks başlandı, destek/fizik tedavi

Tablo1. SSPE tanılı iki olgunun demografik, klinik ve paraklinik özellikleri



PS - 167 İnternükleer Oftalmopleji ile Başvuran Adölesan Multipl Skleroz Olgusu

İlknur Cankurt¹, Dilek Cebeci², Zeynep Öztürk¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalığı olup çocukluk ve adölesan dönemde nadir görülmektedir (1). Pediatrik başlangıçlı MS olgularının erişkinlere kıyasla daha sık polifokal başlangıç gösterdiği ve optik sinir ile beyin sapı tutulumunun ön planda olabildiği bildirilmiştir (1,2).

İnternükleer oftalmopleji (İNO) ise medial longitudinal fasikül tutulumuna bağlı gelişen ve pediatrik MS olgularında nadir bildirilen bir klinik bulgudur (3). Bu olguda, optik nörit ve İNO ile başvuran adölesan bir MS hastamızı sunmayı planladık.

Olgu

16 yaş erkek hasta, altı gündür devam eden vücudunun sağ tarafında uyuşma ve karıncalanma, denge kaybı, baş dönmesi, sağ kulakta işitme azalması ve binoküler bakış sırasında belirginleşen görme bulanıklığı şikâyetleri ile başvurdu. Monoküler bakışta görmesi normaldi. Öz ve soygeçmişinde ailede MS öyküsü yoktu. Hastanın öyküsünde, başvurudan yaklaşık 15 gün önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu.

Nörolojik muayenesinde pupiller izokorik olup direkt ve indirekt ışık refleksleri doğaldı. Sol gözde yukarı bakış sırasında sakkadik hareketler ve sol gözde görme keskinliğinde azalma saptandı. Sağ göz her yöne serbest iken sol mediale -2 kısıtlı laterale -1 kısıtlı

superiora bakışta sol gözde vertikal nistagmus mevcuttu.

Sol üst ekstremitede hafif dismetri mevcuttu. Yürüyüş ataksik ve tandem yürüyüş bozuk olup Romberg testi pozitif. Kas gücü ve derin tendon refleksleri normal olarak değerlendirildi.

Kontrastlı kranial MR görüntülemesinde bilateral posterior periventriküler beyaz cevherde, sol anterior periventriküler beyaz cevherde, bazal ganglionlar düzeyinde sağda inferiorda, solda temporal lobda, her iki oksipital lobda ve solda korpus kallozumda periventriküle dik görünümde ve bunlara ek olarak sol süperior serebellar pedinkülde, pons düzeyinde sağ anteriorda, solda anterior ve posterior T2 FLAIR hiperintens fokal sinyal değişiklikleri izlendi. Korpus kallozumdaki lezyonda postkontrast görüntülerde hiperintensite izlenmekle birlikte pre kontrast görüntülerde bu düzey net olarak görülmeyenmişti. Sağda lateral ventrikül oksipital horn komşuluğundaki lezyonda da kontrastlanma mevcuttu. Kontrastlanan lezyonlarda ve sol süperior serebellar pedinkül düzeyindeki lezyonda diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde hiperintensite izlenmekteydi.

Bulgular ön planda demiyelinizan hastalık lehine değerlendirildi. BOS incelemesinde oligoklonal bant tip 2 pozitif saptandı. Anti-MOG IgG ve anti-AQP4 IgG testleri negatif, sitolojisi normal olarak raporlandı. Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular birlikte değerlendirildiğinde hastaya adölesan başlangıçlı multipl skleroz tanısı konuldu. Pons düzeyindeki lezyona bağlı İNO + Optik nörit düşünülerek tedavisi başlandı.

Tartışma

Pediatrik MS olguları sıklıkla polifokal başlangıç göstermekte olup optik nörit, beyin sapı ve serebellar tutulum sık karşılaşılan bulgular arasındadır (1,4). İnternükleer oftalmopleji ise pediatrik yaş grubunda nadir görülmekle birlikte, demiyelinizan hastalıklar açısından ayırt edici bir klinik bulgu olarak kabul edilmektedir (3). Bu olguda MOG antikor ilişkili hastalık ve NMO spektrum hastalıklarının serolojik olarak dışlanması, oligoklonal bant pozitifliği ve tipik MR bulguları MS tanısını desteklemiştir (2). Erken tanı ve uygun immünomodülatör tedavi, atak sıklığını azaltmak ve uzun dönem nörolojik sekelleri önlemek açısından büyük önem taşımaktadır (4).

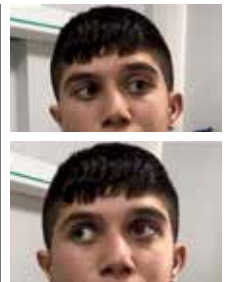
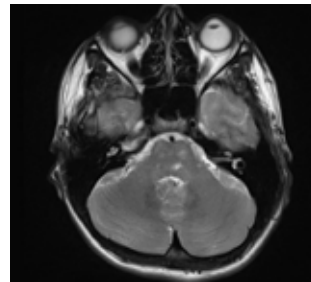
Sonuç

Adölesan dönemde optik nörit, okülomotor bozukluklar ve beyin sapı bulguları ile başvuran hastalarda multipl skleroz ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. İnternükleer oftalmopleji, pediatrik MS'in nadir ancak tanı açısından değerli bir bulgusu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, İNO

Kaynaklar

1. Montalban X, Lebrun-Frény C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, Amezcu L, Banwell B, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025 Oct;24(10):850-865. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2025 Nov;24(11):e13. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00355-2. PMID: 40975101.
2. Wong, Y.Y.M.; De Mol, C.L.; Van Der Vuurst De Vries, R.M.; Van Pelt, E.D.; Ketelslegers, I.A.; Catsman-Berrevoots, C.E.; Neuteboom, R.F.; Hintzen, R.Q. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2019, 6, e528.
3. Chen, Lingac; Gordon, Lynn Kab. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Current Opinion in Ophthalmology* 16(5):p 315-320, October 2005. DOI:10.1097/O1.icu.0000179804.49842.e2
4. Alexandra B. Kornbluh, Ilana Kahn, Pediatric Multiple Sclerosis, *Seminars in Pediatric Neurology*, Volume 46, 2023, 101054, ISSN 1071-9091, <https://doi.org/10.1016/j.spen.2023.101054>.





PS - 169 Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde İntravenöz İmmunoglobulin (IVIG) Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

İpek Burcu Parlak İbiş¹, Safa Mete Dağdaş¹, Mehmet Semiz¹, Pınar Gençpınar¹, Nihal Olgaç Dünder¹

¹İzmir Bayraklı Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İzmir

Amaç: İntravenöz immünoglobulinler (IVIG), havuzlanmış insan plazmasından üretilen steril, saflaştırılmış IgG ürünleridir; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafınca çeşitli endikasyonlar için ruhsatlandırılmıştır. Çalışmamızda, kurumumuzda IVIG kullanımının uluslararası klinik kılavuzlara uyumunu, klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Retrospektif kesitsel çalışmamızda, Ekim 2023-Ocak 2026 tarihleri arasında hastanemiz çocuk nöroloji kliniğinde; IVIG tedavisi alan, 0–18 yaş aralığındaki tüm hastalar dâhil edildi.

Bulgular: Hastaların 22'si (%51,2) erkek, 21'i (%48,8) kız cinsiyette olup; başvuru ortanca yaşı 132 aydı (26-216ay±57,1). Klinik endikasyonlar Tablo-1'de özetlenmiştir. Sekiz hastada (%18,6) nöroşöğren n=1, GBS n=3, seronegatif NMOSD n=1, 1'i influenza A ensefaliti olmak üzere ensefalit n=3) tedavide plazmaferéz uygulandı. Dört hastada (%9,3) (anti-NMDAR ensefaliti n=2, seronegatif NMOSD n=1, GBS n=1) tedavide rituksimab uygulandı. Onüç hastada (%30,2) (nöroşöğren n=2, LETM n=2, anti-NMDAR ensefaliti n=2, miyasteni graves n=1, seronegatif NMOSD n=1, MS n=1, CIDP n=1, CSWS n=1, enfeksiyon ilişkili ensefalit n=2) IVIG tedavisine ek olarak steroid tedavisi uygulandı. Dört hastada IVIG tedavisine kısmi yanıt alındı; bir hastada takipte CMT tip1, bir hastada ATP1A geninde patojenik homozigot varyant saptandı. Rasmussen's ensefaliti tanısı ile izlediğimiz hastaya takrolimus uygulandı, bir GBS hastasında tedaviye kısmi yanıt alındı. IVIG profilaktik tedavisine 25 hastada (%58,1) devam edildi. Tedavi öncesi modifiye Rankin skalası (mRS) engellilik skor ortalamasının 2, 53(0-5±1,72)'den, 0,69'a (0-3±1,08) gerilediği görüldü (p=0,019). Beş hastada IVIG infüzyonu esnasında minör yan etki gözlemlendi; IVIG'e bağlı ciddi bir komplikasyon gözlenmedi.

Tablo 1: IVIG tedavisi nörolojik endikasyon gruplarının sınıflandırılması

Endikasyon Kategorisi	Endikasyon Grupları Tanımlaması
Santral sinir sistemi (SSS) endikasyonları (n=28, %65,1)	
Ensefalit (n=14)	Enfeksiyon ilişkili ensefalit (n=7) Influenza A (n=1), Covid-19 (n=1), akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit (n=1), Diğerleri (n=4) Anti-NMDAR ensefaliti (n=3) Akut dissemine ensefalomyelit (n=1) Rasmussen's ensefaliti (n=1) Diğer otoimmün ensefalitler (GAD-ab pozitif) (n=2)
İnflamatuvar demiyelinizan SSS hastalıkları (n=5)	Optik nörit (n=1) Transvers Miyelit (n=1) MOGAD (n=1) Seronegatif NMOSD (n=1) Multipl skleroz (n=1)
Epilepsiler (n=4)	Uyku Sırasında Sürekli Dalgalarla Seyreden Epileptik Ensefalopati (CSWS) (n=4)
Post-enfeksiyöz hareket bozuklukları (n=2)	Akut serebellar ataksi (n=2)
Pediyatrik akut nöropsikiyatrik sendromlar (n=3)	PANDAS (n=3)
Periferik sinir sistemi(PSS) endikasyonları (n=11, %25,6)	
Demiyelinizan nöropatiler (n=9)	Guillain Barre Sendromu (n=6) AMAN (n=3), diğerleri (n=3) Miller Fischer Sendromu (n=1) CIDP (n=1) (motor aksonal nöropati) Duyusal Nöropati (n=1)
Nöromusküler kavşak hastalıkları (n=2)	Miyastenia Graves (n=2)
Santral+ Periferik sinir sistemi (SSS+PSS) endikasyonları (n=4, %9,3)	
Sistemik inflamatuvar hastalıklar (n=2)	Nöroşöğren Sendromu (n=2)
Genetik otoimmün hastalıklar (n=2)	Ataksi telenjiyektazi (n=2)

Sonuç: Çalışmamızda IVIG tedavisinin en sık endikasyonu ensefalit iken bunu demiyelinizan nöropatilerden GBS takip etmekteydi. FDA ve randomize kontrollü çalışmalara dayalı klinik kılavuzlarla kıyaslandığında, günümüzde çok daha geniş bir alanda kullanıldığını görmekteyiz. Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları; modifiye Rankin Skalası (mRS) engellilik skorunun geriye dönük olarak belirlenmesi ve diğer immün tedavilerin eş zamanlı uygulanmasından ötürü IVIG'in etkinliğinin net değerlendirilememesidir. IVIG'in nörolojik hastalıklarda terapötik potansiyele sahip olduğu açıktır; tedavi yaklaşımlarının karşılaştırılabilmesi için daha geniş kapsamlı standartlaştırılmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ensefalit , intravenöz immünoglobulin (IVIG), nöroimmünoloji



PS - 171 KENDİNİ SINIRLAYAN SANTROTEMPORAL DİKEN DALGALI EPİLEPSİDEN CSWS'YE PROGRESSE OLAN OLGUDA EŞLİK EDEN OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ

İrem Gökbülak¹, Ayşegül Danış¹

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

GİRİŞ

Kendini sınırlandıran santrotemporal diken dalgalı epilepsinin başlangıcından ortalama 1-2 yıl sonra CSWS/SWAS'a ilerleyebildiği ve bu açıdan hastaların takip edilmesi gerektiği bilinmektedir. CSWS, NREM uykusunda belirginleşen uyku sırasında sürekli ani diken dalga aktivitesi gösteren, yaş bağımlı, başlangıcı çocukluk çağında, pik yaşı 4-5 yaş, kendini sınırlandıran, bilişsel veya davranışsal bozukluklarla seyreden, klinik nöbetin eşlik ettiği veya etmediği, bir epilepsi sendromudur. NREM uykusu, talamokortikal yollardaki artmış senkronizasyon nedeniyle epileptiform deşarjların ve nöbetlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırırken, REM uykusundaki asenkronize beyin aktivitesi epileptik aktiviteyi baskılayıcı özellik taşır. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), genel popülasyona kıyasla epileptik çocuklarda çok daha yüksek oranda (yaklaşık %20-33) görülen ve epilepsinin klinik seyrini şiddetlendiren bir uyku bozukluğudur. Bu sunumda, Kendini sınırlandıran santrotemporal diken dalgalı epilepsi tanısı sonrası CSWS'ye progresse olan ve OSAS saptanan bir olgu aracılığıyla, epilepsi ve uyku apnesi arasındaki birbirini besleyen patofizyolojik mekanizmaların ve farmakolojik zorlukların vurgulanması amaçlandı.

OLGU

Kendini sınırlandıran santrotemporal diken dalgalı epilepsinin başlangıcından ortalama 1-2 yıl sonra CSWS/SWAS'a ilerleyebildiği ve bu açıdan hastaların takip edilmesi gerektiği bilinmektedir. CSWS, NREM uykusunda belirginleşen uyku sırasında sürekli ani diken dalga aktivitesi gösteren, yaş bağımlı, başlangıcı çocukluk çağında, pik yaşı 4-5 yaş, kendini sınırlandıran, bilişsel veya davranışsal bozukluklarla seyreden, klinik nöbetin eşlik ettiği veya etmediği, bir epilepsisendromudur. NREM uykusu, talamokortikal yollardaki artmış senkronizasyon nedeniyle epileptiform deşarjların ve nöbetlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırırken, REM uykusundaki asenkronize beyin aktivitesi epileptik aktiviteyi baskılayıcı özellik taşır. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), genel popülasyona kıyasla epileptik çocuklarda çok daha yüksek oranda (yaklaşık %20-33) görülen ve epilepsinin klinik seyrini şiddetlendiren bir uyku bozukluğudur. Bu sunumda, Kendini sınırlandıran santrotemporal diken dalgalı epilepsi tanısı sonrası CSWS'ye progresse olan ve OSAS saptanan bir olgu aracılığıyla, epilepsi ve uyku apnesi arasındaki birbirini besleyen patofizyolojik mekanizmaların ve farmakolojik zorlukların vurgulanması amaçlandı.

ANAHTAR KELİMELEER: epilepsi, obstrüktif uyku apnesi, SWAS

TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi ve OSAS, birbirini karşılıklı besleyen kısır bir döngü oluşturmaktadır. OSAS'ın epilepsinin sıklığını, şiddetini ve tedaviye yanıtını olumsuz etkilediği, aynı zamanda bazı antiepileptik tedavi yaklaşımlarının da OSAS'ı kötüleştirebildiği bilinmektedir. Valproat iştah artışıyla kilo alımını arttırmaktadır. CSWS tedavisinde sıkça tercih edilen bir benzodiazepin olan klobazam ise üst solunum yolu kas tonusunu azaltır ve hipoksiye ventilatuar yanıtı baskılayarak apne ataklarını uzatabilmektedir. OSAS'taki apne atakları, beyinde aralıklı hipoksi ve hiperkarbiye neden olarak oksidatif stresi artırır ve nöronal eksitabilitiyi uyarır.

Ancak asıl kritik mekanizma uyku mimarisindeki bozulmadır. Apne ataklarına bağlı gelişen tekrarlayan uyanıklıklar, uykunun nöbetlere karşı koruyucu olan ve

epileptiform deşarjları baskılayan REM evresini ciddi şekilde kısıtlar. REM uykusundan mahrum kalan beyinde nöbet eşiği düşer. Ayrıca, apne kaynaklı bölünmeler hastanın epileptiform deşarjların en yoğun yaşandığı hafif NREM uykusunda daha fazla zaman geçirmesine neden olarak, CSWS tablosundaki sürekli diken-dalga aktivitesini şiddetlendirir. Özellikle CSWS gibi yüksek epileptik aktivite gösteren, kognitif yıkım riski taşıyan ve çoklu antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda OSAS sıklığı artmaktadır. Adenotonsillektomi veya CPAP gibi yöntemlerle OSAS'ın tedavi edilmesi, sadece solunum parametrelerini değil; uyku mimarisini restore ederek epileptik deşarjları baskılar ve nöbet sıklığında azalma sağlayabilir.

Çocuk Nörolojisi Kliniklerinde izlenen, özellikle ilaca dirençli veya politerapi alan epileptik çocukların uyku hijyeni, horlama ve solunum bozuklukları açısından rutin olarak sorgulanması elzemdir. Nöbet kontrolünü iyileştirmek ve nörokognitif bozulmayı engellemek adına gerekli olgularda erken dönemde PSG planlanmalı, Kulak Burun Boğaz, Ortodonti uzmanları ile multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Goyal M, Mishra P, Jaseja H. Obstructive sleep apnea and epilepsy: understanding the pathophysiology of the comorbidity. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2023 Aug 15;15(4):105-114. PMID: 37736503; PMCID: PMC10509561.
2. Al-Biltagi MA. Childhood epilepsy and sleep. World J Clin Pediatr. 2014 Aug 8;3(3):45-53. doi: 10.5409/wjcp.v3.i3.45. PMID: 25254184; PMCID: PMC4162437.
3. Jaseja H, Goyal M, Mishra P. Drug-Resistant Epilepsy and Obstructive Sleep Apnea: Exploring a Link Between the Two. World Neurosurg. 2021 Feb;146:210-214. doi: 10.1016/j.wneu.2020.11.099. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248305.
4. Avital D, Noyman I, Bistrizter J, Goldbart A, Hazan G, Langman Y, et al. High prevalence of epilepsy in pediatric patients with obstructive sleep apnea-a large-scale cross-sectional study. Eur J Pediatr. 2025;184:278.
5. Krutoshinskaya Y, Coulehan K, Pushchinska G, Spiegel R. The Reciprocal Relationship between Sleep and Epilepsy. J Pers Med. 2024 Jan 20;14(1):118. doi: 10.3390/jpm14010118. PMID: 38276240; PMCID: PMC10817641.
6. Gogou M, Haidopoulos K, Eboriadou M, Pavlou E. Sleep apneas and epilepsy comorbidity in childhood: a systematic review of the literature. Sleep Breath. 2015 May;19(2):421-32. doi: 10.1007/s11325-014-1076-8. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25404374.



PS - 172 Beyin Sapı Tutulumuyla Seyreden Nadir Bir Postenfeksiyöz Ensefalit: Bickerstaff Ensefaliti

İrem Gökbülak¹, Seda Türkmen², Gülay Göktaş Akmandor², Sıddıka Halıcıoğlu³, Ayşegül Danış¹

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

³Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Radyoloji ABD

GİRİŞ

Klinik ve patofizyolojik özellikleri itibarıyla Miller Fisher Sendromu ve Guillain-Barré Sendromu ile aynı spektrumda yer aldığı kabul edilen Bickerstaff Beyin Sapı Ensefaliti (BBE), hem merkezi hem de periferik sinir sistemini eş zamanlı olarak etkileyebilen nadir, immün aracılı inflamatuvar bir bozuktur. Bu olgu sunumuyla birlikte benzer klinik bulgulara sahip hastalarda BBE gibi nadir bozukluklara dikkat çekmeyi ve erken tanıda MRG'nin önemini vurgulamayı amaçladık.

OLGU

Beş yaşında, 36 haftalık sezaryen ile monozygot ikiz eşi olarak doğmuş (ikiz kardeşi de epilepsi ile takipli), yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsü olmayan, konuşmada gerilik sebebiyle halihazırda Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde ayaktan takip edilen bir erkek hasta sunulmaktadır. Hasta 10 gün önce başlayan ateş, burun akıntısı ve öksürük şikayetleriyle dış merkez acil servisine başvurmuş, semptomatik tedavi verilerek taburcu edilmiştir. Üç gün sonra ateşi 39°C'ye yükselmiş ve yürüme gücünü geliştirmiş; bağımsız yürüyebilen hasta artık destekli şekilde güçlükle yürüyebilmeye başlamıştır. Nörolojik muayenesinde hastada şiddetli ataksi nedeniyle bağımsız yürüyememe, derin tendon reflekslerinde artış, bilateral babinski pozitifliği, ense sertliği, üst ekstremitelerde dismetri, boyunda titübasyon, oftalmopleji, konuşmada yavaşlama ve mental durum değişikliği mevcuttu. Diffüzyon MRG'de patoloji saptanmadı. Beyin MRG'sinde kontrastlanma saptanmadı, pons posterior kesimde ve sol yarımında, sol orta serebellar pedikül ve sol serebellar hemisferde FLAIR sekansında T2 hiperintensiteler görüldü. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; BOS açılış basıncı 31 cm H₂O idi. BOS proteini yüksek (43 mg/dl) saptandı, hücre görülmedi. BOS kültürü ve anti gangliozid antikor paneli negatif sonuçlandı. Hastaya, ampirik antibiyotik tedavileri başlandı. Bickerstaff Beyin Sapı Ensefaliti tanısı düşünülerek intravenöz İmmünglobulin ve pulse kortikosteroid tedavisi başlandı. Bu tedavilerinde sonrasında hızlı ve belirgin klinik iyileşme gözlenmesi BBE tanısını destekleyen klinik bir bulguydu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bickerstaff ensefaliti, tipik olarak enfeksiyondan birkaç gün sonra gelişen akut beyin sapı demiyelinizan bir bozuktur. Klinik olarak oftalmopleji, ataksi, bilinç değişikliği ve piramidal yol bulgularıyla ortaya çıkar. Patogenezi net bilinmemekle birlikte, Campylobacter jejuni, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae ve SARS-CoV-2 gibi enfeksiyonların tetiklediği immün aracılı çapraz reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

GBS, MFS ve BBE arasında antigangliozid antikorlarının varlığı gibi örtüşen özellikler vardır ve bu üç sendrom post-enfeksiyöz demiyelinizan hastalıklar spektrumu içinde değerlendirilir. Odaka ve ark., 2003'te bu üç sendromun aynı immünolojik durumun farklı fenotipleri olduğundan bahsetmiştir.

BBE'de tanı klinik öykü, nörolojik muayene ve nörogörüntülemeyle konur. Lomber ponksiyon, bakteriyel menenjit gibi spesifik tedavi gerektiren durumları dışlamak için yapılır. BOS incelemesinde yaklaşık %40 hastada lenfositik pleositoz, %59'unda protein yüksekliği, %19'unda albuminositolojik disosiasyon görülebilir. Serum anti-GQ1b antikorları hastaların yaklaşık üçte ikisinde bulunur. Beyin MRG'sinde beyin sapı, serebellum veya talamusta T2 FLAIR hiperintens lezyonlar yaklaşık %30 hastada görülür. Kontrast tutulumu değişken olup her zaman gözlenmez. Takipte kontrastlı MRG ile FLAIR sekanslar faydalıdır. Ayrıca tanıda serebrovasküler hastalıklar, Wernicke ensefalopatisi, botulizm, miyastenia gravis, beyin sapı tümörleri, hipofiz apopleksisi, akut dissemine ensefalomyelit, multipl skleroz, nöro-Behçet ve lenfoma düşünülmelidir. EEG'de genellikle teta-delta frekanslarında yavaş dalga aktivitesi görülebilir. Hastaların çoğu immünomodülatör ilaçlarla (plazmaferez veya IVIG) tedavi edilir; monoterapi veya kombinasyon kullanılabilir. BBE hastalarında prognoz iyidir. Optimal tedavi stratejisi net olmamakla birlikte IVIG, plazma değişimi kadar etkili bulunmuştur. Metilprednizolon ve IVIG kombinasyonunun etkinliği tartışmalıdır; bazı çalışmalar, yüksek doz metilprednizolon ve IVIG kombinasyonunun IVIG monoterapisinden daha etkili olabileceğini göstermiştir. BBE, akut post-enfeksiyöz beyin sapı disfonksiyonu ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Beyin MRG'si tanıda kritik öneme sahiptir ve BOS'taki anti-GQ1b antikorlarının varlığı tanıyı destekler. Erken tanı ve uygun immünomodülatör tedaviyle prognoz genellikle iyidir. Bu olgunun önemi nadir oluşu ve tedavi sonrası hızlı ve dramatik klinik iyileşme için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Michev, A., et al., *Bickerstaff Brainstem Encephalitis and overlapping Guillain-Barre syndrome in children: Report of two cases and review of the literature*. Eur J Paediatr Neurol, 2019. **23**(1): p. 43-52.
2. Pantbalekundri, N., et al., *Bickerstaff's Brainstem Encephalitis and Miller Fisher Syndrome: A Rare Overlap*. Cureus, 2024. **16**(2): p. e55000.
3. Chowdhry, M., S. Agrawal, and M.L. S., *A case of Bickerstaff encephalitis with overlapping Gullian Barre syndrome in a pediatric patient treated with therapeutic plasma exchange*. Transfus Apher Sci, 2021. **60**(6): p. 103260.
4. Llorente Ayuso, L., et al., *Bickerstaff encephalitis after COVID-19*. J Neurol, 2021. **268**(6): p. 2035-2037.
5. Abide, Z., et al., *Bickerstaff brainstem encephalitis: A case report*. Radiol Case Rep, 2023. **18**(8): p. 2704-2706.
6. Odaka, M., et al., *Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome*. Brain, 2003. **126**(Pt 10): p. 2279-90.
7. Roos, R.P., et al., *An elderly patient with Bickerstaff brainstem encephalitis and transient episodes of brainstem dysfunction*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 821-4.



8. Sonnevile, R. and M. Wolff, *[Acute disseminated encephalomyelitis and severe post-infectious encephalitis]*. Reanimation, 2007. **16**(6): p. 452-462.
9. Nishimoto, Y., et al., *Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination*. J Neuroimmunol, 2004. **148**(1-2): p. 200-5.
10. Akar, G., et al., *Bickerstaff Brain Stem Encephalitis: Case Report*. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology, 2015. **10**: p. 73-75.
11. Hussain, A.M., et al., *Bickerstaff's brainstem encephalitis related to Campylobacter jejuni gastroenteritis*. J Clin Pathol, 2007. **60**(10): p. 1161-2.
12. Hughes, R.A., et al., *Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review*. Brain, 2007. **130**(Pt 9): p. 2245-57.
13. Odaka, M., et al., *Side effects of combined therapy of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome*. Eur Neurol, 2005. **53**(4): p. 194-6.



PS - 173 MEN-1'de Nadir Birliktelik: Vitamin D Eksikliğine Bağlı Sekonder Hiperparatiroidi ve Psödötümör Serebri

İrem Gökbülak¹, Ayşegül Daniş¹, Semih Bolu²

¹ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

² Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Endokrinolojisi BD

GİRİŞ

Multipl endokrin neoplazi sendromları, genellikle otozomal dominant geçiş gösteren ve birden fazla endokrin bez tümörüyle karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1) sendromu; 11q13 kromozomal bölgesinde yer alan ve menin proteinini kodlayan MEN1 genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelen, paratiroid, ön hipofiz, pankreatiko-duodenal ve adrenokortikal nöroendokrin tümörler, bronşial karsinoidler ve anjiyofibromlarla seyredabilen klinik bozukluktur.

Psödötümör serebri sendromu (PTSS) ise; hidrosefali veya yer kaplayan intrakraniyal bir lezyon olmaksızın, kafa içi basınç artışı klinik bulguları ve normal beyin omurilik sıvısı (BOS) kompozisyonu ile karakterize edilen bir sendromdur. Genel popülasyonda nadir görülmekle birlikte kadınlarda erkeklere oranla daha sık rastlanmaktadır. Etiyolojik açıdan idiyopatik (primer) veya sekonder PTSS olarak sınıflandırılır. Klinik bulgular hastanın yaşına, intrakraniyal basınç artışının düzeyine ve süresine göre değişkenlik göstermektedir. En sık karşılaşılan semptom baş ağrısı olmakla birlikte, tabloya sıklıkla fotofobi, bilinç değişikliği, pulsatil tinnitus, fonofobi, baş dönmesi, boyun ve sırt ağrısı, noktüri eşlik edebilmektedir. Nadir olgularda ise klinik yalnızca izole papilödemle prezen- te olabilmektedir. Kafa içi basınç artışı sendromunda sekonder etiyolojik nedenlerin dışlanması, doğru tanı ve etkin tedavi açısından kritik öneme sahiptir.

Bu olgu sunumunda bilinen MEN-1 sendromu tanısı olan ve PTSS gelişimi açısından çoklu risk faktörleri barındıran bir hastada, D vitamini eksikliğine sekonder gelişen hiperparatiroidi zemininde ortaya çıkan sekonder PTSS tablosunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

On yedi yaşında, bilinen MEN-1 sendromu tanısı olan kız hasta, rutin oftalmolojik muayenesi sırasında sağ gözde optik disk sınırlarının silik izlenmesi ve retinal sinir lifi tabakası kalınlığında artış (sağda 218 µm, solda 127 µm) saptanması üzerine Çocuk Nörolojisi Kliniğine başvurdu. Hastanın derinleştirilen anamnezinde baş ağrısı ve pulsatil tinnitus şikayetlerinin de bulunduğu öğrenildi. Kranial ve orbita manyetik rezonans görüntülemeleri PTSS ile uyumluydu. MR venografide . diagnostik amaçlı gerçekleştirilen lomber ponksiyonda açılış basıncı 38 cmH₂O olarak ölçüldü. BOS biyokimyasal ve hücresel incelemesi normal sınırlarda saptandı. Mevcut klinik ve radyolojik bulgularla hastaya, PTSS tanısı konularak asetazolamid tedavisi başlandı. Etiyolojiye yönelik yapılan laboratuvar incelemelerinde artmış parathormon düzeyi (92 pg/mL), normal serum kalsiyum (8,6 mg/dL) ve rölatif vitamin D düşüklüğü saptandı. Hiperkalseminin eşlik etmediği bu izole yüksek parathormon tablosu, primer hiperparatiroidiye ekarte ettirip mevcut durumun D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi olduğunu destekledi. Dolayısıyla hastadaki PTSS tablosunun, bu endokrinolojik düzensizliğe sekonder geliştiği düşünüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk ve adolesan dönemde karşılaşılan PTSS olguları yalnızca idiyopatik bir durum olarak değerlendirilmemeli; altta yatan olası sekonder etiyolojik faktörlerin çok yönlü araştırılması, tanı ve yönetim sürecinin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır. MEN sendromlu hastalarda; hiperparatiroidi, adrenal tümörlere sekonder hiperkortizolizm veya cerrahi müdahaleler sonrası gelişebilecek glukokortikoid eksikliği gibi endokrinolojik düzensizlikler sekonder PTSS gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Ayrıca ülkemizde endemik olarak sık görülen vitamin D eksikliği de parathormon üretimini uyarak BOS üretim emilim dengesini bozabilmekte ve sonuç olarak intrakraniyal basınç artışına yol açabilmektedir. Sistemik ve nöroendokrin hastalıkları olan bireylerde multidisipliner klinik yaklaşım son derece önemlidir.

Bu olgu, MEN-1 sendromu zemininde sekonder hiperparatiroidiye bağlı gelişen PTSS tablosunu sunması açısından literatüre katkı sağlamaktadır. Özellikle endokrinopatisi olan pediatrik olgularda semptomların ayrıntılı analizi; sekonder komplikasyonların erken tanınması ve kalıcı görme kaybı gibi ciddi nörolojik sekellerin önlenmesi açısından hayati önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: hiperparatiroidi , men1 , psödötümör serebri

KAYNAKLAR

1. Hoffmann, J., et al., *European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension*. J Headache Pain, 2018. **19**(1): p. 93.
2. Per, H., et al., *Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri in children: etiological, clinical features, treatment and prognosis*. Brain Dev, 2013. **35**(6): p. 561-8.
3. Markey, K.A., et al., *Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions*. Lancet Neurol, 2016. **15**(1): p. 78-91.
4. Standridge, S.M., *Idiopathic intracranial hypertension in children: a review and algorithm*. Pediatr Neurol, 2010. **43**(6): p. 377-90.
5. Aylward, S.C. and R.E. Reem, *Pediatric Intracranial Hypertension*. Pediatr Neurol, 2017. **66**: p. 32-43.
6. Thurtell, M.J. and A. Kawasaki, *Update in the Management of Idiopathic Intracranial Hypertension*. Neurol Clin, 2021. **39**(1): p. 147-161.
7. Friedman, D.I., G.T. Liu, and K.B. Digre, *Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children*. Neurology, 2013. **81**(13): p. 1159-65.
8. Gaier, E.D. and G. Heidary, *Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension*. Semin Neurol, 2019. **39**(6): p. 704-710.
9. Beres, S.J., *Update in Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome*. Semin Neurol, 2020. **40**(3): p. 286-293.



10. Tan, M.G., et al., *Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes*. Am J Clin Dermatol, 2020. **21**(2): p. 163-172.
11. Al-Salameh, A., et al., *Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1*. Nat Rev Endocrinol, 2021. **17**(4): p. 207-224.
12. Szabo Yamashita, T., et al., *Pediatric primary hyperparathyroidism: Surgical pathology and long-term outcomes in sporadic and familial cases*. Am J Surg, 2023. **225**(4): p. 699-702.



PS - 174 VPS16 Mutasyonunda Uyku Apnesi Gelişimi: Kraniofasial Obstrüksiyon ve Nörodejeneratif Sürecin Polisomnografik Yansıması

İrem Gökbülak¹, Ayşegül Danış¹

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

Giriş

Hücre içi veziküler transportta kritik rol oynayan VPS16 genindeki homozigot mutasyonlar, klasik bir lizozomal enzim eksikliği olmamasına rağmen Mukopolisakkaridoz (MPS) plus sendromu benzeri tabloyla ilişkilendirilmiştir. Bu gendeki bozukluklar glikozaminoglikan birikimi, iskelet displazisi, nöromotor gelişim geriliği, organomegali gibi sistemik bulgulara yol açar. Literatürde MPS tanılı çocukların %80'inden fazlasında obstrüktif uyku apnesi dahil uyku bozuklukları geliştiği bilinmektedir. Bu çalışmada, VPS16 mutasyonlu bir hastada gelişen obstrüktif uyku apnesi tablosunun kraniofasial, anatomik ve nörodejeneratif nedenlerinin sunulması amaçlandı.

Olgu

Akraba evliliği sonucu dünyaya gelen 11 yaşındaki kız hasta; ağır konjenital nötrojeni ve kronik karaciğer hastalığı tanılarla izlenmekteydi. Klinik muayenesinde MPS benzeri kaba yüz görünümü, makroglossi, splenomegali, derin tendon reflekslerinde kayıp, distal ekstremitelerde kontraktür mevcuttu. Görüntülemelerde sekonder portal hipertansiyon bulguları ve masif splenomegali saptanmıştı. Son altı aydır gece uyuyamama, şiddetli horlama, tanıklı apne ve sabah yorgun uyanma şikayetleriyle başvuran hastaya polisomnografi planlandı.

Polisomnografi kayıtlarında, hastanın uyku süresince sık tekrarlayan apne ve hipopne atakları ile birlikte derin oksijen satürasyon düşüklükleri yaşadığı saptandı. Uyku mimarisinin ileri derecede bozulduğu, özellikle solunum kas tonusunun fizyolojik olarak azaldığı, REM uykusunun neredeyse hiç izlenmediği görüldü. Bu bulgularla hastaya Ağır OSAS tanısı konularak, uykuda solunum destek cihazı kullanımı planlanması amacıyla Çocuk Göğüs Hastalıklarına yönlendirildi.

Tartışma

MPS ve MPS plus spektrumundaki hastalarda solunum yolu tıkanıklığı multifaktöryeldir. OSAS gelişiminin temelinde; glukozaminoglikanların faringeal, laringeal yumuşak dokularda birikmesi, adenotonsiller hipertrofi ve makroglossi gibi kraniofasial darlıklar yatmaktadır. Bununla birlikte, hastamızda izlenen masif splenomegali ve karaciğer büyüklüğü diyafram hareketini kısıtlayarak apne ve hipoventilasyon tablosunu daha da ağırlaştırmaktadır. VPS16 mutasyonu sadece anatomik bir depo hastalığı değil, otofagozom-lizozom füzyonunu bozarak nöronal kayba ve santral solunum kontrolünün etkilenmesine zemin hazırlayan bir nörodejeneratif süreçtir. OSAS kaynaklı hipoksinin tedavi edilmemesi, hücresel hasarı artırarak mevcut nörokognitif yıkımı hızlandırır. Literatürde, bu gruptaki hastalarda hava yolu tıkanıklıklarının adenotonsillektomi ile tam çözülemeyebileceğini ve çok seviyeli obstrüksiyonlar nedeniyle mutlaka multidisipliner bir yaklaşımla CPAP/NİMV gibi destek cihazlarının kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. VPS16 mutasyonlu çocuklarda; uykuya dalmada zorluk, horlama ve apne gelişimi sadece bir anatomik tıkanıklık değil, erken nörolojik yıkımın, solunum kas zayıflığının ve masif organomegaliye bağlı diyafram kısıtlılığının ortak bir alarm işaretidir. Bu nedenle, benzer klinik özelliklere sahip çocuklarda uyku bozuklukları hafife alınmamalı ve geri döndürülemez kardiyorespiratuar/nörolojik hasarlar gelişmeden hastalar vakit kaybetmeden polisomnografi ile değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: mukopolisakkaridoz, polisomnografi, uyku apnesi

Kaynaklar

1. Galluzzi, F., & Garavello, W. (2024). Adenotonsillectomy for the treatment of OSA in children with mucopolysaccharidosis: A systematic review. *Sleep Medicine*, 116, 7-12.
2. Uzunyayla, G., et al. (2026). Sleep Quality and Associated Respiratory Problems in Mucopolysaccharidosis: A Cross-sectional Study based on Parent Reports. *The Journal of Pediatric Research*, 13(1), 72-79.
3. Yıldız, Y., et al. (2021). Homozygous missense VPS16 variant is associated with a novel disease, resembling mucopolysaccharidosis-plus syndrome in two siblings. *Clinical Genetics*, 100(3), 308-317.
4. Lipiński, P., et al. (2025). Mucopolysaccharidoses—What Clinicians Need to Know: A Clinical, Biochemical, and Molecular Overview. *Biomolecules*, 15, 1448.
5. Berger, K. I., et al. (2013). Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(2), 201-210.
6. Gu, X., et al. (2021). De Novo Missense Mutation of VPS16 in a Chinese Patient with Generalized Dystonia with Myoclonus. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(4), 551-554.



PS - 175 Psödötümör Serebri Sendromunda Klinik, Radyolojik, Oftalmolojik Bulguların Analizi İrem Gökbülak¹, Sedef Kestellioglu², Kader Kaya Güney², Ayşegül Danış¹

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

GİRİŞ

Psödötümör serebri sendromu (PTSS), primer (idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon) ya da tanımlanabilir bir sekonder nedene bağlı olarak gelişebilen, intrakraniyal kitle, hidrosefali olmaksızın artmış intrakraniyal basınçla karakterize bir tablodur. Baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bulanıklığı, diplopi, fotofobi, bilinç değişikliği, tinnitus, fonofobi, baş dönmesiyle başvuru sıktır. Hastaların yaklaşık %9–38’inde baş ağrısı eşlik etmeksizin izole optik sinir ödemi saptanabilmektedir. Bu hastalara yapılan oftalmolojik muayenede papilödem teyit edilip görme işlevleri değerlendirilir. Bu bağlamda, optik disk kabarıklığına yol açabilen, popülasyonda %0,4–%1 insidansa sahip çocukluk çağı optik disk drusenleri gibi diğer oküler patolojilerin dışlanması ve papilödem kesin tespiti için detaylı dilate fundus muayenesi yapılmalıdır. Klinikte papilödem objektif bir şekilde evrelemek için Frisen ölçeği kullanılabilir. OCT (Optik Koherens Tomografi), retina ve optik sinir katmanlarının yüksek çözünürlüklü, noninvaziv görüntülenmesini sağlayan ileri ve hızlı bir görüntüleme yöntemidir. Klinik uygulamada OCT; retina tabakalarının kalınlığını, retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve ganglion hücre kompleksini nicel olarak değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılır. Friedman revize tanı kriterlerine göre papilödem eşlik etmediği PTSS olgularında kesin tanı için nörogörüntüleme aşağıdaki spesifik bulgulardan en az üçünün varlığı aranmaktadır:

- o Empty sella görünümü,
- o Göz küresinin posteriorunda düzleşme,
- o Transvers venöz sinüs stenozu ve
- o Optik sinir tortiyoze olsun ya da olmasın perioptik subaraknoid mesafede distansiyon.

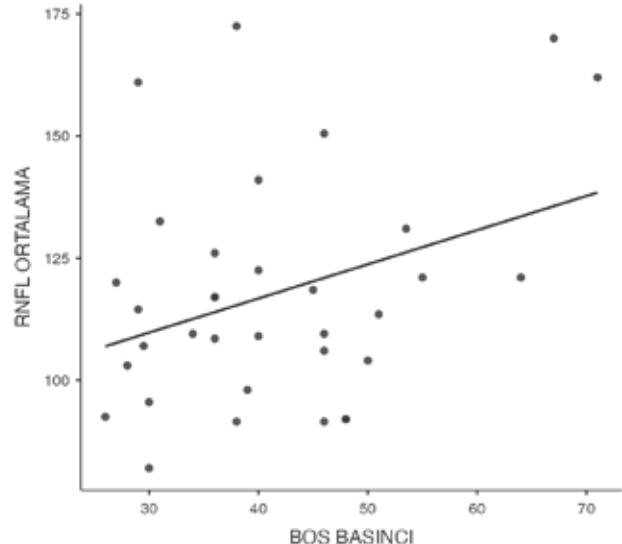
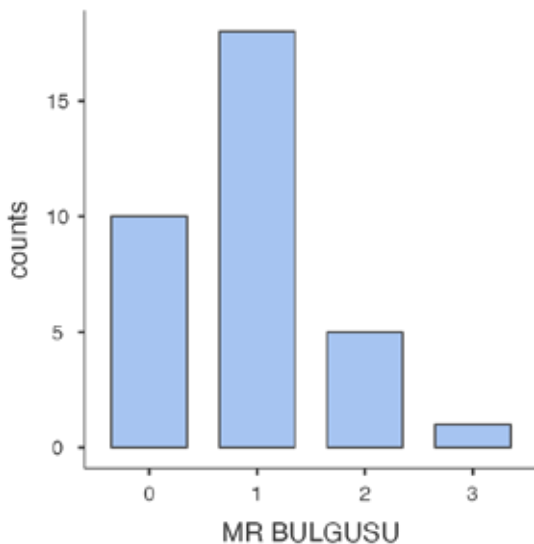
Hastalığın yıllık insidansı 100.000’de 0,9 olarak bildirilmiş olup, kızlarda predominans izlenmektedir. Tanıda BOS açılış basıncının yüksekliği temel kriterdir. Lomber ponksiyonda BOS açılış basıncı yaşa, vücut kitle indeksine, sedasyon yapıp yapılmadığına bağlı olarak 20-28 cm-H₂O üstünde olması tanı için gereklidir. Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS), geniş bir etiyolojik neden tablosuna sahip olup doğru tanı ve yönetim açısından sekonder nedenlerin hızla dışlanması gerektirir. Sinüs ven trombozu, yer kaplayan intrakraniyal kitleler ve hidrosefali, benzer klinik bulgularla ortaya çıkabilen ancak tedavi yaklaşımları belirgin şekilde farklı olan başlıca intrakraniyal basınç artışı nedenleridir. Bu nedenle nörogörüntüleme, bu tabloların ayırt edilmesinde tanısal sürecin temel ve vazgeçilmez bir bileşenini oluşturmaktadır. Aynı zamanda KİBAS değerlendirmesinde beyin MRG ile BT veya MR venografi, venöz sinüs trombozu ve venöz çıkış obstrüksiyonunu dışlamak amacıyla tanısal sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. Bu çalışmada, son beş yıl içinde PTSS tanısı alan hastaların BOS, MRG ve göz muayene bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma 1 Ocak 2021 ile 1 Ocak 2026 tarihleri arasında, PTSS ile izlenen, 0-18 yaş grubu pediatrik hastalarda yürütülen retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

Veri setinde eksiklik bulunmayan 34 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, radyolojik tetkikleri retrospektif olarak taranıp analiz edildi.





Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın %73,5'i kız (n=25), %26,5'i erkekti (n=9). Hastaların tanı anında ortalama tanı yaşı $11,4 \pm 3,5$ yıl idi. Klinik ölçümlerde ortalama BOS açılış basıncı $41,4 \pm 11,5$ cmH₂O, RNFL kalınlığı $117,7 \pm 23,5$ µm ve VKİ percentil ortalaması $59,8 \pm 33,2$ olarak saptandı. BOS açılış basıncı ile RNFL kalınlığı arasında pozitif korelasyon eğilimi izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,224). Hastaların %20,6'sı obez (n=7), %11,8'i (n=4) fazla kiloluydu. İstatistiksel değerlendirmelerde BOS açılış basıncı ile RNFL kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon eğilimi gözlenmesine karşın, bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Ek olarak cinsiyetler arası varyans analizinde BOS basıncı, RNFL kalınlığı ve VKİ percentili açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Nörogörüntüleme bulgularının dağılım spektrumunda; hastaların %52,9'unda (n=18) tek bir MRG bulgusu, %14,7'sinde (n=5) iki bulgu ve %2,9'unda (n=1) üç bulgu eş zamanlı olarak izlendi. Hastaların %29,4'lük (n=10) bir kesiminde ise kraniyal MRG bulguları tamamen normal sınırlarda değerlendirildi. MRG bulgularının varlığı ile BOS basıncı veya RNFL kalınlık değerleri arasında kurulan istatistiksel modellerde de anlamlı bir korelasyon gösterilemedi (sırasıyla p=0,173 ve p=0,113).

TARTIŞMA VE SONUÇ

PTSS olguları, klinik prezantasyon ve bulgu progresyonu açısından son derece heterojen bir seyir potansiyeline sahiptir. Papilödem ve eşlik eden optik sinir hasarına bağlı sekonder, geri dönüşümsüz kalıcı görme kaybı gibi majör nöro-oftalmolojik komplikasyonların en aza indirilmesi için, hastalığın multidisipliner bir yaklaşımla erken dönemde teşhis edilmesi ve spesifik medikal/cerrahi terapötik müdahalelerin ivedilikle planlanması kritik bir öneme sahiptir.

ANAHTAR KELİMELEER: obezite, papilödem, psödötümör serebri

KAYNAKLAR

1. Hoffmann, J., et al., *European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension*. J Headache Pain, 2018. **19**(1): p. 93.
2. Friedman, D.I., G.T. Liu, and K.B. Digre, *Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children*. Neurology, 2013. **81**(13): p. 1159-65.
3. Gaier, E.D. and G. Heidary, *Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension*. Semin Neurol, 2019. **39**(6): p. 704-710.



PS - 176 Kortikal Gelişim Malformasyonlu Çocuklarda Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Elektroensefalografi Bulgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

İrem Gökbulak¹, Sıddıka Halıcıoğlu², Mustafa Hızal², Ayşegül Danış¹

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal EAH, Radyoloji ABD

GİRİŞ

Kortikal gelişim malformasyonları (KGM); embriyogenezin 10.-20. gestasyonel haftaları arasında gerçekleşen, nöronal proliferasyon, nöronal migrasyon ve post-migratuvar kortikal organizasyon süreçlerinde bozukluklar neticesinde ortaya çıkan, etyopatogenezi oldukça heterojen bir nörolojik hastalık spektrumudur. Anormal hücre göç defektlerine sekonder olarak polimikrogri, gri cevher heterotropisi, şizensefali, lizensefali gibi malformasyonlar izlenirken; hücrel proliferasyon ve apoptoz mekanizmalarındaki disregülasyonlar ağırlıklı olarak fokal kortikal displazi (FKD) kliniği ile sonuçlanmaktadır. FKD'ler, kendine has nöropatolojik alt tipleri olan, spesifik nörogörüntüleme ile elektrofizyolojik paternleri bulunan ve cerrahi tedavi gerektirebilen dirençli epilepsilerin önemli nedenlerindendir. KGM'ler genel olarak çocukluk çağında ilaca dirençli epilepsi, nöromotor gelişimsel gerilik ve fokal nörolojik defisitlerin temel etyolojik faktörleri arasında yer almaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapısal patolojilerin tespitinde ilk tercih edilecek altın standart tanı aracı iken; Elektroensefalografi (EEG) altta yatan epileptojenik aktiviteyi ve hastanın kronolojik yaşına uygun kortikal matürasyonunu değerlendirmede kritik role sahiptir. Bu çalışmada, spesifik KGM tanısı alan pediatrik hasta kohortunda elde edilen MRG ve EEG bulgularının klinik ve radyolojik bir perspektifle retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya, hastanemiz Çocuk Nörolojisi kliniğinde Ocak 2021- Ocak 2026 tarihleri arasında, 0-18 yaş arası KGM ile takip edilen 38 hasta dahil edildi. Hastaların elektronik medikal kayıtları taranarak; demografik verileri, primer klinik prezentasyonları, MRG ve EEG bulguları çok boyutlu olarak analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın tanı anındaki yaş ortalaması 7.63±4.69 yıl (medyan: 7,5, IQR: 4.0–11.0) olarak saptandı. Cinsiyet dağılımı %50 erkek (n=19), %50 kız (n=19) olarak saptandı. Nörogörüntüleme bulguları incelendiğinde; en sık patolojinin fokal kortikal displazi olduğu izlendi (%57,9, n=22). Diğer yapısal malformasyonlar sıklık sırasına göre; gri cevher heterotropisi %18,4 (n=7), polimikrogiri %10,5 (n=4), şizensefali %7,9 (n=3), lizensefali %2,6 (n=1) ve mikst malformasyon (polimikrogri, şizensefali, heterotropi) %2,6 (n=1) olarak görüldü. Hastaların elektrofizyolojik profilleri değerlendirildiğinde; olguların yarıdan fazlasında (%57,9, n=22) patolojik epileptiform anormallik gözlenirken, %26,3'ünün (n=10) EEG incelemesi yaşla uyumlu normal fizyolojik aktivite göstermiştir. Patolojik bulgular arasında en yaygın olanı fokal epileptik deşarjları (%39,5, n=15). Epileptiform aktivitelerin yayılım paternlerine bakıldığında; hastaların %13,2'sinde (n=5) fokal başlangıçlı sekonder jeneralizasyon saptanırken, 2 olguda (%5,3) uyku sırasında elektriksel status epileptikus (CSWS) ve burst-supresyon paterni gibi daha ağır epileptik ensefalopati bulguları kaydedildi. Hastaların %15,8'inin (n=6) EEG verisi yoktu. Klinik farmakoterapi yaklaşımları incelendiğinde; hastaların çoğu %73,7'si (n=28) nöbet kontrolü amacıyla en az bir antiepileptik ilaç (AEİ) kullanıyordu. Bunların %64,3'ü (n=18) monoterapi, %35,7'si (n=10) dirençli nöbetler sebebiyle politerapi alıyordu. Öte yandan, KGM tanısı alan olguların %13,2'sinde (n=5) söz konusu kortikal malformasyonların insidental olarak saptanmıştı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

KGM, çocukluk dönemi ilaca dirençli epilepsilerinin ve ağır nörogelişimsel morbiditelerin etyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bulgularımız literatürle uyumlu olarak FKD'nin bu gruptaki en sık alt tip olduğunu ve hastaların ciddi bir bölümünde belirgin epileptiform anormalliklerle birlikte çoklu antiepileptik ihtiyacı olduğunu doğrulamaktadır. Bu hasta grubunda gelişen klinik tabloların yönetiminde MRG ile yapısal hasarın, EEG ile elektrofizyolojik etkilenenin erken tespiti büyük önem taşımaktadır. Erken tanı doğrultusunda şekillendirilecek multidisipliner bir nörolojik yaklaşım; kriz yönetiminin optimizasyonu, medikal veya cerrahi tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve hastanın uzun dönem prognozunun iyileştirilmesi açısından hayati bir gerekliliktir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, heterotropi kortikal displazi

Kaynaklar

1. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2012.
2. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurology*. 2014.
3. Barkovich AJ. MRI analysis of malformations of cortical development. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2015.
4. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2008.
5. Palmieri A, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*. 2004.
6. Kuzniecky R. Clinical and imaging aspects of cortical malformations. *Epilepsia*. 2015
7. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmieri A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011; 52: 158-74.
8. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-32.
9. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 2006; 129: 1907-16.
10. Park SH, Pepkowitz SH, Kerfoot C, De Rosa MJ, Poukens V, Wienecke R, et al. Tuberous sclerosis in a 20-week gestation fetus: immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1997;94(2): 180-6.



PS - 183 Epilepsi cerrahisinin genç bir ressamın yaşamı ve sanatına zamanında, nazik ve renkli dokunuşu: Çarpıcı resimlerle bir olgu sunumu

Leman Tekin Orgun¹ , Ayfer Sakarya Güneş¹ , Anıl Gök¹ , Gökçe Cırdı¹ , Altay Sencer² , Nerses Bebek³ , Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Kocaeli

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Amaç:İlaca dirençli epilepsisi olan hastalar, günlük yaşam aktiviteleri, sosyal ilişkiler ve eğitim süreçlerinin yanı sıra bilişsel ve sanatsal yetenekler açısından da belirgin kısıtlılıklar yaşayabilmektedir. Epilepsi cerrahisinin temel amacı nöbet kontrolü sağlamak olmakla birlikte, cerrahi tedavi bilişsel, duygusal ve psikososyal iyileşmeyle birlikte yaşam kalitesinde anlamlı artışlara da yol açabilmektedir. Bu olgu sunumunda, epilepsi cerrahisi sonrasında sanatsal ve akademik becerilerinde dikkat çekici bir gelişme gösteren, 16 yaşında ilaca dirençli epilepsili bir hastayı; güçlü ve renkli resimleri eşliğinde, cerrahi tedavinin çok yönlü yararlarını vurgulamak amacıyla sunmayı amaçladık.

Yöntem: Sekiz yaşından itibaren temporal lob kaynaklı fokal nöbetleri olan ilaca dirençli epilepsili 18 yaşındaki bir erkek olgu; video-EEG, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve FDG-PET ile değerlendirildi. Mezial temporal skleroz tanısının doğrulanmasının ardından hastaya 16 yaşında sağ temporal lobektomi uygulandı. Hastanın psikososyal, akademik ve sanatsal gelişimi ameliyat sonrası iki yıl boyunca izlendi.

Bulgular: Cerrahi öncesinde sık nöbetler nedeniyle akademik başarıları ve sanatsal üretimi belirgin şekilde kısıtlanan olgumuzda ameliyat sonrasında tam nöbetsizlik sağlandı. Nöbetsizlikle birlikte ilerleyici bilişsel ve duygusal iyileşmeye paralel olarak sanatsal faaliyetlerinde de dramatik bir gelişim izlendi. Resimleri iki yıl içinde giderek daha sofistike ve renkli bir hal alan hastamız bir üniversitenin güzel sanatlar programına başarıyla kabul edildi.

Sonuç: Bu olgu, epilepsi cerrahisinin ilaca dirençli epilepsili çocuklarda yalnızca nöbet kontrolü sağlamakla sınırlı kalmayıp, bilişsel, sosyal ve akademik işlevler ile yaratıcı kapasite üzerinde de belirgin olumlu etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Etkileyici çizim ve resimlerle desteklenen bu olgu hem epilepsili hastalar ve aileleri hem de epilepsi tedavisine emek veren uzmanlara umut vermesi amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dirençli epilepsi , Epilepsi cerrahisi , Sanat

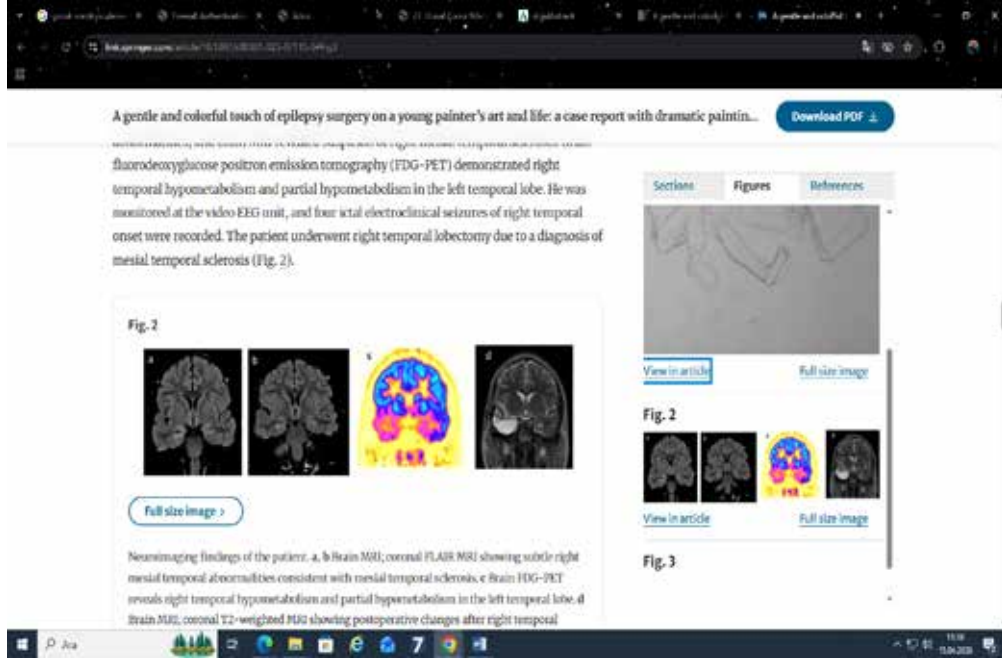
RESİM 1.



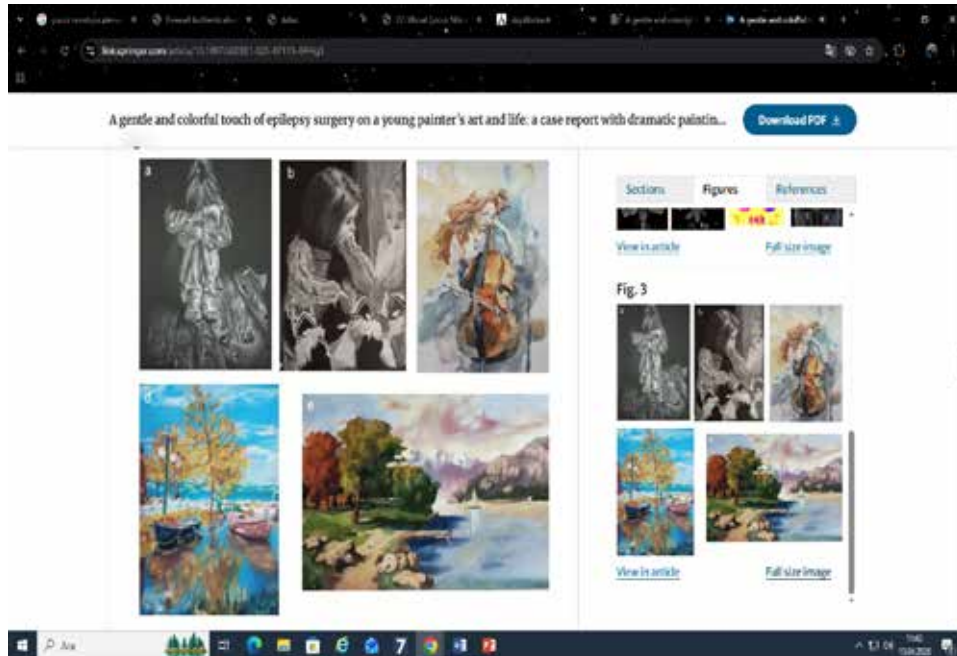
RESİM 1.Cerrahi öncesinde hastamızın kendisinin nöbet geçirmiş haldeki çizimi



RESİM 2. Hastanın sağ temporal lobektomi operasyonu öncesi ve sonrası görüntülemeleri



RESİM 3. Hastamızın ameliyattan sonraki 6 ay içinde (a ve b) resim yeteneğindeki iyileşme, ameliyat sonrası 1. yıl resimlerindeki sanatsal ilerleme ve renklenme (c,d,e)





PS - 184 Yenidoğanda spinal musküler atrofiyi taklit eden nadir bir genetik bozukluk: ARL6IP1 gen mutasyona bağlı şiddetli yenidoğan hipotonisi ve ventilatör bağımlılığı

Leman Tekin Orgun¹ , Özge Serçe Pehlevan² , Anıl Gök¹ , Gizem Gider Yaman² , Tolgahan Özer³ , Gökçe Cırdı¹ , Ayfer Sakarya Güneş¹ , Deniz Akkoyunlu³ , Ayla Günlemez² , Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Giriş-Amaç:Yenidoğan döneminde solunum yetmezliği ile birlikte görülen şiddetli hipotoni, en sık olarak spinal musküler atrofi (SMA) veya metabolik bozuklukları düşündürür. Bununla birlikte, bazı nadir genetik hastalıklar neonatal dönemde bu tabloları yakından taklit edebilir. ARL6IP1 genindeki mutasyonlar, klasik olarak ilerleyici alt ekstremité spastisitesi ile seyreden kalıtsal spastik parapleji tip 61 (SPG61) ile ilişkilendirilmiş olsa da neonatal başlangıçlı hipotoni ve solunum yetmezliği ile giden nadir olgular da bildirilmiştir.

Yöntem: Mekanik ventilatörden ayrılmayan, dört aylık hipotonik bir olgu sunulacaktır.

Bulgular: Kuzen evliliğinden miadında şüpheli hipoksi ile doğan kız bebek hipoksik-iskemik ensefalopati ve konjenital pnömoni tanılarıyla uygulanan tedavilere rağmen mekanik ventilasyondan ayrılmadı. Ailesinde birden fazla bireyde işitme kaybı öyküsü vardı. Fizik muaynesinde şiddetli akisyel ve ekstremité hipotonisitesi, derin tendon reflekslerinin yokluğu, dilde fasikülasyon olması ve erken dönemde ventilatör bağımlılığı olan hastanın SMA için yenidoğan taraması normaldi. İlmli laktat yüksekliği dışında metabolik incelemeler normal bulundu. Kreatin kinaz değerleri normaldi. Riboflavin tedavisine klinik yanıt alınmadı. SMA benzeri klinik tablo, akraba evliliği ve ailede işitme kaybı öyküsü sebebiyle gönderilen tüm ekzom dizilemesinde ARL6IP1 geninde (NM_015161.3: c.37-2A > G) homozigot, muhtemelen patojenik bir splice acceptor varyantı saptandı. Defalarca denenmesine rağmen mekanik ventilatörden ayrılmayan hastaya dört aylıkken trakeostomi açılması gerekti.

Sonuç: SMA testi negatif olan ve ventilatöre bağımlı hipotonik yenidoğanlarda genetik ve metabolik etyolojiler detaylıca değerlendirilmelidir. ARL6IP1 gen mutasyonu saptadığımız olgumuz ARL6IP1- ilişkili SPG61 olguları arasında nadir görülen bir klinik fenotip olarak SMA benzeri neonatal başlangıçlı ciddi hipotoni ve solunum yetmezliğinin de olduğunu vurgulamak için sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: ARL6IP1 gen mutasyonu , genetik nöromusküler hastalık , Hipotonik infant



PS - 188 De Novo 16p13.11–p12.3 Mikrodelesyonu Olan Bir Pediatrik Olgu: Nörogelişimsel Bulgular ve Genetik Analiz ile Literatür Değerlendirmesi

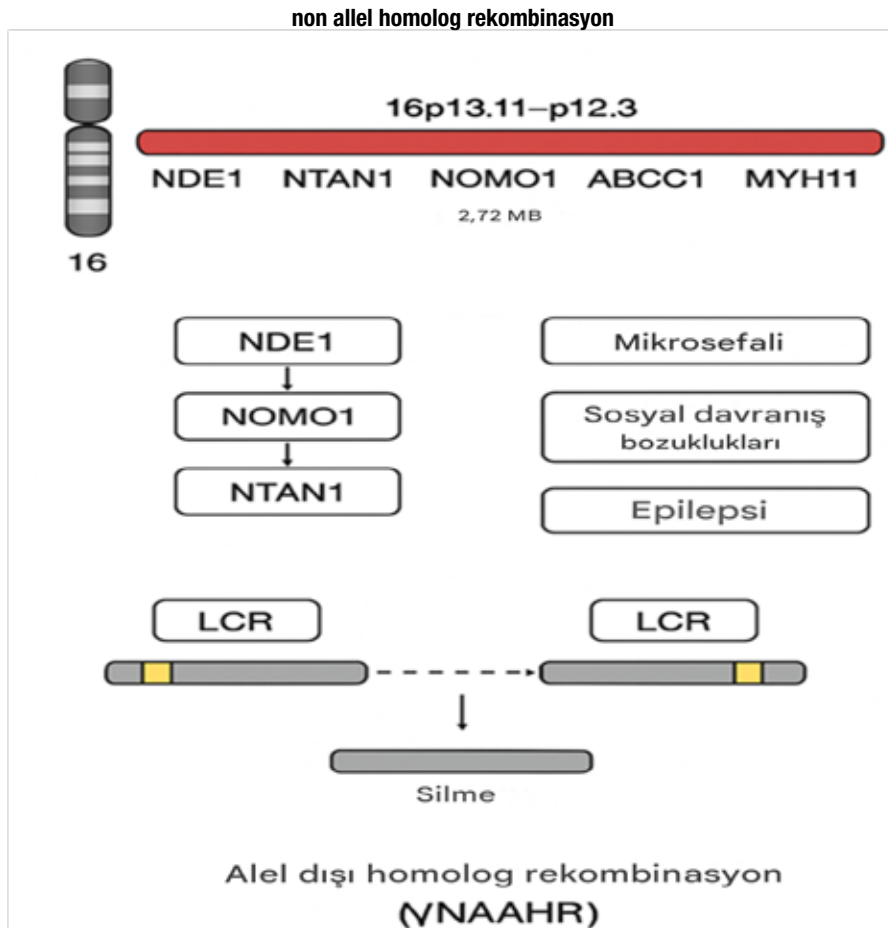
Mehmet can Yeşilmen¹

¹Adıyaman eğitim ve araştırma hastanesi

Amaç: Bu çalışmada, 16p13.11–p12.3 bölgesinde de novo mikrodelesyon saptanan bir olgu sunularak, genotip-fenotip korelasyonu ve bu bölgedeki aday genlerin nörogelişimsel etkileri tartışılmıştır.

Yöntem: .

Bulgular: Olgu Sunumu: Hastamız, 35 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden, uterin rüptür nedeniyle sezaryen ile 3500 gram olarak doğmuştur. Doğum sonrası fetal distres nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 11 gün takip edilmiştir. Motor gelişim geriliği erken dönemde fark edilmiş, 2 yaşında başını tam kontrol edebilmiş, yürüme gelişimi gecikmiştir. Epileptik nöbetler 1 yaş civarında başlamış, fenobarbital karbamazepin ve levetirasetam tedavisini almıştır. EEG'de bilateral senkronize diken-dalga aktivitesi saptanmıştır. Nörolojik muayenede yaygın spastisite, mikrosefali ve dismorfik yüz görünümü (dar alın, üçgen yüz, sivri çene, uzun kirpikler) belirgindir. Göz ve işitme muayeneleri normaldir. Serebral MR incelemesinde lökomalazik değişiklikler gözlenmiştir. Ekokardiyografi ve batin ultrasonografide patoloji saptanmamıştır. Tüm ekzom dizileme analizinde ALAS2 geninde klinik olarak anlamsız bir varyant bulunmuş, ebeveyn analiziyle bu varyantın babadan geçtiği gösterilmiştir. Bunun üzerine yapılan WES reanalizinde 16. kromozomda şüpheli bir Copy Number Variation (CNV) saptanmış ve doğrulama amacıyla 850K kromozomal mikroarray (CMA) analizi yapılmıştır. Sonuçta, 16p13.11–p12.3 bölgesinde yaklaşık 2.72 Mb büyüklüğünde bir kopya sayısı kaybı belirlenmiştir. Bu bölge NDE1, MYH11, ABCC1, ABCC6, NOMO1 gibi genleri içermekte olup, ACMG/ClinGen 2020 CNV kriterlerine göre patojenik CNV olarak sınıflandırılmıştır. Ebeveynlerde delesyon saptanmamış, varyantın de novo olduğu doğrulanmıştır.



Sonuç: 16p13.11–p12.3 mikrodelesyonu, değişken penetrans ve ekspresiviteye sahip, nörogelişimsel bozukluklara zemin hazırlayan bir genetik yeniden düzenlenmedir. Bu bölgedeki NDE1, NOMO1 ve NTAN1 genlerinin haploinsüffisiyensi, serebral gelişim ve sinaptik plastisite açısından kritik önemdedir. Olgumuz, bu sendromun klinik spektrumuna katkı sağlamakta ve nörogelişimsel bozukluklarda kromozomal mikroarray analizinin tanılarda değeri bir kez daha vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler : 16p13.11 mikrodelesyon sendromu , CNV , NDE1



PS - 189 Erken Başlangıçlı, İlaç Dirençli Epilepsi ve AHCY Homozigot Varyantı: Prematüre Yenidoğanda Nadir Bir Fenotipin Literatür Karşılaştırmalı Olgu Sunumu

Mehmet Can YEŞİLMEN¹

¹Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Giriş

Erken başlangıçlı epilepsi, özellikle prematüre doğan bebeklerde ciddi nörogelişimsel sekillere yol açabilen önemli bir klinik durumdur. Bu hasta grubunda intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve genetik etkenler başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. AHCY geninde meydana gelen mutasyonlar, S-adenozilhomosistein hidrolaz eksikliği ile ilişkili olup nörogelişimsel bozukluklar ve epileptik tablolarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, literatürde AHCY eksikliğine eşlik eden belirgin epilepsi olguları sınırlı sayıda bildirilmiştir.

Bu olgu sunumunda, erken başlangıçlı ve ilaç dirençli epilepsi ile başvuran prematüre bir hastada saptanan AHCY genine ait homozigot patojenik varyant sunulmakta ve mevcut literatür ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir.

Olgu sunumu

Olgu, 29. gebelik haftasında sezaryen ile doğmuş, 900 gram doğum ağırlığına sahip prematüre bir kız çocuğudur. Yenidoğan döneminde intraventriküler kanama öyküsü mevcuttur. Tonik-klonik nöbetler nedeniyle fenobarbital tedavisi başlanmıştır.

İlk nöbet postnatal birinci ayda gözlenmiş olup, izleyen bir yıl içerisinde toplam iki nöbet epizodu kaydedilmiştir. Nöbet kontrolü amacıyla levetirasetam tedavisine geçilmiş, ancak nöbet sıklığında artış gözlenmiştir. Bunun üzerine topiramat tedavisi eklenmiş olup, son iki ay içerisinde nöbet sıklığı günde yaklaşık 30 epizoda ulaşmıştır. Nöbetler, ekstremitelerde 5–15 saniye süren tonik kasılmalar şeklinde tanımlanmaktadır.

Motor gelişim basamakları değerlendirildiğinde, baş kontrolünün 8–9. aylarda sağlandığı, desteksiz oturma ve bağımsız dönme becerilerinin gelişmediği saptanmıştır. Dil gelişimi 16. ayda başlamış, ancak nöbet sıklığının artışı ile birlikte sözel ifade becerilerinde gerileme gözlenmiştir. Hastada belirgin hipotoni ve global gelişim geriliği mevcuttur.

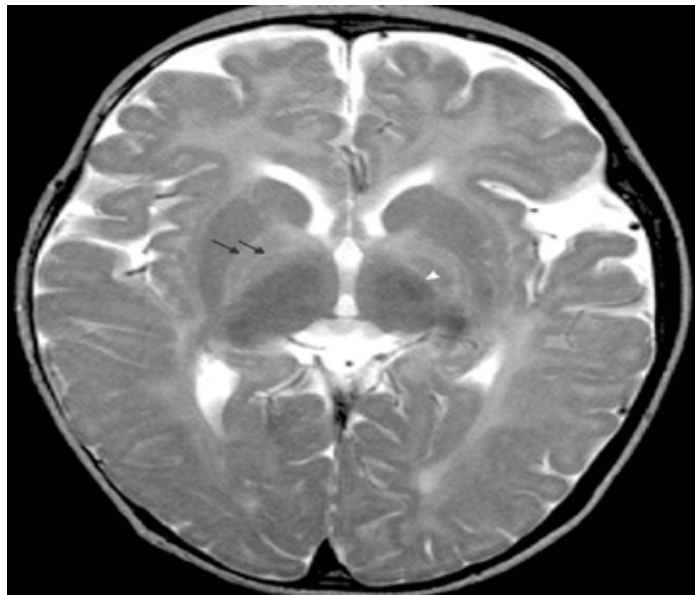
Fizik muayenede; göz teması kuramama, üçgen yüz yapısı, geniş alın, belirgin kulaklar, hipoplastik kulak lobülleri, hipertelorizm, ince üst dudak, geniş ağız, sivri çene, el ve parmaklarda ödemli (puffy) görünüm ile fusiform parmak yapısı dikkati çekmiştir.

Elektroensefalografi incelemesinde fokal epileptiform anomaliler saptanmış,

beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (Şekil 1), T2 uzamasına bağlı olarak FSE T2 görüntülerinde yaygın beyaz madde hiperintensitesi gösterdi; bu durum en belirgin olarak frontal boynuzlar ve her iki taraftaki peritrigonal beyaz madde çevresindeydi. Ventriküller, beyaz madde atrofisine bağlı olarak orta derecede genişlemişti. Subaraknoid boşluk, ağırlıklı olarak frontal ve temporal kortikal alanlarda genişlemişti. İç kapsülün arka kısmında ve beyin sapında kısmi miyelinizasyon vardı.

Metabolik testlerinde plazma metiyonin konsantrasyonlarının 477–784 µmol/litre'ye yüksek idi. Yapılan genetik analiz sonucunda, AHCY geninde homozigot patojenik missense varyant (c.428A>G; p.Tyr143Cys) tespit edilmiştir.

Resim 1: Miyelinasyon sadece iç kapsülün arka kısmında mevcuttur (ok başı). Miyelinlenmemiş lateral ve medial lamina nedeniyle globus pallidus'un net bir şekilde ayrıldığına dikkat edin (çift siyah ok)





Tartışma

Olgumuz, AHCY eksikliğinde epileptik ensefalopati fenotipi açısından literatürde nadir bir örnek teşkil etmektedir. Literatürdeki vakaların çoğu metabolik veya multisistemik bozukluklar ile tanımlanmış, nöbet fenotipi öne çıkmamıştır. Homozigot p.Tyr143Cys varyantı, karaciğer transplant olgusunda da görülmüş ve patojenikliği güçlüdür. Literatürde biyokimyasal tedavi (metionin kısıtlaması, fosfatidilkolin ve kreatin takviyesi) bazı hastalarda uygulanmış, karaciğer nakli bazı olgularda SAH/SAM düzeyini düzeltmiştir. Bu olgu, ilaç dirençli epilepsi ile birlikte olduğu için metabolik ve genetik tedavi stratejilerinin önemini öne çıkarmaktadır.

Sonuç

Erken başlangıçlı, ilaç dirençli epilepsi ve nörogelişimsel gecikme ile başvuran prematüre olgularda genetik değerlendirme önemlidir. AHCY gen mutasyonları, nadir de olsa epileptik ensefalopatiye yol açabilmektedir. Literatürdeki olguların karşılaştırılması, klinik fenotipin çeşitliliğini ve patojenik varyantın rolünü göstermektedir.



PS - 191 Akut Bazal Ganglion Tutulumu ile Prezente Olan FASTKD2 İlişkili Mitokondriyal Hastalık

Merve Öztürk¹, Aslı Kübra Atasever¹, Aliye Gülbahçe²

¹Kocaeli Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi

²Kocaeli Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma

Amaç: FASTKD2 ilişkili kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği, farklı yaşlarda ortaya çıkabilen multisistemik mitokondriyal hastalıktır. En sık febril hastalıklar veya nöbetlerle tetiklenen gelişimsel gerilemeyle prezente olur; hareket bozukluğu, akut ensefalopati atakları ve inme benzeri epizodlar görülebilir. Burada, akut nörolojik bulgularla başvuran ve bazal ganglion tutulumu olan hastada, FASTKD2 ilişkili mitokondriyal hastalık tanısına giden süreci sunmak ve erken tedavinin klinik seyir üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Akut nörolojik bulgularla başvuran hastanın klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik incelemeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nazone konuşma ve üst ekstremitelerde güçsüzlük ile başvuran 6 yaş kız hastanın nörolojik muayenesinde üst ekstremitelerde belirgin güçsüzlük, artmış derin tendon refleksleri, klonus ve dil protrüzyonunda sağa deviasyon saptandı. Beyin MR görüntülemesinde bazal ganglionlarda milimetrik iskemik alanlar izlendi. MR anjiyografi normal bulunurken, venografide inferior sagittal sinüs-sinüs rektus bileşkesinde tromboz lehine şüpheli görünüm mevcuttu. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde hücre saptanmadı, biyokimya ve açılış basıncı normaldi. Laktat düzeyleri normal sınırlarda seyretti. Klinik izlemde bazal ganglion tutulumunun, yutma ve konuşma disfonksiyonunun artması üzerine serebral venöz tromboz ön tanısıyla düşük molekül ağırlıklı heparin ve mitokondriyal hastalık olasılığına yönelik riboflavin, tiamin ve biyotin tedavileri başlandı. Yoğun bakım süreci sonrası kademeli klinik düzelme gözlemlendi. Genetik analizde FASTKD2 geninde homozigot muhtemel patojenik varyant saptanarak Kombine Oksidatif Fosforilasyon Eksikliği 44 tanısı doğrulandı. İzlemde hasta bağımsız yürür hale geldi; konuşma ve kas gücü belirgin düzeldi. Kontrol MR görüntülemelerinde bazal ganglion tutulumunun gerilediği görüldü.

Sonuç: Bu olgu, FASTKD2 ilişkili mitokondriyal hastalıkların bazal ganglion tutulumuyla seyreden akut nörolojik tablolar şeklinde ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Erken metabolik destek tedavisinin klinik iyileşmeye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: bazal gangliyon , FASTKD2 , mitokondriyal hastalık



PS - 195 Zorlu Nöbetler, Güçlü Müdahale: Uzun Süreli Febril Enfeksiyon İlişkili Epilepsi Sendromu'nda İmmunomodülatör Tedavi Deneyimi

Elif Naz Kadem¹ , Melike Naz Akbaş¹ , Mine Sağlam Atmaca¹ , Gazi Arslan² , Adem Aydın¹ , Ayşe İpek Polat¹ , Ayşe Semra Hız¹ , Uluç Yiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Amaç: Febril Enfeksiyon ilişkili Epilepsi Sendromu (FİRES), çocuklarda akut febril status epileptikus (FSE) ile başlayan, kalıcı nörolojik hasara yol açabilen bir durumdur. Patogenezinde enfeksiyonun tetiklediği santral sinir sistemi immün disregülasyonu sorumludur. Erken immünomodülatör tedavi, mortalite ve morbiditeyi iyileştirir.

Yöntem: Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan, 13 yaşında, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası FSE gelişen erkek hasta, FİRES tanısı almıştır.

Bulgular: Status epileptikus kılavuzlarına göre nöbet önleyici ilaç (NÖİ) ve anestezi ilaç infüzyonlarıyla tedaviye başlandı. BOS bulguları normaldi, mikroorganizma üremesi olmadı, otoimmün ensefalit paneli, paraneoplastik panelde antikor saptanmadı. Dördüncü günde IV pulse metilprednisolon ve intravenöz immunoglobulin (IVIG) başlandı. Plazmaferez 7 siklus uygulandı. Sürekli elektroensefalografi (EEG) monitörizasyonu yapıldı, multifokal, jeneralize 10 sn-10 dk süreli iktal aktiviteler sıklıkla izlendi, multifokal interiktal deşarjlar vardı. Tiopental ile nöbetlerde kısmi kontrol (kaydın %50'sinde nöbet aktivitesi) sağlandı. Tocilizumab (3 hafta) ve intratekal deksametazon (8 hafta) verildi. Ketojenik diyetle başlandı. 8. haftasında Anakinra başlandı, 4 hafta boyunca 2*200 mg uygulandı. NÖİ olarak fenobarbital, fenitoin, topiramat, valproik asit, levetirasetam, klobazam, lakozamit kullanıldı. Transaminaz yüksekliği tedavide sınırlayıcı oldu. Hastanın 3 haftada bir ateşli enfeksiyon dönemiyle status epileptikus tablosu tekrarladı. Perampanel yüklemesi ve idamesi başlandı. Tiopental almadan EEG'de %20'den az nöbet aktivitesi takibin 10. Haftasında sağlandı. 12. haftada ekstremiteler edildi, nöbetsizlik sağlandı. Beyin magnetik rezonans görüntülemesinde serebral ve serebellar atrofi, bilateral singulumda mikrohemorajik odaklar ile beyaz cevherde T2 ve FLAIR hiperintensite saptandı. Tüm ekzom sekanslama (WES) yapıldı, RNASEH2B geninde patojenik heterozigot varyant saptanmış olup ileri analiz devam etmektedir.

Sonuç: FİRES'in tedavisinde erken dönemde immünomodülatör tedavi başlansa bile seyir dirençli olabilmekte, araya giren enfeksiyonlar tabloyu kötüleştirilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: anakinra , FİRES , immünomodülatör tedavi



PS - 197 ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NADİR BİR OLGU ESANSİYEL PALATAL TREMOR

Merve Deniz MÜFTÜ¹, Tuğba DOĞANÇ¹, Şule İNCİ YOLAL¹, Muhittin BODUR¹, Rabia TÜTÜNCÜ TOKER¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk nöroloji Bilim Dalı, Bursa

Giriş:

Palatal tremor yumuşak damağın istemsiz, ritmik hareketine bağlı olarak tensör ve elevator palatine kaslarının hareketiyle olur (1). Bu kasların üstteki tüpünü hareket ettirmesine bağlı olarak hasta kulakta çınlama sesini duyar (1). Kulak çınlaması genellikle kulaklarda çınlama olarak tanımlanır, ancak uğultu, tıkılma, tıslama veya vızıldama gibi sesler de çıkarabilir (2). Damak hareketlerinin EMG korelasyon yapılabilmektedir palatal tremor olarak isimlendirilmektedir (3). Palatal tremor semptomatik ya da esansiyel olabilir (4).

Olgu:

Olgumuz 9 yaş 7 ay kız hasta. Bilinen sistemik bir hastalığı olmayan olgu haziran 2025 tarihinde her iki kulakta ani başlayan giderek şiddetlenen çınlama şikâyeti ile Uludağ Üniversitesi çocuk acil servisine başvurdu. Muaynede hastanın vital bulguları stabil. Kranial sinir muaynesinde fasial asimetri yok, göz hareketleri her yöne olağandı. Orofarenks muaynesinde palatal miyoklonus farkedildi. Kas gücü üst ve alt ekstremitelerde 5/5, derin tendon refleksleri normoaktif. Tandem yürüyüşü doğal. Babinski fleksör yanıt klonus negatifti. Hasta kulak burun boğaz ve çocuk nöroloji polikliniklerine yönlendirildi. Hastanın kulak burun boğaz muaynesinde anlamlı patoloji görülmedi. Olgunun özgeçmişinde term, vajinal yol ile 3200 g doğmuş. Nöro-motor gelişimi yaşıtları ile uyumlu. Anne baba arasında 4. Dereceden kuzen evliliği mevcut. İntrakranial glomus tümörü ve köşe tümörleri dışlamak amacıyla kontrastlı kranial MR ve anjiyografisi çekildi. Hastanın uyku EEG'sin patolojik özellik saptanmadı. Olası otoinflamatuar hastalıklar nedeniyle tiroid otoantikörleri ve çölyak transdoku glutaminaz IgA ve total IgA bakıldı. Normal aralıktaydı. Hastanın vitamin parametreleri 25-OH vit D: 7,8 µg/L, Vitamin b12: 167 ng/L olarak saptanması üzerine oral 1000 ünite/gün d vitamini tedavisi ve im siyanokobalamin tedavisi başlandı. Hastanın 1 ay sonra kontrol eeg ile kontrolünde şikayetlerin devam etmesi üzerine klonazepam tedavisi başlandı. Hastanın sonraki kontrolünde şikayetlerin azaldığı kulak çınlamasının artık rahatsız etmediği öğrenildi; ancak palatal miyoklonus muaynede gözlenmeye devam etmekte. Botoks uygulanabilirliği açısından kulak burun boğaza tekrar yönlendirildi.

Tartışma:

Palatal tremor oldukça nadir görülen istemsiz yumuşak damağın hareketiyle oluşan hareket bozukluğudur (5). Semptomatik palatal tremor çoğunlukla altta yatan bir nörolojik defisit saptanmaktadır (4). En önemli intrakranial tümörler, arteriovenöz malformasyonları ekarte edilmeli kontrastlı kranial görüntülemeleri yapılmalıdır (6). Sıklıkla Guillain-Mollaret üçgeninde (dentat çekirdek, kırmızı çekirdek ve alt oliver çekirdek üçgeni) olarak isimlendirilen bölgelerde lezyonlar saptanabilir (5). Olgumuzda kranial MR görüntüleri normal patolojik bulgu saptanmamıştı. Semptomatik palatal tremor uyku, barbitürat anestezisi ya da koma halinde gerilemez (4).

(4). Epilepsi eşlik edebilir(5). Bu sebeptendir ki palatal tremor hastaları eeg ile taranır (5). Bizim hastamız için de 1 ay arayla iki defa çekilen uyku uyanıklık eeg'sinde anlamlı patolojik bulgu saptanmadı. Eşlik eden metabolik hastalık, endokrin patoloji olabilir (5). Hastamızın 1. basamak tandem ve kan aminoasitleri normal aralıkta, eşlik eden tiroit fonksiyon testlerinde anlamlı patoloji saptanmadı. Tiroit otoantikör testleri ve Anti - GAD negatifti. Çocuklarda palatal tremor sıklıkla esansiyel nedenlidir. (7) Ayrıca esansiyel palatal tremorda bizim hastamızda da olduğu gibi dışardan klik sesi işitilmesi sık görülen durumdur (7). Sıklıkla esansiyel tremorda kulak burun boğaz değerlendirmesinde saptanmaktadır(7).

Sonuç:

Palatal tremor çocukluk çağında oldukça nadir görülen bir durumdur. Semptomatik ve esansiyel olmak üzere ikiye ayrılır. Pek çok etyolojik etken bir arada düşünülüp geniş yelpazede hasta taranmalıdır. Hastayı ilk gören hekimin yönlendirmesi çok önemlidir. Palatal tremorlu olguların muhakkak nöroloji hekimii tarafından da değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Palatal tremor, klonazepam, kulak çınlama

Kaynakçalar:

1. De Filippis R, Viola P, Pisani D, et al. Palatal myoclonus with tinnitus treated as a psychogenic disorder for 35 years. *Encephale*. 2023;49(2):196-197. doi:10.1016/j.encep.2022.03.005
2. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Tinnitus. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders website. Accessed February 5, 2026. <http://www.nidcd.nih.gov/health/> accessed time: 05.02.2026/ 17:44 pm
3. Stahl CM, Frucht SJ. An update on myoclonus management. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(4):325-331. doi:10.1080/14737175.2019.1592676
4. Campistol-Plana J, MRCPCH AM, PhD EF. Palatal tremor in childhood: clinical and therapeutic considerations. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(12):982-984. doi:10.1111/j.1469-8749.2006.tb01270.x
5. Tuna B, Şahan MH. Palatal myoclonus. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2014;24(1):38-41. doi:10.5606/kbbihtisas.2014.32858
6. Diaz PG, Zolin AR, Tsiouris AJ, Mir S. Palatal myoclonus due to cortical cavernous malformation. *Neurology*. 2024;102(7). doi:10.1212/WNL.000000000209278
7. Bhattacharjee S. Palatal tremor – pathophysiology, clinical features, investigations, management and future challenges. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;10:1-12. doi:10.5334/tohm.188



PS - 198 Dravet Sendromunda Nutrisyonel Durum: Tek Merkez Deneyimi

Mert Altıntaş¹, Miraç Yıldırım¹, Nurcan Kolanca¹, Ömer Bektaş¹, Serap Teber¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Dravet sendromu (DS), SCN1A genindeki monoallelik patojenik varyantlara bağlı olarak ortaya çıkan erken başlangıçlı dirençli nöbetlerle ve bilişsel ve davranışsal problemlerle karakterize bir gelişimsel ve epileptik ensefalopatidir. 100.000 kişide 2.17 – 6.5 tahmini insidans ve 1.2 – 6.5 tahmini prevalans oranı ile DS en yaygın görülen monogenik epilepsilerden biridir. Beslenme problemleri DS olgularında hastaların ve ailelerinin yaşam kalitelerini etkileyen önemli bir problemdir. Knupp ve ark. tarafından yapılan anket çalışmasında DS olgularının bakım verenlerinin %99'unun en az bir beslenme kaynaklı endişesinin olduğu bildirilmiştir. Sıklıklarına ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerine rağmen, literatürde DS olgularında beslenme problemlerine ve mikronütrient eksikliklerine yönelik az sayıda veri bulunmaktadır. Çalışmamızda DS olgularının nutrisyonel durumlarının retrospektif olarak değerlendirilerek bu konuya dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma tek merkezli retrospektif vaka serisi olarak tasarlanmıştır. Olguların demografik ve genetik özellikleri, takip süreleri, antropometrik ölçümleri, antinöbet ilaçları (ANI), ANİ kullanma süreleri, ve biyokimyasal ve nutrisyonel değerleri çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların antropometrik ölçümleri Türk çocuklarında ağırlık, boy, baş çevresi ve vücut kitle indeksi için referans değerlerine ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) malnütrisyon kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Biyokimyasal ve nutrisyonel parametreler laboratuvar referans aralıklarına ve literatür verilerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya üçü kız, ikisi erkek beş hasta dahil edildi. Tüm olgular SCN1A geninde heterozigot patojen/olası patojen varyanta sahip olup olguların klinik özellikleri DS tanısı ile uyumluydu. Hastaların ortalama yaşı 10.7 ± 4.84 (5,41 – 17,72) yıl ve ortalama takip süreleri 94 ± 44.99 (41 – 140) aydı. Tüm hastalar çoklu (≥ 2) antinöbet tedavi kullanmakta olup ilk ANİ'ye başlama yaşları ortalama 0.54 ± 0.27 (0,33-1,0) yıl ve ikinci ANİ'ye başlama yaşları ise ortalama 0.96 ± 0.64 (0,34-1,98) yılı. Valproat (%100,0) ve klobazam (%80,0) en sık kullanılan antinöbet ilaçları. Dört hastada (%80,0) vitamin D eksikliği mevcut olup bu hastaların üçünde şiddetli eksiklik mevcuttu. Şiddetli vitamin D eksikliği kış aylarında görülmesine karşın, vitamin D eksikliği her mevsimde ortaya çıkmıştı. Üç hastada (%60,0) demir eksikliği vardı ve hastalardan birine demir eksikliği anemisi eşlik etmekteydi. Serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri normal aralıktaydı. Takipleri süresince, üç hastanın (%60,0) antropometrik ölçümleri normal sınırlar içerisindeydi; ancak bir hastada (%20,0) DSÖ malnütrisyon kriterlerine göre bodurluk (stunting) ve bir diğer hastada ise (%20,0) aşırı kiloluluk (overweight) saptandı. Hastaların hiçbirinde yapay açıklık veya enteral beslenme desteği kullanım öyküsü yoktu.

Sonuçlar ve Tartışma: Çalışmamız DS olgularının vitamin D ve demir eksikliği açısından risk altında olabileceğini ve vitamin D eksikliğinin kış aylarında daha belirgin olmakla birlikte her mevsim ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu sonuç literatür ile de uyumlu olup literatürde DS olgularının yaklaşık 1/3'ünde demir ve vitamin D eksikliği görülebildiği bildirilmiştir. Ayrıca olgularımızda akut (aşırı kiloluluk) ve kronik (bodurluk) malnütrisyon ile ilişkili özellikler de saptanmıştır.

DS olgularında beslenme problemleri üzerine literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İştahsızlık, yiyecek seçiciliği (daha az çeşitlilikte yiyecek tüketme), yavaş yeme (uzun yemek süreleri), yemek sırasında dikkat dağınıklığı, konstipasyon ve hipersalivasyon gibi davranışsal ve gastrointestinal problemler bakım verenler tarafından en sık bildirilen beslenme problemleri olup tüm bu nedenlere bağlı olarak DS olguları malnütrisyon ve mikronütrient eksiklikleri açısından risk altındadır. Ayrıca DS olgularında epilepsi yönetiminde ilk basamak ANİ olan valproatın vitamin D katabolizmasını indüklediği ve vitamin D eksikliğine yol açabildiği bilinmektedir. Ek olarak, ebeveynlerin sosyal stigmatizasyon kaygısı ile olguların ev dışı aktivitelerinin kısıtlanması ve buna bağlı azalmış güneş ışığı maruziyeti de düşük vitamin D seviyeleri ile ilişkili olabilir, ancak literatürde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, DS olgularının takiplerinde, olguların antropometrik ve nutrisyonel durumlarının takibi, beslenme davranışları ile ailelerin bu konudaki kaygılarının değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. de Onis M, Borghi E, Arimond M, et al. Prevalence thresholds for wasting, overweight and stunting in children under 5 years. Public Health Nutr. 2019;22(1):175-179. doi:10.1017/S1368980018002434
2. Knupp KG, Scarbro S, Wilkening G, Juarez-Colunga E, Kempe A, Dempsey A. Parental Perception of Comorbidities in Children With Dravet Syndrome. Pediatr Neurol. 2017;76:60-65. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.008
3. Laliberté A, Siafa L, Soufi A, et al. Eating habits and behaviors in children with Dravet syndrome: A case-control study. Epilepsia. 2025;66(1):e1-e6. doi:10.1111/epi.18179
4. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7(4):280-293. doi:10.4274/jcrpe.2183
5. Sullivan J, Benítez A, Roth J, et al. A systematic literature review on the global epidemiology of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: Prevalence, incidence, diagnosis, and mortality. Epilepsia. 2024;65(5):1240-1263. doi:10.1111/epi.17866
6. Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. Epilepsy Behav. 2017;74:81-86. doi:10.1016/j.yebeh.2017.06.031
7. Xu Z, Jing X, Li G, et al. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. Seizure. 2019;71:60-65. doi:10.1016/j.seizure.2019.06.009



PS - 199 Çocukluk Çağı Moyamoya Hastalığı ve Moyamoya Sendromu: Tek Merkez Olgu Serisi

Mert Altıntaş¹, Miraç Yıldırım¹, Fatma Pınar Tabanlı¹, Seda Kaynak Şahap², Ömer Bektaş¹, Serap Teber¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Moyamoya hastalığı, intrakraniyal internal karotid arterlerin terminal kısımlarının ve major dallarının proksimalinin unilateral veya bilateral progresif stenoz veya oklüzyonu ile anormal ve kırılgan bir kollateral damar ağının gelişmesiyle karakterize idiyoPATİK, kronik ve nadir bir serebrovasküler bozukluktur. Bu vasküler anormallikler altta yatan bir etiyoloji (otoimmün hastalıklar, maligniteler, genetik nedenler, baş bölgesine radyasyon alımı...) varlığında ortaya çıktığında moyamoya sendromu olarak adlandırılır. Moyamoya hastalığı ve moyamoya sendromu (moyamoya vaskülopatisi) pediatrik popülasyonda inme için önemli bir risk faktörü olup çoğunlukla geçici iskemik atak veya serebral infarktlarla ortaya çıkar ve ciddi nörolojik sonuçlarla ilişkili olabilir. Çalışmamızda, merkezimizde takip edilen moyamoya vaskülopatisi olgularının klinik bulgularının sunulması ve bu nadir tablolara yönelik farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma tek merkezli retrospektif vaka serisi olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya klinik ve radyolojik olarak moyamoya vaskülopatisi tanısı alan ve tanı anında 18 yaşından küçük olan hastalar dahil edilmiştir. Moyamoya vaskülopatisi tanısı dışlanan, tanı anında 18 yaşından büyük olan ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların demografik özellikleri, başvuru klinik özellikleri, inme karakteristikleri (iskemik/hemorajik) nörogörüntüleme bulguları, tedavileri (akut/uzun dönem medikal ve cerrahi tedaviler) takip süreleri, tekrarlama durumları, son kontroldeki modifiye Rankin skorları (mRS) ve (varsa) altta yatan etiyolojileri çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya altısı kız biri erkek yedi hasta dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı 3,51 (çeyrekler arası açıklık [interquartile range; IQR]: 1,45 – 15,29) yıldır. Yakınmaların başlamasından tanıya kadar geçen ortalama süre yedi (IQR: 0 – 360) gün olup hastaların en sık başvuru yakınmaları nöbet (%85,7), fokal motor güçsüzlük (%42,9), baş ağrısı (%28,6) ve bilinç değişikliği (%28,6). Ayrıca bir hasta bir yıldır tekrarlayan amaurozis fugax atakları, bir diğer hasta ise on yıldır devam eden bilişsel regresyon ile tanı almıştı. Altı hastada (%85,7) iskemik inme, bir hastada (%14,3) geçici iskemik atak görüldü. Beş hastada (%71,4) bilateral, iki hastada ise (%28,6) unilateral tutulum mevcuttu.

Akut tedavide en sık kullanılan ajanlar asetilsalisilik asit (%42,9) ve enoksaparin (%28,6). Uzun dönem izlemde hastalar asetilsalisilik asit tedavisi altında takip edildi. Biri direkt (bilateral a. cerebri media ve a. temporalis superficialis [MCA-STA] anastomozu) diğeri indirekt (çoklu burr hole tekniği) revaskülarizasyon olmak üzere iki hastaya (%28,6) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Hastaların ortalama takip süreleri 75,4 ± 64,93 (24 – 186) aydır. Dört hastada izlemde atak tekrarı gerçekleşmişti. Hastaların son kontroldeki sekel durumları büyük ölçüde değişkenlik göstermekteydi; mRS değerleri 0 – 5 arasında değişmekteydi. Beş hastanın son kontrolde halen antinöbet tedavi gereksinimi devam etmekte olup levitirasetam en sık tercih edilen antinöbet ilacı.

Dört olguda altta yatan neden mevcut olup bunlar trizomi 21, nörofibromatozis tip 1, anjiyografi-pozitif progresif çocukluk çağına santral sinir sistemi primer anjiiti (angiography-positive progressive primary angiitis of the central nervous system in childhood; APP-cPACNS) ve biallelik SLC20A2-ilişkili vaskülopatiydi. Olgularımızda tespit edilen trizomi 21, nörofibromatozis tip 1 ve santral sinir sistemi vaskülitleri moyamoya vaskülopatisi ile ilişkisi literatürde tanımlanmış genetik ve inflamatuvar nedenlerdi. Ancak, SLC20A2 geninin biallelik patojenik varyantları son derece nadir olup şimdiye kadar olgumuz dışında literatürde yalnızca bir olguda biallelik SLC20A2-ilişkili moyamoya vaskülopatisi bildirilmiştir.

Sonuç: Moyamoya vaskülopatisi, çocukluk çağına ciddi komorbiditeler ile ilişkili olabilir ve bu nedenle erken tanı ve uygun hasta yönetimi büyük önem taşımaktadır. Özgül olmayan ve silik bulgularla ortaya çıkabilmesi bu olgularda tanı gecikmesinin en önemli nedenlerindendir.

Kaynaklar

1. D'Onofrio G, Scala M, Severino M, et al. Expanding the phenotype associated with biallelic SLC20A2 variants. Eur J Hum Genet. 2023;31(7):725-729. doi:10.1038/s41431-023-01349-1
2. Kuroda S, Fujimura M, Takahashi J, et al. Diagnostic Criteria for Moyamoya Disease - 2021 Revised Version. Neurol Med Chir (Tokyo). 2022;62(7):307-312. doi:10.2176/jns-nmc.2022-0072
3. Turpo-Pequena AG, Del Carpio-Velásquez LF, Lamas FM, et al. Angiographic outcomes after indirect revascularization in pediatric Moyamoya disease: a systematic review and Meta-analysis. Neurosurg Rev. 2026;49(1):211. doi:10.1007/s10143-025-04031-w



PS - 200 Seronegatif İnflamatuvar Demiyelinizan Santral Sinir Sistemi Hastalıkları: Vaka Serisi

Mert Şengün, Mehmet Yozgat, Nurettin Alıcı, Nazlı Balcan Karaca, Arzu Yılmaz

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş

Çocukluk çağında enfeksiyon sonrası gelişen inflamatuvar demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıkları, heterojen klinik seyirleri ve sıklıkla negatif serolojik bulgular nedeniyle tanısal güçlükler oluşturmaktadır. Akut diseminan ensefalomyelit, longitudinal extensive transvers miyelit ve MOG ilişkili hastalıklar ayırıcı tanıda yer almakla birlikte, bazı olgular klasik tanı kriterlerini karşılamamakta ve ağır klinik tablo ile seyretmektedir. Bu posterde, enfeksiyon öyküsünü takiben gelişen, anti-MOG ve anti-AQP4 antikorları negatif, yaygın demiyelinizan tutulum gösteren üç pediatrik vaka sunulmakta; tanısal zorluklar ve tedavi yaklaşımları klinik seyir üzerinden tartışılmaktadır.

Vaka 1

Altı yaşında erkek hasta, başvurusundan yaklaşık bir hafta önce başlayan baş ağrısı, vertigo ve kusma şikayetleri ile değerlendirildi. Öyküsünde iki hafta önce geçirilmiş enfeksiyon mevcuttu. Nörolojik muayenesinde bilinç açık olup yürüme sırasında vertigo ve Romberg pozitifliği saptandı. Kraniyal MRG'de supratentoryal ve infratentoryal bölgelerde, asimetrik yerleşimli, kontrast tutmayan yaygın T2/FLAIR hiperintens lezyonlar izlendi; servikal spinal kordda eşlik eden tutulumu mevcuttu. Bulgular ön planda akut diseminan ensefalomyelit (ADEM)/transvers miyelit ile uyumlu değerlendirildi ve yüksek doz metilprednizolon tedavisi başlandı. 5 günlük tedavi sonrası başlangıçta klinik iyileşme gözlenirken, steroid kesilmesini takiben bilinç bozukluğu, okülomotor kısıtlılık ve sol tarafta baskın rijidite gelişti. EEG'de epileptik aktivite saptanmadı. Klinik kötüleşme üzerine hasta yoğun bakımda izlendi, ayırıcı tanıda enfeksiyon ve lenfoproliferatif hastalıklar dışlandı. İki kez gönderilen BOS sitoloji incelemelerinde malign hücre izlenmedi. Anti-MOG ve anti-AQP4 antikorları negatif görüldü. Oligoklonal bant tip 4 ile uyumluydu, BOS/serum IgG indeksi yüksek görüldü. Tedavisine 10 gün plazmaferez, ek olarak 7 gün yüksek doz metilprednizolon, 2 gr/kg IVIG ve 2 doz tosilizumab ile devam edildi. Klinik izlemede hastanın ensefalopati ve motor defisit tablosunda belirgin iyileşme izlendi, fizyoterapi ile destekli yürüyebilir hale geldi. Hasta genetik incelemesi sonucu kompleman faktör 1 eksikliği tanısı aldı. İdame tedavisi tosilizumab ile devam edildi.

Vaka 2

On altı yaşında kız hasta, üç gündür giderek artan ve alt ekstremitelerde belirgin olan güçsüzlük, uyuşukluk ve yürüme kaybı ile başvurdu. Başvuruda idrar yapmada zorlanma gelişmişti. Yaklaşık bir ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde belirgin kuvvet kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma ve T10-T12 seviyeleri altında duyu kusuru saptandı. Spinal MRG'de longitudinal olarak yaygın servikal ve torakal medulla tutulumu izlendi; kraniyal MRG'de talamus ve kortikal alanlarda ek demiyelinizan lezyonlar mevcuttu.

Bulgular ön planda longitudinal extensive transvers miyelit ile uyumlu olup MOGAD ayırıcı tanıda değerlendirildi. BOS incelemesinde lenfositik pleositoz izlendi, anti-MOG, anti-AQP4 antikorları ve otoimmün ensefalit paneli negatifti. Enfeksiyöz ve hematolojik nedenler dışlandı. Hastaya 7 gün yüksek doz metilprednizolon ve 7 gün plazmaferez uygulandı. Tedavi sürecinde kuvvet kaybı kademeli olarak gerilerken mesane etkilenmesinin devam ettiği görüldü. Takipte IVIG tedavisi uygulandı. Klinik izlemede alt ekstremitelerde kuvvetinde belirgin düzelme sağlandı, hasta destekle yürüyebilir hale geldi. Genel seyir, seronegatif ağır demiyelinizan santral sinir sistemi tutulumu ile uyumlu değerlendirildi ve idame tedavisi IVIG ile planlandı.

Vaka 3

Dört yaşında kız hasta, sabah uykudan uyandığında ani gelişen yürüyememe, konuşamama ve idrar kaçırma şikâyetleri ile dış merkeze başvurdu. Yaklaşık on gün önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Başlangıçta menenjit/ensefalit ön tanısı ile antibiyotik ve antiviral tedavi başlanmış, ancak nörolojik kötüleşme nedeniyle çocuk yoğun bakıma sevk edilmişti. Nörolojik muayenede ajitasyon, bilateral Babinski pozitifliği ve belirgin motor güçsüzlük saptandı.

Kraniyal ve spinal MRG'de yaygın serebellar tutulum, bazal gangliyonlar ve periventriküler alanları içeren demiyelinizan lezyonlar ile eşlik eden longitudinal extensive transvers miyelit izlendi. BOS incelemelerinde anti-MOG, anti-AQP4 antikorları, oligoklonal bant ve IgG indeksi negatif bulundu. Hasta 6 gün yüksek doz metilprednizolon ve 6 gün plazmaferez tedavisine alındı. Kontrol görüntülemesinde progresyon izlenmesi nedeniyle IVIG başlandı. Takipte bilinç açıldı, konuşma ve oturma fonksiyonları geri kazanıldı, rezidüel motor defisitler devam etti. Klinik tablo, seronegatif MOGAD-benzeri ağır demiyelinizan süreç ile uyumlu değerlendirildi ve uzun dönem immünmodülatör tedavi IVIG ve ritüksimab ile planlandı.

Sonuç

Bu vaka serisi, çocukluk çağında enfeksiyon sonrası gelişen seronegatif inflamatuvar demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıklarının ağır ve dalgalı klinik seyir gösterebileceğini göstermektedir. Erken dönemde yüksek doz steroid, plazmaferez ve IVIG gibi basamaklı immün tedavilere rağmen bazı olgularda uzamış iyileşme süreci ve rezidüel nörolojik sekeller izlenebilmektedir. Bu nedenle, serolojik bulgular negatif olsa dahi agresif ve erken immünmodülatör tedavi ile yakın klinik ve radyolojik izlem büyük önem taşımaktadır.



PS - 205 Üçüncü Basamak Bir Merkezde İzlenen Çocukluk Çağı İdiopatik Epilepsilerinde Klinik Özellikler, Tedavi Yanıtı ve Nöbet Kontrolüyle İlişkili Prediktif Faktörler: On Yıllık Deneyim

MEHMET YOZGAT¹, MERT ŞENGÜN¹, NURETTİN ALICI², N.BALCAN KARACA³, ARZU YILMAZ⁴

S.B.Ü ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Clinical Features, Treatment Response, and Predictive Factors for Seizure Control in Childhood Idiopathic Epilepsy at a Tertiary Care Center: A Ten-Year Experience

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir merkezde izlenen çocukluk çağı idiyopatik epilepsi olgularında klinik özellikleri, tedavi yanıtını ve nöbet kontrolüyle ilişkili prediktif faktörleri on yıllık veriler ışığında değerlendirmektir.

Yöntemler: Ocak 2015 – Aralık 2024 tarihleri arasında Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde idiyopatik epilepsi tanısıyla izlenen, ILAE tanı kriterlerini karşılayan ve en az 12 ay takip edilmiş 849 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik, klinik, EEG ve MRI verileri ile tedavi ve takip sonuçları değerlendirildi. Nöbet kontrolünü etkileyen bağımsız faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlendi.

Bulgular: Hastaların 471'i (%55,5) erkek, ortalama tanı yaşı 99,6 aydı. Takip sonunda hastaların %55,6'sında (n=472) ilaç kesilmesiyle birlikte nöbet serbestisi sağlandı. Lojistik regresyon modelinde ileri tanı yaşı (OR=0,995; p=0,001), uzun ilaç kullanım süresi (OR=0,978; p<0,001) ve kısa takip süresi (OR=1,013; p<0,001) nöbet kontrolsüzlüğünün bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Zihinsel yetersizlik öyküsü nöbet serbestisiyle pozitif yönde ilişkili bulundu (OR=2,442; p=0,002). Cinsiyet, nöbet tipi, EEG bulgusu ve febril konvülsiyon öyküsü nöbet sonucunu anlamlı biçimde etkilemedi.

Sonuç: Çocukluk çağı idiyopatik epilepsilerinde erken tanı, uygun antiepileptik tedavi ve uzun dönem izlem nöbet kontrolü açısından belirleyici faktörlerdir. Bu sonuçlar, pediatrik epilepsi yönetiminde bireyselleştirilmiş ve uzun vadeli takip odaklı yaklaşımların önemini vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: Çocukluk çağı epilepsisi, idiyopatik epilepsi, nöbet kontrolü, antiepileptik ilaç, prediktif faktörler, pediatrik nöroloji



PS - 206 BAŞ AĞRISI VE SOL BACAKTA GÜÇSÜZLÜK ŞİKAYETİYLE BAŞVURAN İKİ SUBDURAL AMPİYEM OLGUSU

Mehmet Yozgat¹, Mert Şengün¹, Nurettin Alıcı², N. Balcan Karaca³, Arzu Yılmaz⁴

¹S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ÖZET

Pediyatrik yaş grubunda sinüzit, nadir de olsa hayatı tehdit eden nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Bu çalışmada, frontal sinüzit sonrası subdural ampiyem gözlenen iki adolesan vaka incelenmiştir. Subdural ampiyem; dura mater ile araknoid membran arasındaki boşlukta püy birikmesiyle karakterize, hayatı tehdit eden bir nöroşirürik acildir. Tüm intrakraniyal enfeksiyonların yaklaşık %15-25'ini oluşturur.

GİRİŞ

Subdural ampiyem, özellikle adolesan erkeklerde frontal sinüzitin ciddi bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken tanı konulamaması halinde hızla kötüleşen nörolojik tablo ve yüksek mortalite riski söz konusudur.

İntrakraniyal enfeksiyonların %15-25'ini oluşturan bu tablo; ensefalopati, motor kayıp ve kafa içi basınç artışıyla seyredebilir. Zamanında cerrahi ve uygun antibiyoterapi, nörolojik sekeli belirgin şekilde azaltmaktadır.

Sinüzit komplikasyonu olarak subdural ampiyem gelişmesi, genellikle erken başvuru yetersizliği veya tanısız gecikmeyle ilişkilidir. Bu nedenle klinisyenlerin yüksek şüphe eşiği ile hareket etmesi kritik önem taşımaktadır.

YÖNTEM

S.B.Ü. Ankara EAH Çocuk Nörolojisi Kliniğine sevk ile kabul edilen, sinüzit ilişkili intrakraniyal komplikasyon nedeniyle takip edilen iki adolesan olgu geriye dönük olarak incelenmiştir.

Her iki olgunun klinik öyküleri, nörolojik muayene bulguları, radyolojik incelemeleri (kontrastlı kranyal MR ve DWI), cerrahi ile tıbbi tedavi süreçleri ve uzun dönem izlem sonuçları detaylıca değerlendirilmiştir.

BULGULAR VE OLGU ANALİZİ

OLGU 1	OLGU 2
Hasta Bilgileri	
B.M. 16 yaş Erkek	E.Ö. 15 yaş Erkek
Klinik Öykü	
5 gün önce başlayan baş ağrısı için oral antibiyotik başlandı. 3 gün önce sol bacakta ağrı ve güç kaybı gelişti, progresyon gösterdi.	Şiddetli, konvansiyonel ağrı kesicilere yanıtız baş ağrısı ile dış merkeze başvurdu. Takibinde sol bacakta güçsüzlük gelişti.
Muayene Bulguları	
Sol bacak proksimal kuvvet 4/5, distal kuvvet 3/5. Sol TDR lakayt.	Sol bacak kas gücü 2/5. Sol TDR ekstansör karakterde.
Tanı & Tedavi	
Kranyal MR'da subdural ampiyem + midline shift izlendi. Acil dekompresyon + drenaj, levotirasetam ve antibiyoterapi başlandı.	Kontrastlı kranyal MR'da subdural ampiyem tespit edildi. Acil dekompresyon cerrahisi ve drenaj uygulandı.
Klinik Seyir & Sonuç	
Tedaviden 2 ay sonra tam kas gücü ile, motor defisit kalmaksızın taburcu edildi. Ayaktan takibi devam etmektedir.	Postoperatif Grade 2 papil ödem + bilateral görme kaybı gelişti (steroid ile düzeldi). 3 aylık tedavi sonrası minimal sol ayak motor defisitiyle taburcu edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sinüzit öyküsü olan adolesanlarda gelişen her türlü motor kayıp veya bilinç değişikliği mutlak bir tanısız aciliyettir. Her iki olgumuz da erken tanı ve multidisipliner tedavinin önemini açıkça ortaya koymuştur.

Cerrahi dekompresyonun nörolojik fonksiyonların geri döndürülmesindeki dramatik başarısı, literatürdeki "erken cerrahi, iyi prognoz" ilkesini desteklemektedir. Erken radyolojik görüntüleme (özellikle DWI sekansı) ve multidisipliner yaklaşım, sekel riskini minimize eden en önemli faktörlerdir.

Sonuç olarak; pediyatrik sinüzit olgularında nörolojik komplikasyon şüphesinde gecikmeksizin kontrastlı kranyal MR istenilmeli, Beyin-Sinir Cerrahisi ile birlikte değerlendirme yapılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: İntrakraniyal Subdural Ampiyem, Frontal Sinüzit, Hemiparezi, Dekompresif Kraniotomi, Pediyatrik Nöroloji

KAYNAKLAR

1. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. Thieme; 2019.
2. Germiller JA, et al. Intracranial complications of sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006.
3. De Bonis P, et al. Surgical management of subdural empyema. 2009.
4. Wong AM, et al; Greenberg MS. DWI in subdural empyema diagnosis. 2004; 2019.



PS - 207 Nadir Bir Oküler Displazi, Morning Glory Sendromunda Artmış Nörovasküler Risk

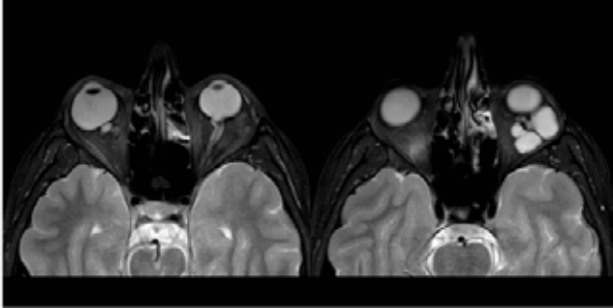
Merve Özkaya¹, Habibe Koç Uçar¹, Yılmaz Akbaş¹, Esra Sarıgeçili¹, Tamer Çelik¹

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

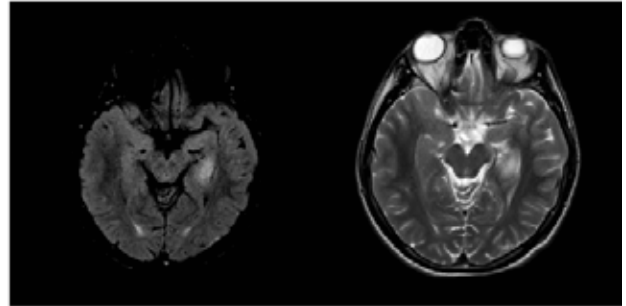
Giriş: Morning Glory Sendromu (MGS), optik sinir displazisinin nadir görülen, genellikle tek taraflı bir formudur. Huni şeklinde genişlemiş optik disk, ortada glial doku kalıntıları ve çevresinde pigmentli koryoretinal halka ile karakterizedir. MGS, embriyogenezdeki bir defekte bağlı geliştiği düşünülen ve oküler, kraniyofasiyal anomaliler ile nörolojik ve renal sistem gibi multisistemik tutulum yapabilen bir durumdur. MGS'de bildirilen nörolojik anomaliler arasında serebral vasküler patolojiler yer almakta, nadiren iskemik olaylar da rapor edilmektedir. Nörovasküler tutulum, olguların yaklaşık %45'ine kadar bildirilmiş olup, arteriopati genellikle etkilenen göz ile aynı tarafta nadiren karşı beyin hemisferinde bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, daha önce bilinen bilateral dev oküler kolobomlu MGS tanısı olan adolesan bir hastada, geçici iskemik atak benzeri klinik tablo ve minör enfarkt ile birlikte saptanan Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) 4G/4G homozigot ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) 677C>T heterozigot trombofili mutasyonlarının birlikteliğini sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: On yedi yaş erkek hasta, sağ vücut yarısında yaklaşık 1,5 saat süren uyuşma, karıncalanma ve güçsüzlük şikayetleriyle hastanemize başvurdu. Başvuru anında semptomları tamamen düzelmişti. Hastanın özgeçmişinde bilateral dev kolobomlar (solda 27×17 mm, sağda 6×4.5 mm) ile birlikte Morning Glory Sendromu tanısı mevcuttu, sol gözde tam görme kaybı, sağ gözde ise %50 görme kaybı olduğu öğrenildi. Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme ile ilk olarak sol hipokampal bölgede minör enfarkt lehine yorumlanan difüzyon kısıtlılığı saptandı ancak bu alanda kontrol görüntülemeye difüzyon kısıtlılığı saptanmadı. Manyetik Rezonans Anjiyografide (MRA) sağ orta serebral arter (MCA) M2 distal dallarında incelleme ve sol anterior serebral arter (ACA) A1 segmentinde ince kalibrasyon mevcuttu. Trombofili panelinde PAI-1 4G/4G (homozigot), MTHFR 677C>T (heterozigot) ve Faktör XIII (FXIII) V34L (heterozigot) varyantları tespit edildi. Ailede annenin iki kardeşi ve amcasında erken yaşta inme öyküsü olduğu öğrenildi. Hasta, trombofilik risk faktörleri ve mevcut klinik tablo nedeniyle çocuk hematolojinin önerisiyle uzun süreli antiagregan tedavi altına alındı.

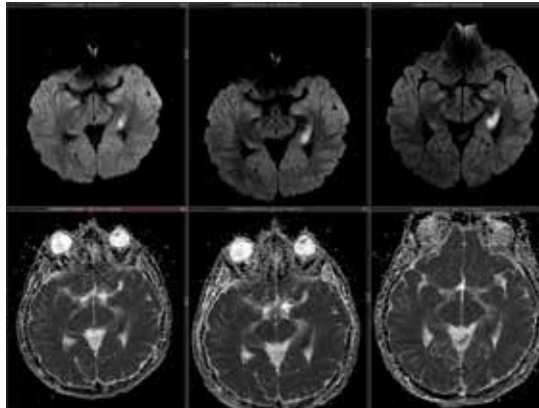
Tartışma ve Sonuç: Bu olgu, MGS'nin oküler anomalilerinin yanı sıra, altta yatan muhtemel bir vasküler patolojiye ek olarak saptanan trombofilik risk faktörlerinin erken yaşta serebral iskemik olay gelişimindeki potansiyel rolüne dikkat çekmektedir. MGS'de vasküler patolojiler ve iskemik olaylar bildirilmiştir. PAI-1 4G/4G polimorfizminin yüksek PAI-1 düzeyleri ve dolayısıyla artmış tromboz riski ile ilişkilendirilebileceği ve MTHFR C677T heterozigot varyantının da zayıf bir risk faktörü olabileceği bilinmektedir. Bu üçlü birliktelik (MGS, Serebral İskemi ve Trombofili), hastanın yönetiminde agresif antiagregan yaklaşımı desteklemektedir. MGS tanılı hastalarda, serebral vasküler anomaliler ve trombofili açısından kapsamlı bir değerlendirilmenin gerekliliğini vurguluyoruz.



Şekil 1: Aksiyel T2-ağırlıklı MR kesitinde; Morning Glory Disk Anomalisi ile uyumlu, optik sinir başında genişlemiş, huni şeklinde ekskavasyon ve santral glial kitle izlenmektedir. Sol inferior retrobulber düzeyde, bulbus oculi ile devamlılık gösteren, septalı ve lobüle konturlu kistik kolobom lezyonu eşlik etmektedir.



Şekil 2: Sol hipokampusta difüzyon kısıtlanması ile birlikte FLAIR ve T2 sekanslarında ödemle uyumlu sinyal artışı izlenmektedir



Şekil 3: Hipokampal Lezyonun Nörogörüntüleme'deki Temporal Evolüsyonu: Sol hipokampal lezyonun başvuru anı, 1. gün ve 4. gündeki progresyon ve rezolüsyonunu gösteren seri aksiyel Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG/DWI, üst sıra) ve eş zamanlı Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC, alt sıra) haritaları.



PS - 209 Nadir Bir Oküler Displazi, Morning Glory Sendromunda Artmış Nörovasküler Risk

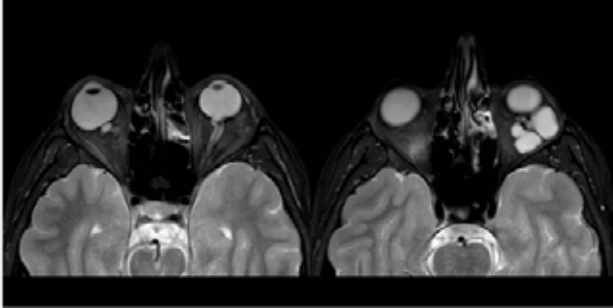
Merve Özkaya¹, Habibe Koç Uçar¹, Yılmaz Akbaş¹, Esra Sarıgeçili¹, Tamer Çelik¹

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

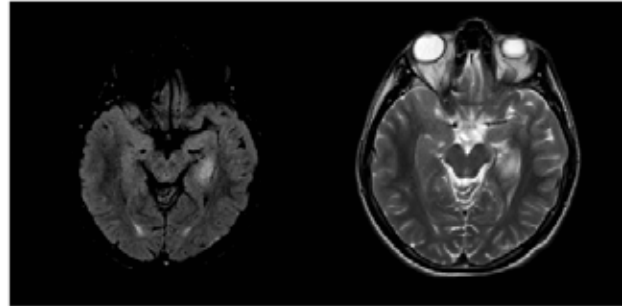
Giriş: Morning Glory Sendromu (MGS), optik sinir displazisinin nadir görülen, genellikle tek taraflı bir formudur. Huni şeklinde genişlemiş optik disk, ortada glial doku kalıntıları ve çevresinde pigmentli koryoretinal halka ile karakterizedir. MGS, embriyogenezdeki bir defekte bağlı geliştiği düşünülen ve oküler, kraniyofasiyal anomaliler ile nörolojik ve renal sistem gibi multisistemik tutulum yapabilen bir durumdur. MGS'de bildirilen nörolojik anomaliler arasında serebral vasküler patolojiler yer almakta, nadiren iskemik olaylar da rapor edilmektedir. Nörovasküler tutulum, olguların yaklaşık %45'ine kadar bildirilmiş olup, arteriopati genellikle etkilenen göz ile aynı tarafta nadiren karşı beyin hemisferinde bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, daha önce bilinen bilateral dev oküler kolobomlu MGS tanısı olan adolesan bir hastada, geçici iskemik atak benzeri klinik tablo ve minör enfarkt ile birlikte saptanan Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) 4G/4G homozigot ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) 677C>T heterozigot trombofili mutasyonlarının birlikteliğini sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: On yedi yaş erkek hasta, sağ vücut yarısında yaklaşık 1,5 saat süren uyuşma, karıncalanma ve güçsüzlük şikayetleriyle hastanemize başvurdu. Başvuru anında semptomları tamamen düzelmişti. Hastanın özgeçmişinde bilateral dev kolobomlar (solda 27×17 mm, sağda 6×4.5 mm) ile birlikte Morning Glory Sendromu tanısı mevcuttu, sol gözde tam görme kaybı, sağ gözde ise %50 görme kaybı olduğu öğrenildi. Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme ile ilk olarak sol hipokampal bölgede minör enfarkt lehine yorumlanan difüzyon kısıtlılığı saptandı ancak bu alanda kontrol görüntülemeye difüzyon kısıtlılığı saptanmadı. Manyetik Rezonans Anjiyografide (MRA) sağ orta serebral arter (MCA) M2 distal dallarında incelleme ve sol anterior serebral arter (ACA) A1 segmentinde ince kalibrasyon mevcuttu. Trombofili panelinde PAI-1 4G/4G (homozigot), MTHFR 677C>T (heterozigot) ve Faktör XIII (FXIII) V34L (heterozigot) varyantları tespit edildi. Ailede annenin iki kardeşi ve amcasında erken yaşta inme öyküsü olduğu öğrenildi. Hasta, trombofilik risk faktörleri ve mevcut klinik tablo nedeniyle çocuk hematolojinin önerisiyle uzun süreli antiagregan tedavi altına alındı.

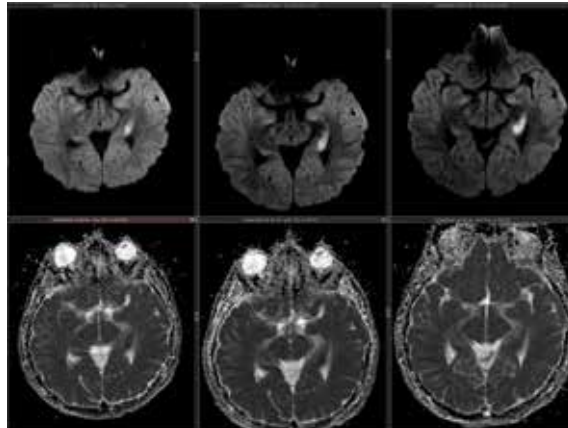
Tartışma ve Sonuç: Bu olgu, MGS'nin oküler anomalilerinin yanı sıra, altta yatan muhtemel bir vasküler patolojiye ek olarak saptanan trombofilik risk faktörlerinin erken yaşta serebral iskemik olay gelişimindeki potansiyel rolüne dikkat çekmektedir. MGS'de vasküler patolojiler ve iskemik olaylar bildirilmiştir. PAI-1 4G/4G polimorfizminin yüksek PAI-1 düzeyleri ve dolayısıyla artmış tromboz riski ile ilişkilendirilebileceği ve MTHFR C677T heterozigot varyantının da zayıf bir risk faktörü olabileceği bilinmektedir. Bu üçlü birliktelik (MGS, Serebral İskemi ve Trombofili), hastanın yönetiminde agresif antiagregan yaklaşımı desteklemektedir. MGS tanılı hastalarda, serebral vasküler anomaliler ve trombofili açısından kapsamlı bir değerlendirilmenin gerekliliğini vurguluyoruz.



Şekil 1: Aksiyel T2-ağırlıklı MR kesitinde; Morning Glory Disk Anomalisi ile uyumlu, optik sinir başında genişlemiş, huni şeklinde ekskavasyon ve santral glial kitle izlenmektedir. Sol inferior retrobulber düzeyde, bulbus oculi ile devamlılık gösteren, septalı ve lobüle konturlu kistik kolobom lezyonu eşlik etmektedir.



Şekil 2: Sol hipokampusta difüzyon kısıtlılığı ile birlikte FLAIR ve T2 sekanslarında ödemle uyumlu sinyal artışı izlenmektedir



Şekil 3: Hipokampal Lezyonun Nörogörüntüleme'deki Temporal Evolüsyonu: Sol hipokampal lezyonun başvuru anı, 1. gün ve 4. gün'deki progresyon ve rezolüsyonunu gösteren seri aksiyel Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG/DWI, üst sıra) ve eş zamanlı Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC, alt sıra) haritaları.



PS - 210 Artrogripozis multipleks konjenitada nadir ve özgün bir fenotip: Wieacker-Wolff Sendromu

Merve Sezen Tosun, Didem Ardıçlı, Özge Dedeoğlu, Şerife Suna Oğuz, Esra Kılıç, Ayşegül Neşe Çıtak Kurt

GİRİŞ ve AMAÇ

Artrogripozis multipleks konjenita iki veya daha fazla eklemde doğumsal kontraktürlerle karakterize, etiyolojide fetal akineziye yol açan nöromüsküler hastalıklar, santral sinir sistemi anomalileri, bağ dokusu hastalıkları, intrauterin çevresel faktörler ve genetik sendromlarla ilişkili nadir klinik tablo olup izole bir bulgu olarak veya çoklu sistem tutulumunun bir parçası olarak görülebilir. Konjenital hipotoni ve artrogripozis multipleks kliniği ile değerlendirilen ve Wieacker-Wolff sendromu tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz günlük kız bebek hipotoni, eklem deformiteleri ve dismorfik bulguları nedeniyle değerlendirildi. Öyküsünden prenatal ultrasonografide fetal akinezi ve eklem deformitelerinin saptandığı, miadında, makat geliş nedeniyle sezaryen ile doğduğu, ebeveynleri arasında akrabalık bulunmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenede pitozis, düşük kulaklar, tortikollis, kısa boyun, bilateral kalkaneovalgus deformitesi, ulnar deviasyon, dirsek, diz ve ayak bileklerinde çoklu kontraktürleri mevcuttu, hipotonik ve derin tendon refleksleri hipoaktifti. Kreatinin kinaz düzeyi, bazal metabolik testleri, karyotip analizi normaldi. Array analizi ile Xq11.2 bölgesinde 245Kb büyüklüğünde delesyon saptanan hastaya Wieacker-Wolff sendromu tanısı konuldu.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Wieacker-Wolff sendromu, X'e bağlı resesif kalıtım gösteren *ZC4H2* ile ilişkili dismorfik bulgular ve çoklu eklem deformiteleri ile karakterize konjenital artrogripozisin nadir bir nedenidir. Literatürde bildirilen olgu sayısının az olması nedeniyle doğal seyir ve prognoz net değildir. Ancak erken tanı, uygun rehabilitasyon süreçleri, multidisipliner izlem ve bakım fonksiyonel sonuçları iyileştirebilir. Artrogripozise eşlik eden özgün fenotipik bulguların tanınması erken tanı ve genetik danışma olanağı sunulması bakımından önemlidir.

Anahtar kelimeler : Wieacker-Wolff sendromu, Artrogripozis multipleks konjenita, konjenital hipotoni, array



PS - 211 Pediatrik Guillain-Barre Sendromu Olgularının Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Meryem Hilal Altaş¹, Ezgi Erem², Didem Ardıçlı², Serhat Emeksiz³, Ayşegül Neşe Çıtak Kurt²

¹*İstanbul Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji*

²*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği*

³*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği*

Amaç: Guillain-Barre sendromu(GBS), hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülebilen, periferik sinir sisteminin bağışıklık aracılı akut bir hastalığıdır. Klinik olarak ilerleyici, simetrik ve asendan özellikle kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Yıllık insidansı 100.000 nüfusta 0,6–4 oranında bildirilmektedir. Bu çalışmada, güncel literatür eşliğinde kliniğimizde izlenen pediatrik GBS olgularının klinik özellikleri, tanı süreci ve yönetim yaklaşımlarının sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada 42 hastanın demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, sinir iletim çalışmaları, görüntüleme bulguları, uygulanan tedaviler ve prognozları analiz edildi. Elde edilen veriler, hastalığın klinik seyri, tanısal özellikleri ve tedavi sonuçları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %42,9'u kız (n=18), %57,1'i erkekti (n=24). Tanı yaşı ortalaması 9,7 yıl (minimum 2,7; maksimum 17,3) idi. En sık tetikleyici faktör respiratuar enfeksiyonlar (%52,4) olarak saptandı. Başlıca başvuru semptomları koordinasyon bozukluğu (%92,9), ağrı(%76,2), ataksi(%64,3) ve yürüme kaybı (%61,9) idi. Olguların %26,2'sinde anti-nöronal antikor pozitifliği bulundu ve bu hastaların elektrofizyolojik incelemelerinde en sık AIDP paterni (%54,5), ardından AMAN (%27,3) ve Miller–Fisher sendromu (%18,2) görüldü; başlangıçta hastaların %63,6'sında orta-ağır motor disabilite (Hughes 3–4) mevcuttu; bir hastada mekanik ventilasyon gereksinimi oldu(Hughes skoru 5). Altı aylık izlemde olguların %90,9'u iyi prognoz gösterdi. Anti-nöronal antikor pozitif hastaların 7'si ivig, 4'ü ivig ile plazmaferez kombinasyonu aldı. Tüm olguların ortalama BOS protein düzeyi 892,5 mEq/L (195–4950) idi ve BOS proteini antikor pozitif, kötü prognozlu ve kombine tedavi alan hastalarda daha yüksek bulundu.

Sonuç: Pediatrik GBS çoğunlukla başlangıçta orta-ağır disabilite ile seyretmesine rağmen uygun immünomodülatör tedavi ile iyi prognoz göstermektedir. Yüksek BOS protein düzeyi ve antikor pozitifliği hastalık şiddeti ile ilişkili olabilir; ancak bu bulguların doğrulanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Anti-nöronal antikor , Beyin omurilik sıvısı , Guillain-Barre Sendromu



PS - 212 Paraneoplastik Ensefalitte Klinik Çeşitlilik, Üç Hastalık Bir Seri

Mine Sağlam Atmaca¹ , Çağrı Berhan Kurdu² , Elif Naz Kadem¹ , Ayşe Özkan³ , Hüseyin Bahadır Şenol¹ , Tuba Yurdusev² , Deniz Kızmaoğlu² , Ayşe İpek Polat¹ , Adem Aydın¹ , Ayşe Semra Hız¹ , Refik Emre Çeçen² , Uluç Yiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı

Amaç: Paraneoplastik Sendrom (PS), altta yatan nedene yönelik otoimmün yanıtın etkisiyle merkezi sinir sisteminin etkilendiği nörolojik bir sendromdur. Bu derlemeyle PS'yi, eşlik edebilecek farklı klinik özelliklerle birlikte değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Ağustos-Aralık 2025 tarihleri arasında hastanemize başvuran, ensefalit açısından yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirmeleriyle PS tanısı alan hastalar derlenmiştir.

Bulgular: Sekiz yaş, relaps refrakter nöroblastom tanılı erkek hasta, nöks lezyonunun cerrahisi sonrası nöbet ve ensefalit kliniğiyle takibe başlandı. Kranial Magnetik Rezonans görüntülemesinde (MRG) sol serebral hemisfer insulada kortikal sinyal artışı belirlendi. Beyin omurilik sıvısından (BOS) gönderilen paraneoplastik ensefalit (PNE) panelinde anti-HU antikoru pozitif saptandı. Hastaya plazmaferez sonrası aylık intravenöz immunglobulin (IVIg), iv pulse metilprednizolon tedavileri verildi. Çocuk onkoloji tarafından siklofosfamid içeren tedavi düzenlendi. On iki yaş kız hasta, ellerde titreme, dengesiz yürümeyle başvurdu. Beyin MRG'de serebral ve serebellar subaraknoid mesafede genişleme görüldü. BOS'ta otoimmün ensefalit (ÖİE) paneli negatif, BOS OKB tip 3 ve serum PNE panelinde AntiTR antikoru pozitif. Hodgkin lenfoma (HL) tanısı alan hasta, PS olarak değerlendirildi ve PS için aylık IVIg tedavisi verildi. İki yaş erkek hasta dengesiz yürüme, tremor ve anormal göz hareketleriyle başvurdu. Beyin MRG normal, spinal MRG'de sağ sürrenal lojda nodüler lezyon saptandı. Nöroblastom tanısı aldı, kitle eksizyonu yapıldı. ÖİE ve PNE panelinde antikor saptanmadı. BOS OKB tip 2 pozitif. Nöroblastom ilişkili opsoklonus myoklonus sendromu olarak değerlendirildi, aylık IVIg ve oral pulse deksametazon tedavisi verildi.

Sonuç: Onkolojik hastalıkların tanı ve takip sürecinde gelişen akut nörolojik şikayetlerin ayırıcı tanısında PS akılda tutulmalıdır. Primer etiyolojiye yönelik tedaviyle immünomodülatör ve semptomatik tedavinin birlikteliği önemlidir.

Anahtar Kelimeler: ensefalit , malignite , paraneoplastik



PS - 213 Pediatrik İdiopatik İntrakraniyal Hipertansiyon Olgularında Yaşam ve Uyku Kalitesi Değerlendirmesi

Mine Sağlam Atmacı¹, Elif Naz Kadem¹, Hüseyin Bahadır Şenol¹, Ayşe İpek Polat¹, Adem Aydın¹, Ayşe Semra Hız¹, Uluç Yiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Amaç: İdiopatik İntrakraniyal Hipertansiyon (IIHT), izlem gerektiren kronik bir hastalıktır. Kronik hastalıkların uyku ve yaşam kalitesini etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada, IIHT hastalarında uyku ve yaşam kalitesiyle ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, IIHT olguları demografik, klinik, oftalmolojik ve görüntüleme bulgularıyla karşılaştırıldı. Yaşam kalitesi, Pediatrik Yaşam Kalitesi Envanteri (PedsQL); uyku kalitesi 16 yaş ve altı hastalarda Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (SDSC), 16 yaş üstünde Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) kullanılarak değerlendirildi. SDSC skoru 39 ve üstü; PSQI 5 ve üstü kötü uyku kalitesini gösterirken; PedsQL için 100 altındaki skorlar yaşam kalitesi etkilenmiş olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 33'ü kız, 46 hasta dahil edildi (Tablo 1). Ağır papilödemli olan hastalarda LP açılış basıncı daha yüksek ($p=0,038$), SDSC skorları daha düşük, tedavi süresi daha uzun ($p=0,047$) ve dozlar daha yüksekti ($p=0,036$). SDSC skorunun etkilendiği grupta erkek cinsiyet ($p=0,034$), tedavi sonrası şikâyet ($p < 0,001$) ve geçici görme kaybı varlığı ($p=0,031$) anlamlıydı. PSQI skorları kızlarda daha yüksekti ($p=0,046$). Bulanık görme PSQI etkilenen grupta daha fazlaydı ($p=0,013$). Geçici görme kaybı olan hastalarda PedsQL fiziksel ($p=0,009$) ve psikososyal skorları ($p=0,013$) daha düşüktü. PedsQL etkilenmesiyle göz hareket kusuru varlığı arasındaki ilişki anlamlıydı ($p=0,031$). PedsQL skorlarının anlamlı olarak etkilendiği ve SDSC ile PSQI skorlarının yüksek olduğu hastalarda tedavi sonunda şikâyetler devam etmekteydi ($p < 0,001$). SDSC ve PSQI skorları kötü olan gruplarda PedsQL toplam ve alt ölçek skorlarındaki düşüklük anlamlıydı ($p < 0,001$).

Sonuç: IIHT hastalarında, uzun dönemde uyku kalitesi etkilenebilmektedir. Bu durum yaşam kalitesi üzerinde belirleyicidir. Dolayısıyla takiplerde uyku ve yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanımı klinik değerlendirmeye katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: IIHT, uyku, yaşam kalitesi



PS - 214 Sjögren–Larsson Sendromunda Aynı Aile İçinde Fenotipik Değişkenlik: Dört Kardeşin Sunumu

GİRİŞ

Sjögren Larsson Sendromu (SLS); otozomal resesif geçişli, yağ aldehit dehidrogenaz enzimini kodlayan ALDH3A2 genindeki mutasyon sonucu gelişen sıklığı 1/250.000 olan nörokutanöz bir hastalıktır. Klinik bulguları iktiyozis, spastisite, göz bulguları, epilepsi ve bilişsel yetersizliktir. Bu çalışmanın amacı; aynı ailedeki SLS tanısı ile izlenen dört kardeşin fenotipik özelliklerindeki farklılıklarının bildirilmesidir.

METOD

Hastanemizde yapılan Klinik Ekzom Dizileme (CES) analizinde; ALDH3A2 c.638G>A (p.Arg228His) mutasyonu olgularda homozigot, anne, baba ve sağlıklı kardeşte missense heterozigot olarak saptandı. SLS tanısı alan 4 kardeşin nörolojik, göz, işitme ve bilişsel değerlendirmeleri retrospektif olarak değerlendirildi.

OLGU

Anne ve baba arasında akrabalık olan 5 çocuklu ailenin SLS tanısı ile izlenen 4 çocuğunun (1. olgu:13 yaş kız, 2. olgu:10 yaş kız, 3. Olgu:8 yaş erkek, 4. Yaş:4 yaş erkek) klinik değerlendirilmelerinde boy kısalığı, konjenital iktiyozis ve spastisite bulguları saptandı. İşitme testleri normaldi. Birinci ve 2. olguda strabismus saptandı. 3. olgu 4 yaşındayken jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi. Elektroensefalografi (EEG) incelemesinde jeneralize diken yavaş aktivitesi saptanarak epilepsi tanısı aldı ve Levetirasetam 20mg/kg/gün tedavisi ile nöbetleri ile kontrol altına alındı. Olguların WISC-R testi bilişsel gerilik ve dil yetersizliği nedeniyle tamamlanamadı. Porteus Labirent Testi'nde (olgu 1,2 ve 3) özellikle yürütücü işlevler ve problem çözme alanlarında olmak üzere bilişsel yetersizlik saptandı. 4. Olguya DENVER-2 gelişim testi yapıldı, motor ve bilişsel alanlarda gecikme saptandı.

SONUÇ

SLS olgularında, aynı aile içinde aynı mutasyonu taşıyan bireylerde dahi genotip–fenotip korelasyonunun sınırlı olabileceği ve klinik spektrumun belirgin farklılıklar gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olgu serisi, otozomal resesif geçişli hastalıklarda genetik danışmanlığın ve aile bilgilendirmesinin, yeni etkilenmiş bireylerin önlenmesi açısından kritik rolünü göstermektedir.



PS - 217 Hipotalamik Hamartom Zemininde Farklı Antiepileptik Maruziyetleri Sırasında Gelişen Tekrarlayan DRESS Sendromu: Tedaviyi Kısıtlayan Nadir Bir Olgu

Mürüvvet Şişman Narlı¹, Aslı Ercili¹, Hilal Akalın¹, Nazlı Deveci Demirbaş², Deniz Yüksel¹, Ayşe Kaçar Bayram¹

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

² Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı

Amaç

Hipotalamik hamartom çocukluk çağında nadir görülen, sıklıkla gelastik nöbetlerle seyreden ve zamanla dirençli epilepsiye ilerleyebilen bir gelişimsel anomalidir; bildirilen sıklığı yaklaşık 1/50.000–1/100.000 arasındadır. Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS), potansiyel olarak ciddi seyir gösterebilen, genel olarak 1/1.000–1/10.000 ilaç maruziyetinde görülen nadir bir advers ilaç reaksiyonudur. Literatürde hipotalamik hamartomlu epilepsi hastalarında DRESS sendromunun sıklığına ilişkin belirgin bir epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda DRESS sendromu gelişimine ilişkin bildirilmiş bir olgunun olmaması, sunulan olguyu literatür açısından özgün kılmaktadır.

Yöntem

Dokuz yaş erkek hasta, uykuda ortaya çıkan nöbetler nedeniyle değerlendirildi. Klinik öykü, nörogörüntüleme, elektroensefalografi ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

Hastanın dört buçuk yaşından itibaren istemsiz gülme atakları olduğu, yedi yaşında ise uykuda ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetlerin eklendiği öğrenildi. Manyetik rezonans görüntülemeye tuber sinereumdan kaynaklanan sesil tip hipotalamik hamartom saptandı. Levetirasetam ve valproik asit tedavileri sırasında advers reaksiyon izlenmedi.

İlk DRESS atağı, yedi yaşında okskarbazepin kullanımı sırasında gelişen yaygın döküntü ve karaciğer enzim yüksekliği ile ortaya çıktı ve antiepileptik kesilmesi ile sistemik steroid tedavisi sonrası düzeldi. Yaklaşık bir yıl sonra, topiramat kullanımı sırasında ateş, yaygın makülopapüler döküntü ve karaciğer enzim yüksekliği ile seyreden ikinci atak gelişti ve DRESS sendromu olarak değerlendirildi. Her iki atakta da sistemik steroid tedavisi uygulandı. İmmün yetmezlik paneli normaldi.

Sonuç

Hipotalamik hamartomun nadir görülmesi ve DRESS sendromunun düşük sıklığı göz önüne alındığında, bu zeminde farklı antiepileptik maruziyetleri sırasında tekrarlayan DRESS gelişimi nadirdir. Literatürde okskarbazepin ve topiramat ile ilişkili DRESS olguları bildirilmiş olmakla birlikte, hipotalamik hamartomlu epilepsi hastalarında tekrarlayan DRESS sendromu daha önce tanımlanmamıştır. Bu durum, antiepileptik tedavi seçeneklerini kısıtlamakta olup, dikkatli ilaç seçimi ve multidisipliner izlem gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik ilaçlar, DRESS sendromu, Hipotalamik hamartom



PS - 218 Cornelia de Lange Sendromunda Bifazik Nöbetli Akut Ensefalopati: Nadir Bir Olgu

Mürüvvet Şişman Narlı¹, Hilal Akalın¹, Şükriye Yılmaz², Bahadır Konuşkan¹, Erhan Aksoy¹

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bilim Dalı

Anahtar Kelime: Cornelia de Lange sendromu, Bifazik Nöbetli Akut Ensefalopati, Difüzyon Manyetik Rezonans

Giriş

Cornelia de Lange sendromu nadir görülen bir nörolojik bozukluk olup görülme sıklığı yaklaşık 1/10.000–1/30.000 doğum olarak bildirilmektedir. Bu sendromda epilepsi yaklaşık %20 oranında görülmektedir. Bifazik nöbetler ve geç dönemde difüzyon kısıtlanması ile seyreden akut ensefalopati (AESD), febril nöbet sonrası günler içinde gelişen küme nöbetler ve karakteristik manyetik rezonans bulguları ile tanımlanan nadir bir klinik tablodur. Cornelia de Lange sendromu zemininde AESD olgusuna rastlanamamıştır.

Materyal ve Metot

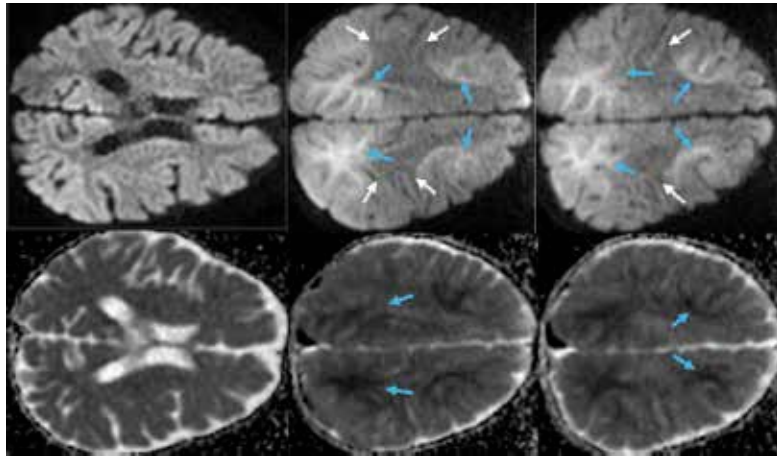
Cornelia de Lange sendromu tanısı ile izlenen ve daha önce nöbet öyküsü bulunmayan on yedi aylık kız hasta, ateş sonrası gelişen ilk febril nöbet nedeniyle dış merkezde değerlendirilmiştir. Kısa süreli klinik düzelme sonrası 3. günde küme nöbetler ve bilinç değişikliği gelişmesi üzerine merkezimize başvurmıştır. Hastanın klinik seyri, nörolojik muayene bulguları, elektroensefalografi kayıtları ve seri difüzyon manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Başvuruda bilinç değişikliği, hipotonisite ve mikrosefali saptandı. Tekrarlayan nöbetler nedeniyle yoğun bakım izlemi gereken hastada elektroensefalografide bilateral temporoparyeto-okspital epileptiform aktivite izlendi. Semptomların üçüncü gününde yapılan difüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral frontal ve oksipitoparyetal kortikal-subkortikal alanlarda difüzyon kısıtlanması saptandı (parlak ağaç görünüm paterni; Şekil 1A). Manyetik rezonans anjiyografi ve venografi normaldi. Tedaviden 1,5 ay sonra yapılan kontrol manyetik rezonans görüntülemesinde difüzyon kısıtlanmalarında belirgin gerileme izlendi (Şekil 1B). Hastaya levetirasetam, klonazepam, intravenöz immünglobulin ve pulse steroid tedavisi uygulandı; nöbet kontrolü sağlandı ve akut ensefalopati bulgularında gerileme gözlemlendi.

Sonuç

Febril nöbet sonrası 3. günde gelişen küme nöbetler ve bilateral kortikal-subkortikal difüzyon kısıtlanması AESD açısından ayırt edicidir. Cornelia de Lange sendromu zemininde gelişmesi nadir olup literatürde benzer bir olguya rastlanamamıştır. Erken dönemde klinik ve radyolojik uyumun sağlanması ve uygun immünomodülatör tedavinin başlanması nörolojik sekel riskinin azaltılmasında belirleyici olabilir.



Şekil 1: DWI (sol sütun) ve ADC (sağ sütun) görüntüleri.

A. Üst iki sıra. Bilateral subkortikal alanlarda difüzyon kısıtlılığı (parlak ağaç görünüm; mavi oklar), perirolandik alanlar korunmuş (beyaz oklar)

B. En alt sıra. Tedavi sonrası kontrol görüntüler



PS - 222 Erken Başlangıçlı Epileptik Ensefalopatili Erkek Bebekte Poirier-Bienvenu Nörogelişimsel Sendromuna Yol Açan Yeni Bir CSNK2B Varyantı

Neslihan ÇELİKOĞLU¹, Murat ERDOĞAN², Sevda ASADOVA¹, Dilek TÜRKMEN³, Hüseyin PER¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Kayseri, Türkiye

³ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, Türkiye

Amaç:

Poirier–Bienvenu nörogelişimsel sendromu (POBINDS), **CSNK2B** genindeki heterozigot (çoğunlukla de novo) varyantlara bağlı, erken başlangıçlı epilepsi ve değişken şiddette nörogelişimsel etkilenme ile seyreden nadir bir epileptik ensefalopatidir (1-6). Bu bildiride, ağır fenotip spektrumunda seyreden ve daha önce literatürde tanımlanmamış bir **CSNK2B** varyantı saptanan 22 aylık erkek olgu sunulmuştur.

Yöntem

Erken başlangıçlı epilepsi nedeniyle izlenen hastanın klinik, elektroensefalografi ve nörogörüntüleme bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Genetik analiz amacıyla tüm ekzom dizileme yapılmış, saptanan varyantlar klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Olgu, yenidoğan döneminin 3. gününde kol ve bacaklarda sıçrama tarzı hareketler nedeniyle yatırılmış; neonatal epilepsi gen paneli normal bulunmuş ve benign uyku miyoklonisi tanısı ile izleme alınmıştır. Dört buçuk aylıkken günde yaklaşık 10 kez, saniyeler süren jeneralize tonik-klonik nöbetler başlamış; fenobarbital, topiramat, levetirasetam ve valproik asit tedavilerine rağmen nöbet kontrolü sağlanamamıştır. Son üç ayda miyoklonik nöbetler eklenmiş ve sıklık artmıştır. Muayenede mikrosefali, yaygın hipotoni ve ağır gelişimsel gerilik saptandı. EEG’de sık aralıklarla yüksek amplitüdlü keskin-yavaş dalga kompleksleri izlendi. Beyin MRG’de BOS mesafelerinde artış, sağ temporal araknoid kist ve miyelinizasyon gecikmesi mevcuttu. Genetik incelemede **CSNK2B** (NM_001320.7) c.530del (p.K177Rfs)* heterozigot frameshift varyantı saptandı.

Sonuç:

Erken bebeklikte başlayan dirençli epilepsiye mikrosefali ve ağır gelişimsel gerilik eşlik ediyorsa, görüntülemeye yapısal lezyon saptanmasa bile **CSNK2B** dâhil genetik testlerin erken dönemde planlanması tanı ve genetik danışmanlığı hızlandırır.

Anahtar kelimeler: CSNK2B, POBINDS, epileptik ensefalopati.

Kaynaklar

1. Di Stazio M, Zanus C, Faletra F, Pesaresi A, Ziccardi I, Morgan A, et al. Haploinsufficiency as a Foreground Pathomechanism of Poirier-Bienvenu Syndrome and Novel Insights Underlying the Phenotypic Continuum of CSNK2B-Associated Disorders. *Genes* (Basel). 2023;14(2).
2. He Y, Deng Q, Chen C, Liu Z, Weng L. Case Report: A case of Poirier–Bienvenu neurodevelopmental syndrome manifesting primarily as eyelid myoclonia. *Frontiers in Pediatrics*. 2025;Volume 13 - 2025.
3. Li D, Zhou B, Tian X, Chen X, Wang Y, Hao S, et al. Genetic analysis and literature review of a Poirier–Bienvenu neurodevelopmental syndrome family line caused by a de novo frameshift variant in CSNK2B. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2024;12(1):e2327.
4. Yang Q, Zhang Q, Yi S, Qin Z, Shen F, Ou S, et al. De Novo CSNK2B Mutations in Five Cases of Poirier–Bienvenu Neurodevelopmental Syndrome. *Frontiers in Neurology*. 2022;Volume 13 - 2022.
5. Zhang W, Ye F, Chen S, Peng J, Pang N, Yin F. Splicing Interruption by Intron Variants in CSNK2B Causes Poirier–Bienvenu Neurodevelopmental Syndrome: A Focus on Genotype–Phenotype Correlations. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;Volume 16 - 2022.
6. Zhang X, Lu H, Ji Y, Sun W. Case report: Novel deletions in the 6p21.33 involving the CSNK2B gene in patients with Poirier-Bienvenu neurodevelopmental syndrome and literature review. *Frontiers in Medicine*. 2024;Volume 11 - 2024.



PS - 223 Yeni Bir ATRX Splice-Site Varyantı: Klinik ve Genetik Bulgularla Bir Olgu Sunumu

Neslihan ÇELİKOĞLU¹, Ayten GÜLEÇ², Büşra AYNEKİN³, Stephanie EFTHYMIΟΥ⁴, Hüseyin PER¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nörolojisi Birimi, Kayseri, Türkiye

³UCL Queen Square Nöroloji Enstitüsü, Nöromusküler Hastalıklar Birimi/Bölümü, University College London, Londra, Birleşik Krallık

²Kurum: Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴University College London (UCL), Queen Square Nöroloji Enstitüsü, Nöromusküler Hastalıklar Birimi/Bölümü, Londra, Birleşik Krallık

Amaç:

ATR-X sendromu, ATRX genindeki patojenik varyantlara bağlı, X'e bağlı resesif geçiş gösteren nadir bir nörogelişimsel bozukluktur (1, 2). Klinik spektrum geniş olup hareket bozukluğu bazı olgularda belirgin olabilir (1-5). Bu bildiride, daha önce raporlanmamış bir splice-site varyant ile ilişkili, distoninin ön planda olduğu ve klinik izleme patojenite sınıflandırması değişen bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem:

Bu olguda, çocuk nörolojisi polikliniğinde izlenen bir hastanın klinik verileri, nörogörüntüleme bulguları ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Genetik analiz amacıyla tüm ekzom dizileme yapılmış, saptanan varyantlar uluslararası kılavuzlara uygun olarak değerlendirilmiştir. Klinik progresyon izlenen olguda, elde edilen genetik veriler klinik bulgular eşliğinde yeniden analiz edilmiştir.

Bulgular:

İnfanıl dönemde tekrarlayan ateş atakları, hipotoni ve gelişimsel gecikme ile izlenen erkek hastada metabolik, enfeksiyöz ve otoinflamatuar nedenlere yönelik değerlendirmeler tanısal katkı sağlamadı. Beyin MRG'de posterior beyaz cevherde volüm azalması ve korpus kallozumda incelmeye dikkat çekti. Hastada persistan mikrositer anemi mevcuttu ve demir eksikliği düşünülerek uzun süre demir tedavisi kullanılmıştı. İlk tüm ekzom dizilemede ATRX geninde c.371-2A>C değişikliği "önemi bilinmeyen varyant (VUS)" olarak raporlandı. Yaklaşık iki yıl sonraki kontrolde distonik el postürü, dengesizlik ve sık düşme yakınmaları belirginleşti; konuşma kısıtlı kaldı ve psikometrik değerlendirmede gelişimsel gecikme vardı. Distoni ön planda olması nedeniyle dopaminerjik tedavi başlandı ve kısmi yanıt alındı. Klinik progresyon eşliğinde yapılan yeniden genetik değerlendirmede, ATRX geninde hemizigot c.371-2A>C varyantının kanonik splice acceptor bölgesini etkileyen ve patojenite ile uyumlu olduğu gösterilerek alfa-talasemi ile birlikte ATR-X sendromu tanısı konuldu.

Sonuç:

Gelişimsel gecikme ve dismorfik bulgulara mikrositer anemi/alfa-talasemi ve distoni eşlik ediyorsa ATR-X sendromu akla getirilmelidir. VUS olarak raporlanan varyantlarda klinik izleme birlikte periyodik yeniden analiz tanı açısından kritik değer taşır.

Anahtar Kelimeler: Alfa-talasemi, ATR-X sendromu, distoni.

Kaynaklar

1. León NY, Harley VR. ATR-X syndrome: genetics, clinical spectrum, and management. Hum Genet. 2021;140(12):1625-34.
2. Stevenson R. Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000.
3. Aiello S, Mancardi MM, Romano A, Santucci M, Scaduto MC, Vari MS, et al. Electroencephalographic findings in ATRX syndrome: A new case series and review of literature. Eur J Paediatr Neurol. 2022;40:69-72.
4. Schlicht F. In search for genetic causes of dystonia: Variants in ATRX and SEPT6 as candidates for severe childhood-onset dystonia [Doctoral dissertation]. Lübeck, Germany: Universität zu Lübeck; 2021.
5. Giacomini T, Vari MS, Janis S, Prato G, Pisciotto L, Rocchi A, et al. Epileptic Encephalopathy, Myoclonus-Dystonia, and Premature Pubarche in Siblings with a Novel C-Terminal Truncating Mutation in ATRX Gene. Neuropediatrics. 2019;50(5):327-31.



PS - 224 Pediatrik Nöroloji Polikliniğinde Nörogenetik Hastalıkların Dağılımı: Tek Merkez Deneyimi ve Ön Sonuçlar

Nagihan Şener¹, Serap Ketenci İşlek², Ülkühan Öztoprak¹, Gizem Ürel Demir², Ayşe Şenol Ersak³, Ceren Günbey¹, İbrahim Öncel¹, Kısmet Çıkkı³, Yılmaz Yıldız³, Serap Sivri³, Ali Dursun³, Pelin Özlem Şimşek Kiper², Gülen Eda Utine², Dilek Yalnızoğlu¹, Gökür Haliloğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

Amaç: Çocuk nörolojisi polikliniğindeki nörogenetik hastalıkların ayrı olarak ele alınması ve verilerin multidisipliner olarak gözden geçirilmesi, tanısal akış, hasta yönetimi ve bireysel tedavilerin planlanması aşamasında yol göstericidir.

Yöntem: 1 Ekim 2024-31 Aralık 2025 arasında polikliniğimizde nörogenetik hastalıklar grubunda izlenen hastalar 9 ana alt grupta, genetik varyasyon açısından ise 3 alt grupta incelendi. Tanısı kesinleşen ve tanı alamayan hastaların dağılımı, incelemelerin tanıya katkısı değerlendirildi.

Bulgular: İlk 15 ayda ortalama 764 (594-936) poliklinik hizmeti sunulan hastanın, aylık ortalama 88'inde (67-113) kesin tanı olduğu ve hasta kohortunun ortalama %11,54'ünü (8,44 -15,78) temsil ettiği görüldü. Alt grupları incelediğimizde, ortalama olarak, nöromusküler hastalıklar %29,37 (19,19-40,24); sendromlar ve diğer ilişkili durumlar %21,35 (14,63-35,56); epilepsi ve gelişimsel epileptik ensefalopatiler %18,65 (13,33-25,32); nörometabolik/nörodejeneratif hastalıklar ve lökodistrofiler %14,64 (5,06-19,72); nörokutanöz hastalıklar %5,13 (1,09-10); zihinsel yetersizlik %5 (0- 11,27); hareket bozuklukları %4 (1,41-8,7); interferonopatiler %1,08 (0-3,09); herediter spastik paraplejiler %0,8 (0-2,6) arasında değişmekte idi. Genetik profili değerlendirdiğimizde, ortalama %2,92 (0-7,04) kromozom sayı ve yapısında değişiklikler, %10,53 (2,6-14,14) kopya sayısı değişikliği ve %86,47 (78,79-94,96) tek nükleotid değişikliği olduğu görüldü. Tanısı kesinleşmeyen grupta; genotip-fenotip korelasyonu kurulamayan ve klinik önemi belirsiz varyantı olan aylık ortalama 15 (7-24) hasta olduğu, Pediatrik Genetik Bilim Dalına aylık ortalama 50 (34-82) hasta konsültasyonu istendiği görüldü.

Sonuç: Nörogenetik hastalıklar, poliklinik popülasyonumuzun aylık yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Tek nükleotid değişikliklerinin yüksek temsil edilme oranı literatüre benzer bir dağılım gösterirken, nöromusküler hastalıkların yüksek temsil edilme oranının (%29,4) referans merkezi olmamızla ilişki olduğu düşünülmüştür. Genetik epilepsi grubu (%20) monogenik nedenler dışında sendromik ve nörometabolik gruplarla da örtüşmekte ve dengeli dağılımı yansıtmaktadır.



PS - 226 NEDAHM Sendromunda Genişleyen Fenotip: SVBP c.82C>T (p.Gln28*) Homozigot Varyantı ve Epilepsi Birlikteliği

Neslihan Özcan¹, Sevcin Tuğ Bozdoğan², İlknur Erol³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ç. Nöroloji B. D

²Variant Gen Center, Adana

³Emekli Öğretim Üyesi, Özel Klinik, Adana

Amaç: SVBP (Small Vasohibin Binding Protein), vazohibin proteinlerinin stabilizasyonu ve sekresyonunda rol oynayan bir şaperon protein olup, son yıllarda nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili yeni bir gen olarak tanımlanmıştır. SVBP'nin özellikle nöronal gelişim ve sinaptik organizasyondaki rolü, bu genin merkezi sinir sistemi fonksiyonları açısından önemini ortaya koymaktadır. SVBP geni mikrotübül dinamiklerini bozarak nöronların oluşumu, göçü ve sinapsların inşası süreçlerini bozmaktadır. SVBP genindeki biallelik işlev kaybı mutasyonları, NEDAHM sendromu (ataksi, hipotoni ve mikrosefali ile karakterize nörogelişimsel bozukluk) olarak bilinen ağır bir tabloya neden olur. Ayrıca konuşmada gecikme, davranış sorunları veya hafif dismorfik bulgular izlenebilir. Daha hafif (missense) biallelik mutasyonlar ise kompleks kalıtsal spastik paraparezi (HSP), zihinsel engellilik ve periferik nöropati gibi durumlara yol açar. Bu yazıda bildiğimiz NEDAHM sendromu olan Türkiye'den ilk olgu sunulmuştur.

Bulgular: 15 aylık erkek hasta 8 ve 9 aylıkken 2 kez afebril nöbet nedeniyle başvurdu. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik incelemesinde mikrosefali ve santral hipotoni saptandı. EEG ve beyin MRG normaldi. Nöbetine yönelik levetiresetam başlanan hastanın WES testinde SVBP c.82C> T (p. Gln28*) homozigot patojenik varyant saptandı. Anne ve babanın taşıyıcı olduğu görüldü.

Tartışma: Iqbal ve ark. SVBP mutasyonlarının insanlardaki nörogelişimsel etkilerini ilk tanımlayan kişilerdir. Coğrafi olarak farklı bölgelerden gelen Suriye ve Pakistan kökenli iki akraba evliliği bulunan ailede, SVBP geninde aynı homozigot erken durdurucu (stop kodon) varyant (c.82C>T; p.Gln28*) saptanmıştır. Etkilenen bireylerde entelektüel yetersizlik, mikrosefali ve kas hipotonisi gibi örtüşen fenotipik özellikler gözlenmiştir. Ayrıca bazı hastalarda ataksi de izlenmiştir. Etkilenen bireylerde yaklaşık 1.78 Mb'lık ortak haplotipin bulunması, bu varyantın ortak bir atadan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Söz konusu varyantın kontrol popülasyonlarında saptanmamış olması, patojenik olabileceğini desteklemektedir. Fonksiyonel çalışmalar, SVBP'nin vazohibin proteinlerinin stabilitesi ve sekresyonu için gerekli olduğunu, ayrıca hipokampal nöronlarda eksitator sinaps oluşumunda kritik rol oynadığını ortaya koymuştur. SVBP ekspresyonunun azalması, eksitator sinaps sayısında belirgin azalma ile sonuçlanmakta olup, bu durum nörogelişimsel bozuklukların patogenezinde önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Bu bulgular doğrultusunda, SVBP geninin otozomal resesif entelektüel yetersizlik için yeni bir aday gen olduğu öne sürülmektedir. Agnamenta ve ark., ise aynı varyantın mikrosefali, zihinsel engellilik ve HSP ile ilişkilendirmiştir. Bu yayınlar, c.82C> T mutasyonunun SVBP proteininin tamamen kaybına yol açan en yaygın ve iyi karakterize edilmiş "loss-of-function" varyantı olduğunu kanıtlamışlardır. Launay ve ark., yeni bir biallel c.146T> C varyantının daha hafif klinik bulgularla şekillendiği (HSP, aksonal nöropati, sözel apraksi, epilepsi ve zihinsel engellilik) daha yavaş ilerleyici olduğunu, SVBP ilişkili fenotipi genişletmişlerdir. Olgumuzda ise SVBP c.82C> T homozigot varyantını daha önce tanımlananlarından farklı olarak epilepsi de izlenmiştir. SVBP c.82C> T homozigot varyantı fenotipine epilepsinin de eşlik edebildiği gösterilerek fenotip genişletilmiştir.

Sonuç: SVBP c.82C> T homozigot varyantı fenotipine epilepsinin de eşlik edebildiği gösterilerek fenotip genişletilmiştir.

Anahtar Kelimeler: NEDAHM, Nörogelişimsel Gecikme, SVBP



PS - 227 Heterokromatin Yeniden Modellenmesi Genlerinden SATB1 Geni ve Otizm Spektrum Bozukluğu

Neslihan Özcan¹, Sevcan Tuğ Bozdoğan², İlknur Erol³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ç. Nöroloji B.D

²Variant Gen Center, Adana

³Emekli Öğr. Üyesi, Özel Klinik, Adana

Giriş: SATB1 gen mutasyonu (Special AT-rich Sequence Binding Protein 1), son yıllarda tanımlanan ve nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili önemli bir genetik durumdur. İlk olarak 2018 yılından sonra tanımlanmıştır. SATB1, kromatin organizasyonu ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan bir transkripsiyon düzenleyicisidir ve DNA'nın üç boyutlu yapısının organizasyonunda görev alır. Özellikle T hücre gelişimi, sinaptik organizasyon ve kortikal nöron gelişiminde önemli rol oynar. Son yıllarda de novo mutasyonların nörogelişimsel bozukluklarla ilişkisi giderek daha fazla ortaya konulmuş olsa da patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. SATB1 mutasyonları klinikte gelişimsel gecikme, hipotoni, epilepsi ve konuşma gecikmesi gibi nörolojik bulgularla ortaya çıkabileceği gibi otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim problemleri ve dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu şeklinde de karşımıza çıkabilir. Ayrıca bazı hastalarda uzun yüz, yüksek alın, ince üst dudak ve geniş ağız gibi hafif dismorfik bulgular izlenebilir. Mutasyonlar çoğunlukla de novo olup nadiren otozomal dominant kalıtım gösterebilir. Missense, nonsense ve delesyon gibi mutasyon tiplerine bağlı olarak fenotipik farklılıklar izlenmektedir. Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili genlerin çoğunun kromatin modifikasyonunda rol alması dikkat çekmekte olup bu mekanizmanın nörogelişim üzerindeki etkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada, SATB1 geninde de novo mutasyon saptanan Türkiye'den nadir bir olgunun sunulması ve SATB1 ile otizm spektrum bozukluğu arasındaki ilişkinin tartışılması amaçlanmıştır.

Bulgular: 10 yaş erkek hasta konuşma ve iletişim bozukluğu nedeniyle başvurdu. Özgeçmiş ve soy geçmişi 18 aylık olana kadar gelişiminin normal ve ebeveynler arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Öyküsünden 18 aylıktan dördüncü kattan düştüğü, dalağının alındığı, taburculuk sonrası davranış problemlerinin başladığı, dış merkezde OSB tanısı ile 19 aylıktan itibaren özel eğitim başladığı öğrenildi. Fizik incelemesinde OSB bulguları dışında normaldi. Beyin MRG'de sol serebellar sekel lezyon ve pineal bezde kist saptandı. Erken dönemde başlayan özel eğitime rağmen ilerleme sağlanamayan hastanın WES testinde SATB1 geni; c.439G>T (p. Asp147Tyr) heterozigot denovo patojenik variant saptandı.

Tartışma: OSB, tek bir nedene bağlı olmayan, çok faktörlü (multifaktöriyel) bir nörogelişimsel durumdur. En doğru yaklaşım: **genetik + çevresel + biyolojik etkileşim** olarak değerlendirmektir. Genetik nedenler SHANK3, MECP2, FMR1, SATB1/SATB2 ve SCN1A, SCN2A gibi tek gen mutasyonlarından, 15q11-13 duplikasyonu, 16p11.2 delesyon/duplikasyon, 22q11.2 delesyonu gibi kopya sayı varyasyonları ya da Tuberoksklerozis, Fajil X, RETT ve Angelman gibi sendromlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca prenatal, natal ve postnatal, çevresel faktörlerde etiyolojide suçlanmaktadır. SATB1 gen mutasyonları, kromatin organizasyonu ve gen ekspresyonunun epigenetik düzeyde düzenlenmesinde kritik rol oynayan mekanizmaları etkileyerek nörogelişimsel bozukluklara yol açan yeni tanımlanmış genetik etiyolojiler arasında yer almaktadır. Bu gen, özellikle kortikal nöron gelişimi, sinaptik organizasyon ve immün regülasyon süreçlerinde önemli fonksiyonlara sahiptir. Bu olguda saptanan **de novo SATB1 varyantı**, hastanın klinik bulguları ile uyumlu olup, gelişimsel gecikme ve otizm spektrum bozukluğu fenotipini açıklayabilecek güçlü bir genetik temel sunmaktadır. Literatürde SATB1 mutasyonlarının konuşma gecikmesi, hipotoni ve davranışsal bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, bizim olgumuz bu fenotipik spektrum ile uyumludur. Hastamızda mevcut olan erken çocukluk dönemine ait travma öyküsü ayırıcı tanı açısından dikkat çekici olmakla birlikte, klinik bulguların progresyon göstermesi ve erken dönemde başlayan eğitime rağmen sınırlı yanıt alınması, altta yatan genetik bir etiyolojiyi daha olası kılmaktadır. Bu durum, çevresel faktörlerin tetikleyici olabileceği ancak primer belirleyicinin genetik mekanizmalar olduğu görüşünü desteklemektedir. Otizm spektrum bozukluğunun patogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra epigenetik düzenleyiciler ve immün mekanizmalar önemli rol oynamaktadır. Özellikle kromatin düzenleyici genlerdeki bozukluklar, nöronal ağ oluşumu ve sinaptik plastisite üzerinde belirgin etkiler oluşturmaktadır. SATB1'in bu süreçlerdeki merkezi rolü göz önüne alındığında, gen mutasyonlarının nörogelişimsel fenotip üzerindeki etkisi daha anlaşılır hale gelmektedir.

Sonuç: Bu olgu, SATB1 geni ve OSB ilişkisini desteklemekte ve uygun tedaviye rağmen ilerleme kaydedemeyen OSB olgularında ileri genetik incelemelerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: De novo mutasyon ve Otizm spektrum bozukluğu, SATB1



PS - 228 TNF- α İnhibitörü Alan Pediatrik İntermediyer Üveit Olgularında Multipl Skleroz Gelişimi: Üç Olgunun Sunumu

Neslihan Özcan, Gülen Gül Mert, Serdar Pekuz, Püren Işık Eker, M. Özlem Hergüner

Giriş: Üveit, göz duvarının orta tabakası olan üveanın enflamasyonu olup tedavi edilmediği takdirde ciddi görme kaybı ve körlükle sonuçlanabilmektedir. Anatomik yerleşimine göre anterior, intermediyer, posterior ve diffüz olarak sınıflandırılır. Üveit; otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, travma ve ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. İntermediyer üveitin demiyelinizan hastalıklarla ilişkisi önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1). Tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, TNF- α inhibitörleri gibi immünsupresif ajanlar ve gerektiğinde cerrahi girişimler yer almaktadır. Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır ve olguların %10'unda çocukluk çağında başlar. Yaklaşık %1 MS hastasına üveit eşlik etmektedir. (1-5). Multipl sklerozun (MS) erken evrelerinde, patogeneze sorumlu temel mekanizmanın; başta oto-reaktif T ve B lenfositleri olmak üzere makrofajların aracılık ettiği inflamatuvar ve immün yanıt süreçleri olduğu kabul edilmektedir (6). Oligodendrosit kaybı ile seyreden multifokal demiyelinizasyon alanları ve bunu takiben gelişen astroglial skarlaşma ile ileri evrelerde ortaya çıkan aksonal hasar, multipl sklerozun tipik patolojik özellikleri arasında yer almaktadır. En sonunda da kronik dejenrasyon ve sürekli mikrogliaların aktivasyonu ortaya çıkar (7,8). Multipl sklerozun deneysel modelleri, patojenik T yardımcı hücre 17 (Th17) hücrelerinin interlökin-17A (IL-17A) ve interlökin-22 (IL-22) salgıladığını; bu sitokinlerin kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü bozarak inflamatuvar lökositlerin santral sinir sistemine geçişini kolaylaştırdığını ve sonuçta demiyelinizasyon ile aksonal hasara yol açtığını ortaya koymaktadır (9,10).

Materyal Metod: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde üveit tanısı ile izlenen ve TNF- α inhibitör tedavisi alan üç pediatrik hasta retrospektif olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. TNF- α İnhibitörü Alan Pediatrik İntermediyer Üveit Olgularında MS Gelişimi ve Dermografik Özellikleri

	Cinsiyet (K/E)	Yaş (ay)	Üveit Tanı Yaşı (ay)	MS Tanı Yaşı (ay)	Üveit-MS Süresi (ay)	Takip Süresi (yıl)	Üveit tipi	Üveit Etiyolojisi	Ailede MS Öyküsü	OKB + IgG indeksi	Anti-NMO, Anti-MOG	ANA, Anti-DNA	Adalimumab tedavi süresi (yıl)	Aldığı Tedaviler
Olgu 1	K	186	100	172	72 ay	7 yıl	İntermediyer (Pars Planit)	İdiopatik	(+)	OKB (+) 0.91	Anti-NMO (-) Anti-MOG (-)	ANA (+) Anti-DNA (-)	6	MTX, Adalimumab
Olgu 2	E	192	99	175	76 ay	5 yıl	İntermediyer (Pars Planit)	İdiopatik	(+)	OKB (+), 0.70	Anti-NMO (-) Anti-MOG (-)	ANA (+) Anti-DNA (-)	5	Prednol, Adalimumab, Ritüksimab, Azatiopirin
Olgu 3	E	210	122	181	59 ay	7 yıl	İntermediyer (Pars Planit)	İdiopatik	(-)	OKB 0.74 (+),	Anti-NMO (-) Anti-MOG (-)	ANA (-) Anti-DNA (-)	4	Prednol, Adalimumab, Azatiopirin

Bulgular: Çalışmaya TNF- α inhibitörü tedavisi alan ve intermediyer üveit (pars planit) tanısı bulunan üç pediatrik hasta dahil edildi. Olguların ikisi erkek, biri kız olup, başvuru yaşı 186–210 ay (medyan: 192 ay) arasında değişmekteydi. Üveit tanı yaşı 99–122 ay, multipl skleroz (MS) tanı yaşı ise 172–181 ay arasında saptandı. Üveit ile MS tanısı arasındaki süre 59–76 ay (medyan: 72 ay) olarak hesaplandı. Tüm olgular en az 5 yıl süreyle takip edilmiş olup, takip süreleri 5–7 yıl arasında değişmekteydi. Tüm hastalarda üveit etiolojisi idiyopatik olarak değerlendirildi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde tüm olgularda oligoklonal bant (OKB) pozitifliği saptandı ve IgG indeksleri 0.70–0.91 arasında bulundu. Anti-NMO ve Anti-MOG antikorları tüm hastalarda negatifti. Otoimmün belirteçler değerlendirildiğinde, iki hastada ANA pozitifliği mevcutken, Anti-DNA tüm olgularda negatif bulundu. Aile öyküsü açısından iki olguda multipl skleroz öyküsü saptanırken, bir olguda aile öyküsü negatifti. Tüm hastalarda TNF- α inhibitörü olarak adalimumab kullanılmış olup, tedavi süresi 4–6 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların aldığı ek tedaviler incelendiğinde; bir olguda metotreksat, bir olguda ritüksimab ve azatiopirin, bir olguda ise azatiopirin tedavisinin adalimumab ile birlikte kullanıldığı görüldü. Tüm olgularda intermediyer üveit sonrası uzun bir latent dönem sonunda MS gelişimi izlenmiştir. İntermediyer üveit ile multipl skleroz (MS) arasındaki ilişki erişkin popülasyonda iyi tanımlanmış olmakla birlikte, pediatrik hasta grubunda bu birlikteliğe ilişkin veriler sınırlıdır. Erişkin üveit olgularının yaklaşık %9'unda MS geliştiği bildirilirken, pediatrik hastalarda bu ilişkinin sıklığı net olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte, MS hastalarının yaklaşık %1'inde üveit eşlik etmekte olup, bu olguların önemli bir kısmını intermediyer üveit oluşturmaktadır.

Tartışma: Bu çalışmada sunulan üç olgunun tamamında intermediyer üveit (pars planit) tanısı mevcut olup, tüm hastalarda TNF- α inhibitörü olarak adalimumab kullanımı dikkat çekmektedir. Tablo 1'de görüldüğü üzere, olguların tamamında üveit tanısı ile MS tanısı arasında uzun bir latent dönem (59–76 ay) bulunmaktadır. Bu durum, demiyelinizan sürecin ya tedaviye bağlı olarak tetiklenebileceğini ya da altta yatan subklinik bir sürecin zaman içerisinde klinik olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Çalışmamızda tüm olgularda BOS incelemesinde oligoklonal bant (OKB) pozitifliği saptanmış olup, IgG indeksinin de yüksek olduğu görülmektedir. Buna karşın anti-NMO ve anti-MOG antikorlarının tüm hastalarda negatif olması, olguların nöromiyelitis optika spektrum hastalıklarından ayrımını desteklemektedir. Bu bulgular, literatürde MS lehine güçlü biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir (11,12). Ayrıca iki olguda ailede MS öyküsünün bulunması, genetik yatkınlığın olası rolünü düşündürmektedir. Bu durum, TNF- α inhibitörlerinin tek başına nedensel bir faktör olmaktan ziyade, genetik olarak yatkın bireylerde tetikleyici bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir. TNF- α inhibitörleri ile demiyelinizan hastalıklar arasındaki ilişki uzun süredir tartışılmaktadır. Farmakovijilans verileri ve olgu serileri, bu ajanların özellikle multipl skleroz, optik nörit ve transvers miyelit ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu ilişki içinde en güçlü sinyalin adalimumab ile olduğu bildirilmiştir. Sunulan üç olguda da adalimumab kullanımı bulunması bu verilerle uyumludur. Patofizyolojik açıdan değerlendirildiğinde, TNF- α 'nın hem proinflamatuvar hem de nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. TNFR1 aracılığıyla iletilen sinyaller demiyelinizasyon ve nörotoksite ile ilişkilendirilirken, TNFR2 aracılı sinyaller remiyelinizasyon ve nöronal korunmada rol oynamaktadır. Günümüzde kullanılan TNF- α inhibitörlerinin bu iki yolu seçici olmaksızın baskılaması, nöroprotektif mekanizmaların da inhibisyonuna yol



açarak demiyelinizan süreçleri tetikleyebilmektedir (13–15). Tablo 1’deki klinik veriler incelendiğinde, tüm olgularda ANA pozitifliği (2/3 olguda) gibi eşlik eden otoimmün belirteçlerin varlığı dikkat çekmektedir. Bu durum, hastaların genel olarak immünolojik açıdan aktif bir zemine sahip olduğunu ve TNF- α inhibisyonunun bu zeminde demiyelinizan süreçleri kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Literatürde pediatrik demiyelinizan hastalıklarda MOG antikörlerinin önemli bir belirteç olduğu ve genellikle MS dışı bir seyri işaret ettiği bildirilmektedir (16–18). Çalışmamızda tüm olgularda MOG antikörünün negatif olması ve MS gelişimi gözlenmesi bu açıdan literatür ile uyumludur. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle sonuçların genellenebilirliği düşüktür. Ayrıca retrospektif tasarım ve kontrol grubunun bulunmaması, TNF- α inhibitörleri ile MS arasındaki nedensel ilişkinin net olarak ortaya konulmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte, elde edilen bulgular literatürde bildirilen verilerle uyumlu olup klinik açıdan önemli ipuçları sunmaktadır.

Sonuç: Pediatrik intermediyer üveit olgularında multipl skleroz gelişimi nadir olmakla birlikte, özellikle TNF- α inhibitörü tedavisi alan hastalarda nörolojik açıdan dikkatli izlem gereklidir. Sunulan olgular, adalimumab tedavisi ile demiyelinizan hastalıklar arasındaki olası ilişkiye dikkat çekmekte ve genetik yatkınlık ile immünolojik zemin varlığında bu riskin artabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar:

1. Thorne JE, Suhler E, Skup M, et al. Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis. **JAMA Ophthalmol.** 2016;134(11):1237–1245. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.3229.
2. Classification criteria for intermediate uveitis, non–pars planitis type. **Am J Ophthalmol.** 2021;228:159–164. doi:10.1016/j.ajo.2021.03.054.
3. Classification criteria for pars planitis. **Am J Ophthalmol.** 2021;228:268–274. doi:10.1016/j.ajo.2021.03.045.
4. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data: results of the First International Workshop. **Am J Ophthalmol.** 2005;140(3):509–516.
5. Teo AYT, Betzler BK, Hua KLQ, Chen EJ, Gupta V, Agrawal R. Intermediate uveitis: a review. **Ocul Immunol Inflamm.** 2023;31(5):1041–1060. doi:10.1080/09273948.2022.2070503.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. **Lancet.** 2008;372(9648):1502–1517.
7. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell mediated autoimmune disease. **Arch Neurol.** 2004;61(10):1613–1615.
8. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? **Arch Neurol.** 2004;61(10):1615–1616.
9. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. **Nat Med.** 2007;13(10):1173–1175.
10. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. **Am J Pathol.** 2008;172(1):146–155.
11. Cheng HK, Lai A, Kwok M, Yan BP, Poon EN. Cardiovascular safety of COVID-19 treatments: a disproportionality analysis of adverse event reports from the WHO VigiBase. **Infect Dis Ther.** 2025;14:2445–2463.
12. Yang JM, Jung SY, Kim MS, et al. Cardiovascular and cerebrovascular adverse events associated with intravitreal anti-VEGF monoclonal antibodies: a World Health Organization pharmacovigilance study. **Ophthalmology.** 2025;132:62–78.
13. Papazian I, Tsoukala E, Boutou A, et al. Fundamentally different roles of neuronal TNF receptors in CNS pathology: TNFR1 and IKK β promote microglial responses and tissue injury in demyelination, while TNFR2 protects against excitotoxicity in mice. **J Neuroinflammation.** 2021;18:222.
14. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS demyelination with TNF- α blockers. **Curr Neurol Neurosci Rep.** 2017;17:36.
15. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group; The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. **Neurology.** 1999;53:457–465.
16. Kalén E, Piehl F, Andersson M. Demyelinating events following anti-tumor necrosis factor alpha therapy: rare but challenging to treat. **Eur J Neurol.** 2022;29:2047–2055.
17. Xie W, Sun Y, Zhang W, Zhu N, Xiao S. Risk of inflammatory central nervous system diseases after tumor necrosis factor inhibitor treatment for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Neurol.** 2024;81:1284–1294.
18. Crisafulli S, Bate A, Brown JS, et al.; Real-World Evidence and Big Data Special Interest Group of the International Society of Pharmacovigilance. Interplay of spontaneous reporting and longitudinal healthcare databases for signal management: position statement. **Drug Saf.** 2025;48:959–976.



PS - 229 Pediatrik Uzun Segment Transvers Miyelitte Klinik Özellikler ve Prognoz: Retrospektif Analiz

Neslihan Özcan¹, Gülen Gül Mert¹, Serdar Pekuz¹, Ömer Kaya², M. Özlem Hergüner¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ç. Nöroloji B.D

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji B. D

Amaç: Giriş: Akut transvers miyelit (ATM) omuriliğin motor, duyuşal ve otonom bozulma bulgularının eşlik ettiği akut-subakut gelişen inflamasyondur. Sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben izlenir (1,2). ATM'nin yıllık insidansının çocuklarda milyonda 1,7–2 olgu arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Sıklıkla idiopatik olarak izlenir. Klinik çok değişken olup sıklıkla öncesinde sırt ağrı, bel ağrısı gibi semptomlar izlenebilir. Kas güçsüzlüğü genellikle ilk birkaç gün içinde hızla ilerler ve çoğu olguda 3–4 gün içerisinde en şiddetli düzeyine ulaşır. Bazı olgularda sfinkter disfonksiyon bulguları ile başvurabilir. Uzun Segment transvers miyelit (LETM), omuriliğin üç veya daha fazla komşu segmentini ve kesitsel alanının üçte ikisinden fazlasını tutan akut miyelit tablosudur. Yetişkinlerde daha sık görülmekle beraber %20 hastada çocukluk çağında izlenmektedir. En sık servikal ve torakal segmentler etkilenir (3). Çoğu olguda etiyoloji saptanamaz; ancak inflamatuvar, metabolik, vasküler ve dejeneratif nedenler, omurilik enfarktı, dural arteriyovenöz fistül ve sistemik malignitelerle ilişkili olabilir. İlk basamak tedavide intravenöz metilprednizolon uygulanmakta; yetersiz klinik yanıt veya progresyon durumunda plazmaferez ya da intravenöz immünoglobulin gibi kombine tedaviler tercih edilmektedir. İyi tedavi edilmediğinde çocuklarda sekel oranı %20-50 arasında değişmektedir.

Yöntem: Kliniğimizde takip edilen son 10 yılda uzun segment transvers miyelit tanısıyla izlenen hastaların demografik özellikleri, semptomların başlangıç süresi, başvuru bulguları, tedaviye başlama zamanı, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereksinimi, uygulanan tedavi yöntemleri, tutulan omurilik segmentleri, izlem süresi ile taburculuk ve birinci yıl modifiye Rankin skorları retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı, belirlenmiş kriterlere ve diğer nedenlerin dışlanması dayanarak, ayrıntılı nörofizyolojik testler, beyin omurilik sıvısı (BOS) muayenesi, beyin ve omurilik MR'ı ile konuldu. BOS rutin sitoloji, biyokimya ve viral tarama (enterovirüsler, kabakulak, suçiçeği zoster virüsü, sitomegalovirüs ve herpes) için gönderildi. 2006 yılından sonra nöromiyelit optika tanısıyla uyumlu olan hastada aquaporin antikorları için BOS analizi yapıldı. Tüm hastalarda ESR, periferik kan yayması ve antinükleer antikor gibi başlangıç kan testleri yapıldı. Tüm hastalarda metilprednizolon (5 gün boyunca günde 30 mg/kg, ardından 4 hafta boyunca oral prednizolon ve daha sonraki 2 hafta boyunca doz azaltılarak) kullanıldı. 12 çocuğa ek olarak intravenöz immünoglobulin uygulandı. 6 hastada steroid yeterli klinik yanıt alınamaması nedeniyle plazmaferez tedavisi ek olarak uygulandı. Tüm çocuklar Pediatrik Nöroloji Polikliniğinde takip edildi.

Bulgular: 2010-2025 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde idiopatik transvers miyelit kliniği ile başvurmuş 44 hastadan uzun segment transvers miyelit tanısı alan 18'i (%40,9) dahil edildi. Hastaların 11 (%61,2) erkek, 7'si (%38,8) kadındı. En küçük hasta 6 aylık idi. Ortalama yaş 6.8 yıldır. Başvuru sırasında 7 hastada kas güçsüzlüğü monoparezi, 11 hastada paraparezi/parapleji şeklinde idi. Ayrıca kas güçsüzlüğü ile birlikte 4 hastada idrar retansiyonu ve 1 hastada görme bulanıklığı mevcuttu. 2 hasta sadece idrar retansiyonu nedeniyle başvurmuştu. Tüm hastalarda enfeksiyon parametreleri, Anti-Nükleer antikor, Anti-DNA antikorları, anti-NMO ve ANA antikorları negatif idi. 2 hastada Anti-MOG pozitif saptandı. Bu hastaların birinde optik nörit ve transvers miyelit bulguları birlikte mevcut iken diğerinde sadece izole transvers miyelit bulguları mevcuttu. MR görüntüleme ile omuriliğin tam seviyesini ve etkilenme derecesini belirlemek mümkün oldu. 18 hastanın %22,22'sinde servikal, %16,66'sı torakal ve %61,11'inde servikotorakal tutulum izlendi. 11 hastada kontrast tutulumu mevcuttu. 18 hastanın 11'inde (%61,11) başvurudan birkaç hafta öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunmaktaydı. Başvuru sırasında semptomların başlangıç medyan süresi 5 gün (minimum–maksimum: 2–90) idi. En erken tedavi uygulama süresi 2 gün idi. 11 hastanın yoğun bakım ünitesinde yatışı mevcuttu. Yoğun bakımda yatış medyan süresi 25,7 gün (min- max 6-90) idi. Beş hastada solunum desteği ihtiyacı gelişti. En az solunum desteği alan hasta 2 ay mekanik ventilatör desteği almıştı. Bu 5 hastada servikal ve servikotorakal tutulum izlendi. 2 hasta uzun dönem takiplerinde ex oldu. Solunum desteği alan 5 hastanın %40'ında kontrast tutulumu izlenmezken %60'ında kontrast tutulumu mevcuttu. Sürekli solunum desteği alan hastada kontrastlanma minimal seviye idi. 5 hastaya lomber ponksiyon yapılmadı. 13 hastada BOS proteinleri normal sınırlarda olup hücre izlenmedi. Oligoklonal bantlar ve viral çalışmalar hepsinde negatif saptandı. 11 hasta yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. Bu hastalardan %27,7'sine solunum desteğinde bulunuldu. Mekanik ventilatör desteği ortalama 34 gün (5-60) idi. Taburculukta altı hastanın Modifiye Rankin Skoru 3'ün üzerindeyken, birinci yıl değerlendirmesinde 4 hastada tama yakın klinik düzelme izlenirken, 2 hasta kaybedildi. Modifiye Rankin skorları 3 ve üzerinde olan 6 hastanın 1'inde sadece servikal tutulum varken 5 hastada servikotorakal segment tutulumu izlendi.



Tablo 1 Uzun Segment Transvers Miyelit Olgularının Dermografik Özellikleri

	Cinsiyet	Yaş (ay)	Gepirilmiş enfeksiyon öyküsü	Bağuru bulgusu	Monoparezi/paraparezi	Opik Nörit	Simptomların başlangıç süresi (gün)	DTR +/-	Tedaviye başlama süresi (gün)	Yoğun bakım yatış süresi (gün)	Mekanik ventilasyon süresi (ay)	Tutulan segment lokalizasyonu	Kontrast tutulumu	Bos Protein	Bos Plestioz	Anti-NMO	Anti-MOG	Tedavi	İzlem süresi (ay)	Taburculukta Modifiye Rankin skorları	Birinci yıl Modifiye Rankin Skorları
1	E	6	-	Sol ekstremitede güçsüzlük	Sol monoparezi		2 gün	+	1.gün	0	0	C4-C7	Bant şeklinde Kontrastlanma var	42	5 WBC	Negatif		Steroid	48	1	0
2	K	74	-	Sol ekstremitede güçsüzlük	Sol monoparezi		15 gün	+	3.gün	0	0	T5-T10	Kontrast tutulumu yok	35	10 WBC, 10 RBC	Negatif		Steroid	96	1	0
3	K	202	+	Alt ekstremitede güç kaybı, idrar retansiyonu	Sağ monoparezi		3	+	5.gün	15	0	C5-konusa katar	Kontrast tutulumu yok			Negatif		Steroid	12	1	1
4	K	80	+	Sırt ve bel ağrısı, yürümede zorluk	Paraparezi	+	3	+	5.gün	14	0	C4-T11	Yoğun kontrastlanma var	32	20 WBC	Negatif	Negatif	IVS, Steroid	96	1	0
5	K	157	+	İdrar retansiyonu, Akalsik yürüyüş	Paraparezi		5	+	6.gün	0	0	C1-C7	Hafif kontrast tutulumu var	29	30 WBC, 10 RBC	Negatif	1/160	Steroid	24	0	0
6	K	174	-	Sağda bulanık görme	Sol Monoparezi	+	15	+	15.gün	0	0	T1-T12	Yoğun kontrastlanma var	45	25 WBC, 10 RBC	Negatif	1/100	Steroid, Plazma-ferez, IVG	72	0	0
7	E	23	+	Yürümede dengersizlik	Paraparezi		2	-	2.gün	0	0	C5-C7	Kontrast tutulumu yok	38	10 WBC, 10 RBC	Negatif	Negatif	IVG, Steroid	12	0	0
8	E	15	+	Yürüyememe, solunum sıkıntısı	Kuadriparezi		2	-	3.gün	>90 gün	Sürekli	C1-konusa katar	Hafif kontrastlanma var			Negatif	Negatif	Steroid, Plazma-ferez, IVG	84	5	5
9	E	18	+	Yürüyememe,	Kuadriparezi		90 gün	-	93.gün	30	12 ay	C3-T12	Yoğun kontrastlanma var			Negatif	Negatif	Steroid, Plazma-ferez, IVG	12	5	6
10	E	33	+	Ağrı tetlene, yürüyememe	Paraparezi		5	-	7.gün	40	2 ay	C2-C7	Kontrast tutulumu yok			Negatif	Negatif	Steroid, Plazma-ferez, IVG	78	4	0
11	E	75	+	Yürüyememe	Kuadriparezi		5	+	6.gün	25	37 ay	C6-T2, T6	Hafif kontrastlanma var	31	10 WBC, 10 RBC	Negatif	Negatif	Steroid, Plazma-ferez, IVG	84	5	2
12	E	119	-	Yürüyememe	Paraparezi		20	+	2.gün	27	0	C2-T7	Hafif kontrastlanma var	39		Negatif		IVG, Steroid	24	4	1
13	K	46	+	Yürüyememe	Paraparezi		12	+	4.gün	6	0	C3-T2	Heterojen kontrastlanma			Negatif		Steroid	60	1	0
14	K	104	+	Yürüyememe, idrar retansiyonu	Paraparezi	+	10	+	12.gün	8	0	C3-4, C7-T2	Heterojen kontrastlanma	43	20 WBC, 10 RBC	Negatif		IVG, Steroid	12 ay	0	0
15	E	76	-	Akalsik yürüyüş	Paraparezi		10	+	12.gün	0	0	T3-6	Kontrast tutulumu yok	28	30 WBC, 10 RBC	Negatif		IVS, Steroid	12 ay	1	0
16	E	24	+	Yürüyememe	Monoparezi		5	+	6.gün	0	0	C1-T3	Kontrast tutulumu yok	42	10 WBC, 10 RBC	Negatif		IVG, Steroid	12 ay	1	0
17	E	67	+	İdrar yaparken zorlanma, ateş	Parapleji		2	-	3.gün	13	0	C3-T5	Hafif kontrastlanma var	38	10 WBC	Negatif		Steroid, Plazma-ferez, IVG	12 ay	3	1
18	E	177	+	Bel ağrısı, Yürüyememe, ateş, Hls kaybı	Parapleji		10	+	11.gün	15	5	C2-C4, C6-T1	Kontrastlanma yok	36	10 WBC, 10 RBC	Negatif	Negatif	Steroid, Plazma-ferez, IVG	36	1	0



Tartışma: Literatürde LETM her yaşta görülebilse de, 10-19 ve 30-39 yaşları arasında zirve yapan ve cinsiyete bağlı farklılık göstermeyen iki modlu bir dağılım sergilediği bilinmektedir [1,2]. Bizim çalışmamızda ise erkek cinsiyette daha sık izlenmiş olup yaş ortalaması $81,7 \pm 59,4$ ay (6-202 ay) idi. Gelişmiş ülkelerde yapılan bir çalışmada 3 yaş altı vaka sayısı %38,8 olup çalışmamızda daha azdı (%27,7). Bu ülkelerde daha küçük yaş grubunun daha fazla temsil edildiği ve uzun dönem sekellerin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (4,5). 13 hastada öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü bulunmakta idi. Literatürde sıklıkla torakal segment tutulumu izlenirken bizim çalışmamızda torakal segment tutulumu %16,66 iken %61,66 oranında servikotorakal segment tutulumu izlendi. Thomas ve ark. hastalığın en sık ağrı (%58) ile birlikte görüldüğünü, bunu sırasıyla motor disfonksiyonu (%48) ve duyuşal semptomların (parestezi gibi) (%41) izlediğini bildirmiştir (6). Benzer şekilde, 30 çocuk üzerinde yapılan başka bir çalışmada, ağrının en yaygın semptom (%67) olduğu, bunu sırasıyla motor yetersizlik, mesane disfonksiyonu ve duyuşal bozukluğunun izlediği bildirilmiştir. Çalışmamızda, en sık görülen şikayet motor fonksiyon bozukluğu (%77,7) olup, bunu idrar kaçırma (%11,1) ve sırt ve karın ağrısı (%5,5) takip etmektedir. Anti-MOG hastalıkları genç erişkinlerde daha çok erkek cinsiyette daha sık izlenir. Bizim çalışmamızda ise anti-MOG antikor pozitif olan 2 olgu kadındı.

Sadece transvers myelit kliniği ile başvuran hastada; servikal tutulum ve kontrast tutulumu minimal izlenmiş olup pulse prednol tedavisi ile sekelsiz iyileşmiştir. Ancak torakal ve yaygın kontrast tutulumu ve aynı zamanda optik nörit klinik bulguları izlenen diğer hastada tedaviye rağmen nöks izlenmiştir. Literatür ile uyumlu olarak, pediatrik hastalarda prognoz erişkinlere göre daha iyidir. Erişkinlerde olguların yaklaşık %50'sinde kötü prognoz izlenirken (7,8), çocukların yaklaşık üçte ikisinde tamamen iyileşme izlenmekte, ancak üçte birinde kalıcı sekeller devam etmektedir (9-11). Biz de hastalarımıza Modifiye Rankin Skorlama ile prognoz değerlendirmesini yaptık. Taburculukta ve 1. yılda Modifiye Rankin skorlamasına göre 12 hastada tam iyileşme izlenirken, 4 hastada minimal sekel bulguları izlenirken 2 hastada tam bağımlılık mevcuttu. Literatürde kötü prognoz ile ilişkili çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Bunlar arasında erken yaşta başlangıç, semptomların hızlı ilerlemesi (<24 saat), ağır başlangıç defisiti, solunum yetmezliği, BOS protein yüksekliği ve spinal kordda geniş yayılım yer almaktadır (10,12,13). Bizim çalışmamızda 2 hasta ağır sekel nedeniyle kaybedilmiştir. Bu hastaların ortak özelliği erkek cinsiyet, servikotorakal çok uzun segment tutulumu olması ve 18 aydan küçük olması idi. Semptom progresyon süresinin prognoz üzerindeki etkisi literatürde tartışmalıdır (6,7,13). Bizim çalışmamızda bu faktörün prognoz üzerinde belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Bir hastada semptomlar 48 saat içinde hızla ilerlerken diğer hastada 3 ayda gelişmişti. Ayrıca öncül enfeksiyon varlığı, lezyon uzunluğu, tutulan segment sayısı, spinal kord seviyesi ve kontrast tutulumu gibi faktörler de prognoz ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, geniş yayımlı spinal kord tutulumunun kötü prognoz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (5,14,15). Biz de çalışmamızda spinal segment kontrast tutulumu ile prognoz ilişkisini kanıtlamadık.

Sonuç: Pediatrik ATM erişkinlere kıyasla daha iyi prognoza sahip olmakla birlikte, önemli bir hasta grubunda kalıcı nörolojik sekeller gelişmektedir. LETM, heterojen klinik bulgularla seyreden ve ciddi nörolojik morbiditeye yol açabilen bir hastalıktır. Erken tanı ve uygun immünomodülatör tedavi, fonksiyonel prognozu iyileştirmede kritik öneme sahiptir. Erken tanı ve tedavi, prognozu belirleyen en önemli faktörler arasında yer almaktadır. Özellikle ağır başlangıç bulguları olan hastalarda uzun dönem klinik izlem gereklidir. 3 yaş altında, ağır başlangıç defisit bulguları ve uzun segment, özellikle serviko-torakal tutulumlu transvers myelit olgularında sekel oranının literatürle uyumlu olarak yüksek olduğunu gösterdik. Daha geniş ve prospektif çalışmalar ile uzun dönem sonuçların ve prognostik belirteçlerin daha iyi ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: LETM, Rankin Skorları, Steroid

Kaynaklar:

1. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. **Neurology**. 2002;59(4):499–505.
2. Gökben S. İmmün kökenli demiyelizan hastalıklar. **Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci**. 2008;4(4):81–88.
3. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambara K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. **Neurology**. 2009;72:232–239.
4. Miyazawa R, Ikeuchi Y, Tomomasa T, Ushiku H, Ogawa T, Morikawa A. Determinants of prognosis of acute transverse myelitis in children. **Pediatr Int**. 2003;45:512–516.
5. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. **Neurology**. 2007;68:1474–1480.
6. Deiva K, Absoud M, Hemingway C, Hernandez Y, Husson B, Maurey H, et al. Acute idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability. **Neurology**. 2015;84:341–349.
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. **Ann Neurol**. 2011;69:292–302.
8. Altrocchi PH. Acute transverse myelopathy. **Arch Neurol**. 1963;9:111–119.
9. Thomas T, Branson HM, Verhey LH, Shroff M, Stephens D, Magalhaes S, et al. The demographic, clinical, and magnetic resonance imaging features of transverse myelitis in children. **J Child Neurol**. 2012;27:11–21.
10. Defresne P, Hollenberg H, Husson B, Tabarki B, Landrieu P, Huault G, et al. Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors. **J Child Neurol**. 2003;18:401–406.
11. Meyer P, Leboucq N, Molinari N, Roubertie A, Carneiro M, Walther-Louvier U, et al. Partial acute transverse myelitis is a predictor of multiple sclerosis in children. **Mult Scler**. 2014;20:1485–1493.
12. Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, Clayton A, Yu G, Somasekar S, et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012–14): a retrospective cohort study. **Lancet Infect Dis**. 2015;15:671–682.
13. Al Deeb SM, Yaqub BA, Bruyn GW, Biary NM. Acute transverse myelitis: a localized form of postinfectious encephalomyelitis. **Brain**. 1997;120:1115–1122.
14. Choi KH, Lee KS, Chung SO, Park JM, Kim YJ, Kim HS, et al. Idiopathic transverse myelitis: MR characteristics. **AJNR Am J Neuroradiol**. 1996;17:1151–1160.
15. Adams C, Armstrong D. Acute transverse myelopathy in children. **Can J Neurol Sci**. 1990;17:40–45.



PS - 230 “Tek Bir Gen, Çoklu Etkiler: SYNGAP1 Mutasyonunun neden olduğu Nöbetler ve Gelişimsel Gecikme”

Neval Gözde İlhan¹, Neslihan Çelikoğlu², Stephanie Efthymiou³, Hüseyin Per²,

¹Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri

³University College London (UCL), Queen Square Nöroloji Enstitüsü, Nöromüsküler Hastalıklar Birimi/Bölümü, Londra, Birleşik Krallık

Amaç: SYNGAP1 gen mutasyonları, gelişimsel ve epileptik ensefalopatilerin (DEE) sık nedenleri arasında yer almakta olup; dirençli epilepsi, nörogelişimsel gerilik ve otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilidir. Bu çalışmada, SYNGAP1 mutasyonuna bağlı klinik ve elektroklinik özellikler gösteren iki pediatrik olgu sunulmuştur.

Yöntem: Olgu Sunumu

Bulgular: Birinci olgu, prematür ikiz eşi olarak doğmuş 10 yaşında kız hastadır. İki yaşında konuşma gecikmesi ve özellikle yemek sırasında ortaya çıkan baş düşmesi şeklinde nöbetler ile başvurmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve metabolik incelemeleri normaldi. Elektroensefalografide (EEG) jeneralize epileptiform deşarjlar saptandı. ACTH, sodyum valproat ve sultiam tedavileri ile atonik nöbetlerde belirgin azalma sağlandı. Genetik incelemede SYNGAP1 geninde nonsense varyant (ENST00000293748.9:c.3361C > T; p.Gln1121Ter) saptandı. Hasta nörogelişimsel gerilik ve konuşma bozukluğu nedeniyle özel eğitim almaktadır. İkinci olgu, miadında doğan 14 yaşındaki kız hastada gelişim ilk bir yıl normaldi; 1 yaşında başlayan nöbetleri takiben mental-motor gerileme gelişti. Çoklu antiepileptik tedavilere (valproat, levetirasetam, topiramat, klobazam, rufinamid, karbamazepin) rağmen 5–10 saniyelik baş düşmesi ve ani düşmeler devam etti. Beyin MRG normal, EEG jeneralize epileptiform aktivite ile uyumluydu. Ketojenik diyet sonrası düşme nöbetlerinde azalma izlendi. Epilepsi gen panelinde SYNGAP1’de heterozigot frameshift varyant (NM_006772.2, ekzon 15; g.2817_2823del; p.Gly940fs) saptandı. Klinik tablo Lennox–Gastaut sendromu ile uyumlu olarak izlenmektedir.

Sonuç: Baş düşmesi ile seyreden atonik nöbetler ve tedaviye dirençli epilepsi varlığında SYNGAP1 mutasyonu akılda tutulmalı; genetik tanı, prognozun öngörülmesi ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde önemli bir basamaktır.

Anahtar Kelimeler : atonik nöbet , nörogelişimsel gerilik , SYNGAP1

Kaynakça:

1. Birtele M, Del Dosso A, Xu T, et al. Non-synaptic function of the autism spectrum disorder-associated gene SYNGAP1 in cortical neurogenesis. *Nature Neuroscience*. 2023;26:1881–1892.,.,.
2. Holder JL Jr, Hamdan FF, Michaud JL. SYNGAP1-Related Intellectual Disability. 2019 Feb 21 (Güncelleme: 14 Ağustos 2025). İçinde: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, ve ark. editörler. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.,.,.
3. Greco MR, Chatterjee M, Taylor AM, Gropman AL. SYNGAP1 Syndrome and the Brain Gene Registry. *Genes*. 2025;16(4):405..
4. Harrison AG, Magielski JH, McSalley I, et al. Familial SYNGAP1 variants define the boundaries of a complex neurodevelopmental disorder with epilepsy. *Epilepsia*. 2025;66:3505–3515.



PS - 232 Ateşle ilişkili yeni başlangıçlı status epileptikus (FIRES) Olgusu

Nilay Aktar Ulukapı¹ , Deniz Yüksel¹ , Çiğdem Genç Sel¹ , Hilal Akalın¹ , Elif Ceylan¹ , Burak Balaban² , Emrah Gün² , Ayşe Kaçar Bayram¹

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği

Amaç: Ateşle ilişkili yeni başlangıçlı status epileptikus (FIRES), çocukluk çağında nadir görülen ancak yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bir klinik tablodur. Çoğu olguda etiyoloji saptanamaz ve konvansiyonel antiepileptik tedavilere direnç gelişir. Bu nedenle erken dönemde immünmodülatör tedavilerin başlanması prognoz açısından kritik öneme sahip olduğunun vurgulanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Altı yaşında erkek hasta, ateşli enfeksiyonu takiben gelişen sık tekrarlayan nöbetler nedeniyle yatırıldı. Klinik izlemde çoklu antiepileptik tedaviye rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamaması üzerine yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Klinik, laboratuvar, elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastada çoklu anti epileptik tedaviye rağmen süper refrakter status epileptikus gelişti. İlk EEG’de zemin aktivitesinin yaşına göre belirgin yavaş ve ensefalopatik olduğu, özellikle sol frontal bölgeden kaynaklanan iktal-interiktal kontinu epileptiform deşarjların zaman zaman tüm hemisferlere yayıldığı izlendi. Nöbet kontrolü için midazolam ve tiyopental infüzyonu gereksinimi doğdu. Hasta entübe edildi, inotrop ihtiyacı gelişti. Beyin MRG’de bilateral insular ve posterior temporo-parieto-okspital bölgelerde giral paternde difüzyon kısıtlılığı ve leptomeningeal kontrastlanma saptandı. Enfeksiyöz etiyoloji dışlandıktan sonra erken dönemde IVIG, pulse steroid ve terapötik plazma değişimi başlandı. Plazma değişiminin 5. gününde ekstübasyon sağlandı. İmmün tedavi sonrası nöbetler kontrol altına alındı ve sedatif infüzyonlar kademeli olarak kesildi. Hasta yaklaşık 75 gün hastanede takip edildi.

Sonuç: FIRES olgularında yeni başlayan ateş ilişkili status epileptikusta, konvansiyonel antiepileptik tedavilere direnç geliştiğinde erken dönemde başlanan immünmodülatör tedaviler nöbet kontrolü ve sağkalım açısından hayat kurtarıcı olabilir.

Anahtar Kelimeler : FIRES , NORSE , plazma değişimi



PS - 234 Pediatrik Nörolojide Ritüksimab Kullanımına Yönelik Ulusal Bir Bilgi, Tutum ve Klinik Uygulama Anket

Amaç: Ritüksimab (RTX), pediatrik nörolojide immün aracılı nörolojik hastalıkların tedavisinde giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Bununla birlikte, RTX kullanımına ilişkin klinik uygulamalar, tedavi öncesi tarama, tedavi sonrası izlem ve tedavi kararlarında farklılıklar mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, Türkiye genelinde pediatrik nörologların ritüksimab kullanımına yönelik bilgi, tutum ve klinik uygulamalarını değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışma, pediatrik nörologlar ve çocuk nörolojisi yan dal asistanlarına yönelik tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır. Yapılandırılmış çevrim içi anket formu; ritüksimabın klinik kullanım alanları, tedavi öncesi tarama uygulamaları, tedavi sonrası izlem yaklaşımları ve klinik karar sorularından oluşmaktadır. Klinik uygulama ve tarama-izlem maddeleri 5'li Likert ölçeği ile değerlendirilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistiklerle analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 58 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların çalıştığı kurumların %89.7'sinde ritüksimab uygulamasının mevcut olduğu saptanmıştır. Ritüksimabın idame tedavide kullanılabileceği düşünülen hastalıklar arasında anti-NMDAR ensefaliti (%94.8), AQP4-pozitif nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (%89.7) ve MOG antikor ilişkili hastalıklar (%82.8) ilk sıralarda yer almıştır. Ritüksimab tedavisi öncesinde hepatit B ve C taraması (%93.1) ile tüberküloz taraması (%89.7) en sık bildirilen uygulamalar olmuştur. Tedavi sonrası izlemde CD19/20 düzeylerinin takibi (%96.6) yüksek oranda bildirilirken, immünoglobulin G düzeyi takibi (%56.9) ve hepatit B yeniden taraması (%44.8) daha düşük oranlarda uygulanmıştır. Klinik karar soruları, ritüksimab kullanımına yönelik yaklaşımların hastalığa özgü risk algısına göre değiştiğini göstermiştir. Tedavi sonrası izlem, dozlama ve idame yaklaşımlarında; biyobelirteç temelli izlem ve idame tedavisi tercihleri açısından belirgin farklılıklar gözlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, Türkiye'de pediatrik nörologların ritüksimab kullanımına yönelik mevcut klinik uygulamaları ortaya koymakta; ritüksimabın belirli nöroimmünolojik hastalıklarda yaygın olarak kullanıldığını, ancak özellikle tedavi sonrası izlem, dozlama ve idame yaklaşımlarında standardizasyon ihtiyacı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ritüksimab – Pediatrik nöroloji – Nöroimmünolojik hastalıklar



PS - 235 Beaulieu Boycott Innes Sendromuna Eşlik Eden Ağrı Duyarsızlığı Sendromu: Vaka Sunumu

Nurcan Kolancı, Miraç Yıldırım, Ömer Bektaş, Serap Teber

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET: Giriş: Ağrı duyarsızlığı sendromu; erken çocukluk döneminde görülen, oldukça nadir, otozomal resesif geçişli bir otonom nöropatidir. Sistemik anhidroz, göz kuruluğu, terleme eksikliği, ekstremitelerde ağrısız yaralar ve zeka geriliği sendromun tipik bulguları arasındadır. Bu sendroma sahip hastalarda kendine zarar verme davranışı sık görülür; özellikle dudak ve dilde ısırma ile ilgili yaralanmalar meydana gelir. Bu yazıda, ağrı duyarsızlığı sendromuna bağlı olarak ağız içi, dil ve dudaklarında laserasyonlar bulunan ve Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu tanısıyla takip edilen bir olguyu sunmayı amaçladık. Olgu: Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu tanısıyla izlenen dört yaşında erkek hasta; ağızda otomatizma benzeri hareketler, dil, dudak ve ağız içini ısırma, buna bağlı kanama, huzursuzluk ve kendine zarar verme şikayetleriyle değerlendirildi. Fizik muayenesinde mikrosefali, dismorfik bulgular, malnütrisyon ve orta düzeyde bilişsel gerilik saptandı; dil, dudak ve oral mukozada farklı evrelerde laserasyonlar gözlemlendi. Genetik incelemesinde THOC6 geninde patojenik homozigot mutasyon mevcuttu. Olgu, mevcut klinik bulguları ile "Ağrı Duyarsızlığı Sendromu" olarak değerlendirildi. Sonuç: Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu, THOC6 genindeki homozigot mutasyonlar sonucu gelişen, nadir görülen otozomal resesif bir nörogelişimsel bozukluktur. Ağrı duyarsızlığı sendromu birçok farklı sendromik tablo ile birlikte görülebilse de sunduğumuz bu olgu, literatürde Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu ile birlikte ağrı duyarsızlığının bildirildiği ilk vakadır.

Anahtar kelimeler: Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu, THOC6, Ağrı duyarsızlığı sendromu

Giriş: Ağrı duyarsızlığı sendromu; erken çocukluk döneminde görülen, oldukça nadir, otozomal resesif geçişli bir otonom nöropatidir. Sistemik anhidroz, göz kuruluğu, terleme eksikliği, ekstremitelerde ağrısız yaralar ve zeka geriliği sendromun tipik bulguları arasındadır. Beaulieu-Boycott-Innes sendromu (BBIS); gelişim geriliği, orta-şiddetli zihinsel engellilik ve dismorfik yüz özellikleri ile karakterize edilen otozomal resesif bir nörogelişimsel bozukluktur. Vertebral anomaliler, mikro/retrognati, anüsün öne doğru yer değiştirmesi, erkeklerde kriptorşidizm, submüköz yarı damak ve korpus kallozum disgenезisi gibi birçok konjenital anomali de bu sendromun bir parçasını oluşturabilir. Ağrı duyarsızlığı sendromuna sahip hastalarda kendine zarar verme davranışı sık görülür; özellikle dudak ve dilde ısırma ile ilgili yaralanmalar meydana gelir. Bu hastalarda ısırma ile ilgili dil ve mukoza yaraları oldukça fazladır. Bu yazıda, ağrı duyarsızlığı sendromuna bağlı olarak ağız içi, dil ve dudaklarında laserasyonlar bulunan ve Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu tanısıyla takip edilen bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu: Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu tanısıyla izlenen dört yaşında erkek hasta; ağızda otomatizma benzeri hareketler, dil, dudak ve ağız içini ısırma, buna bağlı kanama, huzursuzluk ve kendine zarar verme şikayetleriyle değerlendirildi. Özgeçmişinde koanal atrezi nedeniyle operasyon öyküsü bulunan; subglottik stenoz nedeniyle trakeostomize olan ve T-tüp ile izlenen hastanın, bronkomalazi ve siklik kusma sendromu tanıları mevcuttu ve perkütan endoskopik gastrotomi yoluyla beslenmekteydi. Genetik incelemesinde THOC6 geninde patojenik homozigot mutasyon mevcuttu. Anne ve babası arasında üçüncü derece akrabalık bulunan hastanın kardeş ölüm öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde mikrosefali, dismorfik bulgular, malnütrisyon ve orta düzeyde bilişsel gerilik saptandı; dil, dudak ve oral mukozada farklı evrelerde laserasyonlar gözlemlendi. Elektroensefalografisinde epileptik deşarj saptanmayan hastanın kranial MR görüntülemesinde hafif derecede serebral ve serebellar atrofi ile korpus kallozumda inceltme izlendi. Olgu, mevcut klinik bulguları ile "Ağrı Duyarsızlığı Sendromu" olarak değerlendirildi.

Sonuç: Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu, THOC6 genindeki homozigot mutasyonlar sonucu gelişen, nadir görülen otozomal resesif bir nörogelişimsel bozukluktur. Ağrı duyarsızlığı sendromu birçok farklı sendromik tablo ile birlikte görülebilse de sunduğumuz bu olgu, literatürde Beaulieu-Boycott-Innes Sendromu ile birlikte ağrı duyarsızlığının bildirildiği ilk vakadır. Ağrı, organizmanın kendini koruma mekanizmalarında kritik rol oynayan, oldukça önemli bir duydur. Günümüzde ağrı hissinin yokluğuna neden olan hastalıkların patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, etkin bir tedavisi yoktur. Gen tedavisindeki gelişmeler ile hastalığın nedenlerinin anlaşılması, gelecekte tedavi yaklaşımları açısından umut vadetmektedir.

Kaynaklar:

1. Amos, J. S., Huang, L., Thevenon, J., Kariminedjad, A., Beaulieu, C. L., Masurel-Paulet, A., ... & Care4Rare Canada Consortium. (2017). Autosomal recessive mutations in THOC6 cause intellectual disability: syndrome delineation requiring forward and reverse phenotyping. *Clinical genetics*, 91(1), 92-99.
2. Dyck PJ, Mellinger JF, Reagan TJ, Horowitz SJ, McDonald JW, Litchy WJ, et al. Not 'indifference to pain' but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Brain* 1983;106:373-90.
3. Accogli, A., Scala, M., Calcagno, A., Castello, R., Torella, A., Musacchia, F., Allegri, A. M. E., Mancardi, M. M., Maghnie, M., Severino, M., Nigro, V., & Capra, V. (2018). Novel CNS malformations and skeletal anomalies in a patient with Beaulieu-boycott-Innes syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 176, 2835-2840.



PS - 236 MOG Antikor İlişkili Meningoensefalit Olgu Sunumu

Nurcan Kolançalı¹, Mert Altıntaş¹, Miraç Yıldırım¹, Ömer Bektaş¹, Serap Teber¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet: Giriş: Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikor ilişkili hastalık; immün sistemin, merkezi sinir sistemindeki miyelin kılıfının dış yüzeyinde yer alan bu spesifik proteine karşı antikor geliştirdiği, inflamatuvar demiyelinizan bir bozukluk spektrumunu tanımlar [1]. Bu bildiride, MOG-antikor pozitifliği saptanan bir ensefalit vakasının tanı ve tedavi sürecini sunmayı amaçladık. Olgu: Altı yaşındaki erkek hasta; ateş, baş ağrısı, ajitasyon, bulantı ve kusma şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde ense sertliği ve Kernig belirtisinin pozitif saptanması üzerine, meningoensefalit ön tanısıyla lomber ponksiyon uygulandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyası normal sınırlarda izlendi; direkt bakıda hücre görülmedi, viral PCR paneli negatif saptandı ve BOS kültüründe üreme olmadı. Takibi sırasında baş ağrılarının şiddetlenmesi üzerine hasta yeniden değerlendirildi. Serum MOG antikor (CBA tekniği ile) 1/100 titrasyonda pozitif saptanan hasta, MOG meningoensefaliti tanısıyla takibe alındı. İntravenöz pulse steroid tedavisi sonrasında klinik semptomlarında belirgin iyileşme kaydedildi. Sonuç: MOG ensefaliti, semptomatik benzerlikler nedeniyle başlangıçta sıklıkla enfeksiyöz meningoensefalitler ile karıştırılabilen, ancak immünsüpresif tedaviye dramatik yanıt veren bir otoimmün ensefalit türüdür.

Giriş: Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikor ilişkili hastalık; immün sistemin, merkezi sinir sistemindeki miyelin kılıfının dış yüzeyinde yer alan bu spesifik proteine karşı antikor geliştirdiği, inflamatuvar demiyelinizan bir bozukluk spektrumunu tanımlar [1]. Hastalık; serum veya beyin omurilik sıvısında (BOS) MOG antikor pozitifliğinin yanı sıra, ayırt edici klinik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularıyla karakterizedir. MOG antikor ilişkili hastalığı (MOGAD) olan çocuklarda; ADEM (akut diseminat ensefalomyelit), transvers miyelit ve optik nörit dahil olmak üzere geniş bir klinik fenotip yelpazesi görülmektedir. MOGAD, çocukluk çağında sıklıkla ADEM benzeri bir tabloyla prezente olsa da son yıllarda doğrudan ensefalit tablosuyla ortaya çıkan vakalar da bildirilmiştir [2]. Bu bildiride, MOG-antikor pozitifliği saptanan bir ensefalit vakasının tanı ve tedavi sürecini sunmayı amaçladık.

Olgu: Prematüre doğum, tekrarlayan bronşiyolit atakları ve bilateral nefrolitiazis öyküsü bulunan altı yaşındaki erkek hasta; ateş, baş ağrısı, ajitasyon, bulantı ve kusma şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde ense sertliği ve Kernig belirtisinin pozitif saptanması üzerine, meningoensefalit ön tanısıyla lomber ponksiyon uygulandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyası normal sınırlarda izlendi; direkt bakıda hücre görülmedi, viral PCR paneli negatif saptandı ve BOS kültüründe üreme olmadı. Takibi sırasında baş ağrılarının şiddetlenmesi üzerine hasta yeniden değerlendirildi. Göz dibi incelemesinde papil ödem, elektroensefalografisinde (EEG) ise epileptik deşarj saptanmadı. İlk beyin MRG'si; hafif derecede serebral ve serebellar atrofi ile ince korpus kallozum dışında normal izlendi. Süreçte baş ağrıları devam eden ve görme bulanıklığı gelişen hastanın kontrol beyin MRG'sinde; yeni gelişimli, kortikal ve jukstakortikal yerleşimli, milimetrik boyutlu çok sayıda T2/FLAIR hiperintens odak saptandı (Resim 1). Santral sinir sistemi vaskülitleri açısından tetkik edilen hastada anti Scl-70 pozitifliği saptanmasına rağmen, skleroderma klinik bulguları eşlik etmediği için bu durum anlamlı kabul edilmedi. Serum MOG antikor (CBA tekniği ile) 1/100 titrasyonda pozitif saptanan hasta, MOG meningoensefaliti tanısıyla takibe alındı. İntravenöz pulse steroid tedavisi sonrasında klinik semptomlarında belirgin iyileşme kaydedildi. İzleminin 18. ayında yapılan kontrollerde herhangi bir klinik veya radyolojik nöks saptanmadı.

Sonuç: MOG ensefaliti, semptomatik benzerlikler nedeniyle başlangıçta sıklıkla enfeksiyöz meningoensefalitler ile karıştırılabilen, ancak immünsüpresif tedaviye dramatik yanıt veren bir otoimmün ensefalit türüdür. Literatürde, ensefalit şüphesi olan tüm hastalarda; başlangıçtaki beyin MRG bulguları normal olsa dahi MOG antikor testinin yapılması önerilmektedir [2]. Günümüzde MOG antikor ilişkili ensefalit için tedavi yaklaşımı; yüksek doz kortikosteroidler, plazma değişimi ve/veya intravenöz immünglobulin (IVIg) uygulamalarını kapsamaktadır. Akut atak döneminde uygulanan intravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavisi, çocuk hastaların büyük çoğunluğunda klinik tablonun hızla düzelmesini sağlar [2,3]. Erken dönem nöksleri önlemek amacıyla, bu tedaviyi takiben üç ay süreyle düşük doz oral steroid idamesi devam edilebilir [2,3]. Çocukluk çağı MOG ensefaliti genellikle monofazik bir seyir izlese de güncel çalışmalarda %40'lara varan nöks oranları bildirilmiştir [2]. Nöks riski, çoğunlukla kalıcı veya yüksek seyreden MOG-IgG titreleri ile ilişkilendirilebilmektedir. Olguların genelinde prognoz ve klinik seyir yüz güldürücü olmakla birlikte, dirençli vakalarda uzun süreli immünsüpresif tedavi gereksinimi doğabilmektedir [4].

Anahtar Kelimeler: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein, MOG ensefaliti, MOGAD, Meningoensefalit

Kaynaklar:

1. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023 Mar;22(3):268-282.
2. Kim NN, Champsas D, Eyre M, et al. Pediatric MOG-Ab-Associated Encephalitis: Supporting Early Recognition and Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024 Dec;11(6):e200323.
3. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020 Mar;19(3):234-246.
4. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol.* 2022 Jun 17;13:885218.



PS - 237 Çocukluk Çağı Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri: 10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Nurcan Şeyma Demir¹, Raşan Göçmen², Yağmur Bayındır³, İbrahim Öncel¹, Yelda Bilginer³, Seza Özen³, Göknu Haliloğlu¹, Dilek Yalnızoğlu¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı1

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı2

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı3

Giriş: Primer santral sinir sistemi (SSS) vaskülitleri, sistemik tutulum veya hastalık olmaksızın beyin ve omurilik damarlarını etkileyen, çocukluk çağında nadir görülen otoinflamatuvar hastalıklardır. Klinik farkındalık hasta yönetimi açısından önemlidir.

Materyal ve Metod: Ocak 2016-Aralık 2025 arasında hastanemizde primer SSS vaskülitli tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik, radyolojik özellikleri ile tedavi ve uzun dönem prognozları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 13 hastanın (9 kız, 4 erkek), semptom başlangıç yaşı medyan 7 (0-17) yıl, tanıya kadar geçen süre medyan 90 (30-200) gündü. İlk başvuru 12 hastada (%92) fokal nörolojik defisitlerle olup, bilinç değişikliği, nöbet ve kusmanın tabloya eşlik ettiği görüldü. Tanı anında 5 hastada hafif sistemik inflamasyon vardı. BOS analizi yapılan 5 hastada biyokimya, hücre sayısı ve IgG indeksi normaldi. MRG'de 9 hastada tek, 4 hastada bilateral hemisferik tutulumu saptandı. MR anjiyografide 12 hastada (%92) MCA tutulumu, bu bulguya en sık ICA ve ACA segmentlerinin eşlik ettiği, damar duvarı görüntülemesi yapılan 9 hastada kontur düzensizliği olduğu gösterildi. Tüm hastalara akut dönemde pulse kortikosteroid ve antitrombotik tedavi uygulandığı, idame tedavide azatioprin (n= , %52), siklofosfamid (n= , %21), mikofenolat mofetil (n= , %14) kullanıldığı, 5 yıllık izlemde 6 hastada progresyon veya relaps geliştiği görüldü. Medyan Modifiye Rankin Skoru tedavi öncesi 2 (1-4) ve tedavi sonrası 1 (0-2) idi.

Sonuç: Çocukluk çağı primer SSS vaskülitleri, özgül laboratuvar belirteç olmaması nedeniyle yüksek klinik şüphe gerektirir. Serimizde MCA tutulumunun baskın olması ve damar duvar kontur düzensizliği tanıda yol göstericiydi. Fonksiyonel iyileşmeye rağmen, hastaların yaklaşık yarısında progresyon veya relaps izlenmesi, agresif immünsüpresif tedavi gereksinimini düşündürmektedir.



PS - 238 Erken Başlangıçlı Epilepsi ve Progresif Nörogelişimsel Gerilik ile İlişkili PDHX Geninde İki Yeni Birleşik Heterozigot Patojenik Varyantın Tanımlanması: Bir Olgu Sunumu

Nurettin Karacan, MD¹, Hande Dilber, MD², Fehim Akgüngör, MD¹, Uğur Gümüş, MD³, Cengiz Dilber, MD¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Gaziantep Şehir Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, Gaziantep, Türkiye

Giriş

Pirüvat dehidrogenaz kompleksi (PDH) eksiklikleri, mitokondriyal enerji metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak erken başlangıçlı epilepsi, ilerleyici nörogelişimsel gerilik ve yapısal beyin anomalileri ile seyreden nadir hastalıklardır [1]. Klinik spektrum oldukça genişler ve semptomlar neonatal dönemden çocukluk çağına kadar değişkenlik gösterebilir [2]. Pirüvat dehidrogenaz E3 bağlayıcı protein eksikliği, **PDHX gen mutasyonları** ile ilişkilidir ve tanı sürecinde klinik, metabolik, radyolojik ve genetik verilerin birlikte değerlendirilmesi gereklidir [3]. Bu yazıda, PDHX mutasyonu saptanan ve nörogelişimsel gerilik ile seyreden bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Hastamız, 2019 doğumlu erkek olup 49 yaşında sağlıklı baba ve 42 yaşında sağlıklı annenin yedinci gebeliğinden, dördüncü yaşayan çocuk olarak dünyaya gelmiştir. Prenatal takipleri düzenli olup ileri anne yaşı dışında ek bir özellik bildirilmemiştir. Miadında, 3500 g ağırlığında, normal vajinal yolla doğmuş; doğum sonrası spontan ağlaması mevcut olup canlandırma ihtiyacı olmamıştır.

Postnatal dönemin ilk günlerinden itibaren gözünü dikme ve fışkırır tarzda kusma yakınmaları başlamış, yaklaşık 10 günlükken nöbetler ortaya çıkmıştır. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yaklaşık 30 gün izlenmiş ve bu süreçte entübasyon öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Neonatal dönemde sarılık ve emme güçlüğü dikkat çekmiştir. Yenidoğan metabolik tarama testleri normal bulunmuştur.

Gelişim basamakları ilk altı ayda normale yakın seyretmiş, ancak bu dönemden sonra belirgin gelişimsel regresyon gelişmiştir. Güncel değerlendirmede hastanın baş kontrolü olmadığı, destekli dahi oturmadığı, yürüyemediği ve yalnızca anlamsız sesler çıkardığı gözlenmiştir. Doğumdan itibaren kronik kabızlık, sık gaz yakınması ve beslenme sırasında aspirasyon öyküsü mevcuttur.

Fizik muayenesinde genel durumu orta olup çevre ile etkileşimi sınırlıydı. Nörolojik muayenede hipotonikti. Basık burun kökü, düşük kulaklar, yüksek damak ve pektus ekskavatum gibi dismorfik özellikler saptandı. Görsel uyarlara yanıt ve nesne takibi izlenmedi; bu bulgular santral nedenli görme kaybı lehine değerlendirildi. Kas gücü üst ekstremitelerde yerçekimine karşı korunmuşken, alt ekstremitelerde belirgin güçsüzlük mevcuttu. Batın muayenesinde organomegali saptanmadı.

İzlemde yapılan metabolik değerlendirmelerde alanin artışı, laktat ve pirüvat yüksekliği ile birlikte laktat/pirüvat oranı 16 (referans: 10–20) oranında artış saptandı. Karnitin düzeylerinde düşüklük saptanması üzerine karnitin replasman tedavisi başlandı.

Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde erken dönemde korpus kallozum hipoplazisi, bilateral kolposefalik ventriküler genişleme ve periventriküler beyaz cevherde kistik ensefalomalazik alanlar izlendi. İzlem MRG'lerinde bilateral frontal ve temporal kortikal atrofiye ek olarak serebral ve serebellar atrofi ile bazal gangliyonlarda, özellikle globus pallidusta, mitokondriyal hastalıklarla uyumlu sinyal değişiklikleri saptandı. EEG incelemelerinde fronto-sentro-okspital bölgelerde keskin yavaş dalga aktiviteleri izlendi. Elde edilen nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik bulgular, pirüvat dehidrogenaz kompleksi eksikliği ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Yapılan moleküler genetik analizde hastada **PDHX** geninde **c.160+1G>T** ve **c.746_765dup p.(Ala256Glnfs*28)** varyantları **heterozigot** olarak saptanmıştır. Her iki varyantın da sağlıklı popülasyon veri tabanlarında (gnomAD) yer almadığı ve **ACMG/AMP kriterlerine göre patojenik** olarak sınıflandırıldığı görülmüştür. Aile segregasyon analizinde; babada **NM_001166158.1:c.160+1G>T** varyantının heterozigot olarak bulunduğu, **c.746_765dup** varyantının saptanmadığı; annede ise **NM_001135024.1:c.746_765dup** varyantının heterozigot olarak bulunduğu ve **c.160+1G>T** varyantının saptanmadığı gösterilmiştir. 2020 doğumlu kız kardeşinde ise her iki varyant açısından da mutasyon saptanmamıştır.

Hastamız çocuk nörolojisi ve metabolizma bölümleri tarafından izlenmiştir. Tedavide **tiamin, alfa lipoik asit, koenzim Q10, biyotin ve L-karnitin** içeren metabolik destek tedavileri ile **antiepileptik ilaçlar** kullanılmıştır. Literatürde bildirildiği üzere bu tedaviler biyokimyasal stabilite ve nöbet kontrolünde kısmi fayda sağlasa da nörogelişimsel prognoz çoğu olguda sınırlıdır. İzlemde nöbet sıklığında azalma sağlanmış olmakla birlikte nörogelişimsel gerilik devam etmektedir.

Metot

Periferik kandan elde edilen genomik DNA, **Maxwell® otomatik nükleik asit izolasyon sistemi** (Promega, ABD) kullanılarak izole edilmiştir. DNA'nın miktarı ve saflığı standart kalite kontrol yöntemleri ile değerlendirilmiştir. **Tüm ekzom dizileme (WES)** kütüphaneleri, **Twist Bioscience ekzom zenginleştirme kiti** (Twist Bioscience, ABD) kullanılarak hazırlanmış ve dizileme **Element Biosciences Aviti™ platformunda** (Element Biosciences, ABD), **2x150 bp paired-end** okuma formatında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen dizileme verilerinde ortalama hedef bölge örtüşme derinliği $\geq 100\times$ olup, hedeflenen ekzom bölgelerinin **%98'i $\geq 20\times$** örtüşme derinliği ile kapsanmıştır.

Ham dizileme verileri **GRCh38 (hg38) referans genomu** kullanılarak hizalanmış; varyant çağırımı ve anotasyonu **QCI Interpret (QIAGEN Clinical Insight)** yazılımı (QIAGEN, Almanya) aracılığıyla yapılmıştır. Saptanan varyantlar; **gnomAD, ClinVar, HGMD Professional, OMIM** ve **LOVD** veri tabanları ile literatür bilgileri ve fonksiyonel etki öngörü araçları kullanılarak değerlendirilmiş; varyant sınıflandırması **ACMG/AMP kılavuzları** doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Klinik verilerle korelasyon sağlanmış ve aile segregasyon analizi yapılmıştır.

WES ile saptanan varyantların doğrulanması ve segregasyon analizinin gerçekleştirilmesi amacıyla proband ile birlikte **anne, baba ve kardeşten** elde edi-



len genomik DNA örnekleri kullanılarak **Sanger dizileme** analizi yapılmıştır. İlgili gen bölgelerine özgü primerler **GRCh38 referans genomu** temel alınarak tasarlanmış; PCR amplifikasyonunu takiben dizileme reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve analizler **ABI 3500 Genetic Analyzer** (Applied Biosystems, ABD) cihazı kullanılarak yürütülmüştür.

Tartışma

PDHX ilişkili pirüvat dehidrogenaz E3 bağlayıcı protein eksikliği, erken neonatal dönemde başlayan epilepsi, progresif nörogelişimsel gerilik ve karakteristik nörogörüntüleme bulguları ile seyreden nadir fakat ağır bir klinik tablodur. Bu hastalık spektrumu, klinik heterojenite göstermesine rağmen özellikle erken başlangıçlı olgularda hızlı progresyon ve yüksek mortalite ile ilişkilidir [4].

Pyruvate Dehydrogenase Complex'i (PDHc), pirüvatı asetil-CoA'ya dönüştürerek hücrenin ana enerji üretim yolu olan Krebs Döngüsüne girişini sağlar. Bu kompleks, glikoliz ile mitokondriyal oksidatif metabolizma arasındaki kritik metabolik köprüyü oluşturur ve özellikle santral sinir sistemi gibi yüksek enerji gereksinimi olan dokular için hayati öneme sahiptir [3].

Hastanın klinik tablosunun neonatal dönemde nöbet ve kusma ile başlaması, PDHc eksikliğin genelleştirilmiş prognozu en kötü olan erken başlangıçlı formuna işaret eder. Literatürde erken neonatal dönemde semptom veren olgularda epilepsinin sıklıkla tedaviye dirençli olduğu ve ağır gelişimsel gerilik ile seyrettiği bildirilmektedir [5].

Nörogörüntüleme bulguları, PDHc eksikliklerinin tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle korpus kallozum anomalileri ve bazal gangliyon tutulumu, mitokondriyal hastalıklar açısından önemli tanısal ipuçları sunmaktadır [6,8]. Bazal gangliyonlarda, özellikle globus pallidusta izlenen sinyal değişiklikleri, yüksek metabolik gereksinimi olan bu yapıların enerji yetmezliğine duyarlılığını yansıtmaktadır [6]. Olgumuzda izlenen kortikal atrofi ve serebellar tutulum da literatürde bildirilen bulgularla uyumludur.

PDHX genindeki mutasyonlar, E3-bağlayıcı proteinin (E3BP) yapısını bozarak PDHc aktivitesinde kritik bir azalmaya yol açar. E3BP'nin fonksiyon kaybı, E3 alt biriminin komplekse bağlanmasını engelleyerek enzimatik stabiliteyi bozar ve PDHc'nin global aktivitesini anlamlı derecede düşürür. Bu bozukluk sonucu, glikolizin son ürünü olan pirüvat birikir ve anaerobik metabolizma yoluyla laktata dönüştürülür [4]. Bu durum, alanin, pirüvat ve laktat yüksekliği ile karakterize olan primer laktik asidoza yol açar. Metabolik dengesizliklerin sürekliliği, özellikle gelişmekte olan beyinde geri dönüşümsüz hasara neden olabilmektedir [2].

Pyruvate dehidrogenaz kompleksi (PDC) eksikliği olan hastaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %77), E1α alt birimini kodlayan X'e bağlı *PDHA1* geninde mutasyonlar saptanmaktadır. Hemizigot erkek hastalar genellikle belirgin klinik bulgularla prezente olurken, heterozigot kadınlarda rastgele X-kromozomu inaktivasyonuna bağlı olarak değişken fenotipik ekspresyon izlenmektedir; klinik şiddetin, mutant E1α alt birimini eksprese eden hücre oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Geri kalan olgular ise PDC'nin diğer alt birimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlıdır: E1β alt birimini kodlayan *PDHB* (%4,3), E2 alt birimini kodlayan *DLAT* (%1,5), E3 alt birimini kodlayan *DLD* (%6,2) ve E3-bağlayıcı proteini kodlayan *PDHX* (%10,7) [9].

Bu bağlamda, olgumuzda saptanan ve otozomal resesif kalıtım modeliyle uyumlu **birleşik heterozigot PDHX mutasyonları**, literatürde bildirilen genetik dağılım ile uyumlu görünmektedir. Hastanın klinik bulguları, metabolik incelemelerde izlenen laktat artışı ve eşlik eden nörogörüntüleme bulguları birlikte değerlendirildiğinde, tanımlanan genetik değişikliklerin **Pyruvate Dehydrogenase E3-Binding Protein Deficiency** (OMIM: 245349) fenotipini yeterli düzeyde açıkladığı düşünülmüştür. Bu bulgular, *PDHX* ilişkili PDC eksikliğinin, X-bağlı *PDHA1* mutasyonlarına kıyasla daha nadir görülmesine rağmen, klinik olarak benzer ve heterojen bir spektrumla seyredebileceğini desteklemektedir[10].

Olgumuzda klinik, metabolik, radyolojik ve genetik bulgular birlikte değerlendirilerek tanıya ulaşılmıştır. Birleşik heterozigot PDHX mutasyonlarının saptanması, otozomal resesif kalıtım modeli ile uyumlu olup, klinik tabloyu moleküler düzeyde desteklemektedir [11]. Erken tanı, prognozun öngörülmesi, uygun metabolik destek tedavilerinin planlanması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi açısından kritik öneme sahiptir [3].

Bu olgu sunumu, **PDHX eksikliğine** bağlı PDHc disfonksiyonunun, neonatal başlangıçlı nöbet, ilerleyici nörodejenerasyon ve ciddi gelişimsel gerilik tablosuna yol açtığını göstermektedir[2]. Hastanın klinik ve radyolojik seyri, bu nadir metabolik bozukluğun potansiyel yıkıcılığını bir kez daha ortaya koymaktadır. Neonatal laktik asidoz ve nöbet ile başvuran tüm hastalarda, hızlı metabolik taramalar ve genetik analiz ile PDHc eksikliğinin ayırıcı tanıda değerlendirilmesi, genetik danışmanlık ve tedavi optimizasyonu için hayati önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: pirüvat dehidrogenaz kompleksi eksikliği; PDHX geni; E3 bağlayıcı protein eksikliği; mitokondriyal hastalık; enerji metabolizması; nörogelişimsel gerilik

Kaynaklar

1. Bhandary S, Aguan K. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and its relationship with epilepsy frequency--An overview. *Epilepsy Res.* 2015 Oct;116:40-52. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.07.002. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26354166.
2. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab.* 2012 Jul;106(3):385-94. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.017. PMID: 22896851; PMCID: PMC4003492.
3. García-Divahia M, Martínez NC, Espinosa E. *Pyruvate dehydrogenase deficiency: With more phenotypes than we believe.* *J Pediatr Neonatol.* 2022;4(1):1-6.
4. Brown RM, Head RA, Morris AA, Raiman JA, Walter JH, Whitehouse WP, Brown GK. *Pyruvate dehydrogenase E3 binding protein (protein X) deficiency.* *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(9):756-760. DOI:10.1017/S0012162206001617.
5. Inui T, Wada Y, Shibuya M, Arai-Ichinoi N, Okubo Y, Endo W, Uchida T, Togashi N, Naito E, Haginoya K. *Intravenous ketogenic diet therapy for neonatal-onset pyruvate dehydrogenase complex deficiency.* *Brain Dev.* 2022;44(3):244-248. DOI:10.1016/j.braindev.2021.11.005.



6. Fortin O, Christoffel K, Shoaib A, Venkatesan C, Cilli K, Schroeder JW, Alves C, Ganetzky RD, Fraser JL. *Fetal brain MRI abnormalities in pyruvate dehydrogenase complex deficiency*. **Neurology**. 2024;103(4):e209728. doi:10.1212/WNL.0000000000209728.
7. Savvidou A, Ivarsson L, Naess K, Eklund EA, Lundgren J, Dahlin M, Frithiof D, Sofou K, Darin N. Novel imaging findings in pyruvate dehydrogenase complex (PDHc) deficiency-Results from a nationwide population-based study. *J Inherit Metab Dis*. 2022 Mar;45(2):248-263. doi: 10.1002/jimd.12463. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34873726.
8. Natarajan N, Tully HM, Chapman T. Prenatal presentation of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Pediatr Radiol*. 2016 Aug;46(9):1354-7. doi: 10.1007/s00247-016-3585-z. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27026023; PMCID: PMC6383724.
9. Sperl W, Fleuren L, Freisinger P, Haack TB, Ribes A, Feichtinger RG, Rodenburg RJ, Zimmermann FA, Koch J, Rivera I, Prokisch H, Smeitink JA, Mayr JA. The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2015 May;38(3):391-403. doi: 10.1007/s10545-014-9787-3. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25526709.
10. Pavlu-Pereira H, Silva MJ, Florindo C, Sequeira S, Ferreira AC, Duarte S, Rodrigues AL, Janeiro P, Oliveira A, Gomes D, Bandeira A, Martins E, Gomes R, Soares S, Tavares de Almeida I, Vicente JB, Rivera I. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: updating the clinical, metabolic and mutational landscapes in a cohort of Portuguese patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Oct 22;15(1):298. doi: 10.1186/s13023-020-01586-3. PMID: 33092611; PMCID: PMC7579914.
11. Baide-Mairena H, Valero MC, Forga M, González-Bloc J, Rubio JC, et al. *Complex genetic findings in a female patient with pyruvate dehydrogenase complex deficiency: null mutations in the PDHX gene associated with unusual expression of the testis-specific PDHA2 gene in her somatic cells*. **Mol Genet Metab**. 2016;117(3):447-453.



PS - 239 PRRT2 Geni ile İlişkili İnfantil Başlangıçlı Epilepsi ve Paroksizmal Kinezyojenik Diskinezi: İnkompent Penetrans Gösteren Bir Olgu Sunumu

Nurettin Karacan¹, Hande Dilber², Cengiz Dilber¹, Uğur Gümüş³, Fehim Akgüngör¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Gaziantep Şehir Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, Gaziantep, Türkiye

Özet

PRRT2 gen mutasyonları, en sık benign ailesel infantil epilepsi (BAİE) ve paroksizmal kinezyojenik diskinezi (PKD) ile ilişkilidir ve sıklıkla inkompent penetrans ve değişken klinik ekspresyon gösterir[1]. Bu yazımızda, erken bebeklik döneminde ateşsiz nöbetlerle başlayan, izlem sürecinde gelişimsel gecikme ve ilerleyen dönemde diskinetik hareketlerin eklendiği pediatrik bir olgu sunulmuştur. Genetik incelemede heterozigot patojenik PRRT2 çerçeve kayması mutasyonu (c.649dupC; p.Arg217Profs*8) saptanmış olup, aynı varyantın asemptomatik anne ve babada da bulunması inkompent penetransı desteklemektedir. İzlemler sırasında nöbet sıklığında belirgin azalma gözlenmiş; ancak diskinetik hareketlerin ortaya çıkması üzerine tedavi uygun zaman dilimlerinde karbamazepin ile değiştirilmiş ve klinik yanıt alınmıştır. Bu olgu, PRRT2 ilişkili hastalıkların zaman içinde değişen fenotipini ve uzun süreli izlemin önemini vurgulamaktadır.

Giriş

PRRT2 geni, sinaptik vezikül salınımı ve nöronal uyarılabilirlikte rol alan presinaptik bir proteini kodlar [2]. Özellikle c.649dupC gibi çerçeve kayması ile sonuçlanan patojenik varyantlar, benign ailesel infantil epilepsi ve paroksizmal kinezyojenik diskinezi ile güçlü şekilde ilişkilidir[3]. Aynı aile bireyleri arasında bile klinik bulguların değişkenlik göstermesi ve inkompent penetrans PRRT2 ilişkili bozuklukların karakteristik özelliklerindendir. Bu yazıda, klinik bulguları zaman içinde değişen PRRT2 mutasyonu taşıyan bir pediatrik olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Hastamız 2019 da , sezaryen ile miadında 3700 gram doğmuş olup, yenidoğan döneminde bir gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hafif solunum sıkıntısı ile izlenmiştir. Perinatal asfiksi öyküsü bulunmamaktadır.

Hastanın ilk ateşsiz jeneralize tonik-klonik nöbeti 3,5 aylıkken görülmüş, bunu izleyen dönemde günde 3–4 kez tekrarlayan nöbetler izlenmiştir. Fenobarbital tedavisi başlanmış; nöbetlerin devam etmesi üzerine izlem sürecinde levetirasetam, vigabatrin, topiramat, klobazam ve valproat farklı zamanlarda tedaviye eklenmiştir. İzlem sürecinde hastanın epileptik nöbetlerinde belirgin azalma sağlanmıştır. Ancak diskinetik hareketlerin eklenmesi üzerine antiepileptik tedavi yeniden düzenlenmiş ve uygun zaman dilimlerinde karbamazepin tedavisine geçilmiştir. Tedavi değişikliği sonrasında diskinetik ataklarda belirgin gerileme ve klinik stabilizasyon izlenmiştir.

Erken dönemde nöbetlerinin çok sık tekrar etmesine rağmen, izlem sürecinde nöbet sıklığında giderek azalma gözlenmiş, yaklaşık 17 aylıkken son dört aydır nöbetsiz olduğu bildirilmiştir. Ancak bu dönemde uykuda miyoklonik sızramaları olduğu tarif edilmiştir.

Nörolojik muayenede şaşılık, hafif hipotoni ve motor gelişimde hafif gecikme saptanmıştır. Hasta yaklaşık 17 aylıkken destekli yürümüş, daha sonraki dönemde bağımsız yürüme kazanmıştır. Dil gelişimi belirgin olarak gecikmiş; okul öncesi dönemde denge bozukluğu, düşmeler ve konuşma gerilemesi dikkat çekmiştir.

Elektroensefalografi incelemelerinde non-spesifik bulgular izlenmiş; özellikle uyku EEG'sinde temporo-okspital bölgelerde yüksek amplitüdü yavaş teta ritmi saptanmıştır. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal olarak değerlendirilmiştir.

Klinik seyir, erken başlangıçlı epilepsi ve gelişimsel gecikme bulguları nedeniyle genetik etiyoloji açısından ileri inceleme daha erken dönemde planlanmıştır; yaklaşık 3–4 yaşlarında paroksizmal diskinetik hareketlerin eklenmesi ve dengesizlik yakınmalarının belirginleşmesi üzerine genetik değerlendirme süreci derinleştirilmiştir.

Hastamızın bakılan nörojenetik hastalıklar paneli sonucunda PRRT2 geninde **heterozigot c.649dupC (p.Arg217Profs*8)** çerçeve kayması mutasyonu saptanmış ve varyant **patojenik** olarak değerlendirilmiştir. Aile segregasyon analizinde, aynı varyantın hem anne hem de babada heterozigot olarak bulunduğu, ancak ebeveynlerin klinik olarak asemptomatik olduğu görülmüş; bu durum **inkompent penetrans** ile uyumlu olarak yorumlanmıştır.

Tartışma

İnfantil başlangıçlı epilepsinin, ilerleyen dönemde paroksizmal hareket bozuklukları ile yer değiştirmesi PRRT2 mutasyonlarının iyi bilinen özelliklerindendir [4]. Bu olgu, PRRT2 ilişkili nörolojik bozuklukların dinamik ve zaman içinde evrilen klinik seyrini göstermektedir. Özellikle epileptik nöbetlerin zamanla azalması veya tamamen kaybolmasına karşın, daha ileri yaşlarda paroksizmal kinezyojenik diskinezi gibi hareket bozukluklarının ön plana çıkması, PRRT2 ilişkili hastalık spektrumunun genişliğini ortaya koymaktadır [4]. Bu fenotipik değişkenlik, aynı genetik varyantın farklı yaş dönemlerinde farklı nörolojik tablolarla ortaya çıkabilmesini açıklamaktadır[4].

Anne ve babada aynı varyantın bulunmasına rağmen klinik bulgu olmaması, PRRT2 mutasyonlarında inkompent penetransı ve değişken fenotipik ekspresyonu desteklemektedir; heterozigot taşıyıcıların sadece bir kısmında klinik belirtiler geliştiği bildirilmiştir[5]. Bu da pratikte asemptomatik varyant taşıyıcılarının bulunabileceğini göstermektedir. Bu özellikler, PRRT2 ile ilişkili epileptik ve paroksizmal bozukluklarda genetik danışmanlık ve aile içi risk değerlendirmesinde özellikle önemlidir.

Diskinetik belirtilerin ortaya çıkması sonrası karbamazepin tedavisine verilen olumlu yanıt, literatürde PKD tedavisinde bildirilen bulgularla uyumludur[6]. Sodyum kanal blokerlerinin PRRT2 ilişkili paroksizmal hareket bozukluklarında etkinliği daha önce birçok çalışmada vurgulanmıştır [7]. Bu olguda da



karbamazepin tedavisiyle epileptik nöbetlerin ve diskinetik atakların belirgin şekilde azalması, doğru klinik fenotipin tanımlanmasının tedavi seçiminde kritik olduğunu göstermektedir. Uzun dönem izlem, PRRT2 mutasyonu taşıyan hastalarda klinik tablonun zaman içinde değişebileceğini ortaya koymakta ve tedavinin buna göre yeniden düzenlenmesi gerekliliğini vurgulamaktadır [7].

Erken bebeklik döneminde ateşsiz nöbetlerle başvuran ve zamanla epileptik nöbetleri azalan hastalarda, ilerleyen dönemde paroksizmal hareket bozukluklarının gelişebileceği akılda tutulmalıdır. PRRT2 mutasyonları bu olgularda önemli bir etiyolojik neden olup, özellikle inkomplet penetrans ve değişken fenotipik ekspresyon nedeniyle klinik bulgular aile bireyleri arasında belirgin farklılıklar gösterebilir. Bu durum, uzun dönem klinik izlem, ayrıntılı aile öyküsü alınması ve asemptomatik taşıyıcıların saptanabilmesi açısından aile taraması ve genetik danışmanlığın önemini daha da artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PRRT2; benign ailesel infantil epilepsi; paroksizmal kinezijenik diskinezi; inkomplet penetrans; c.649dupC varyantı; pediatrik epilepsi

Kaynaklar

1. Yulan Chen, Dianfu Chen, Shaoyun Zhao, Gonglu Liu, Hongfu Li, Zhi-Ying Wu Penetrance estimation of PRRT2 variants in paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions Affiliations Expand PMID: **34825340** DOI: 10.1007/s11684-021-0863-4
2. Pierluigi Valente, Enrico Castrolforio, Pia Rossi, Manuela Fadda, Bruno Sterlini, Romina Ines Cervigni, Cosimo Prestigio, Silvia Giovedi, Franco Onofri, Elisa Mura, Fabrizia C. Guarnieri, Antonella Marte, Marta Orlando, Federico Zara, Anna Fassio, Flavia Valtorta, Pietro Baldelli, Anna Corradi, and Fabio Benfenati
3. PRRT2 Is a Key Component of the Ca²⁺-Dependent Neurotransmitter Release
4. Machinery.
5. Steinlein OK, Villain M, Korenke C. The PRRT2 mutation c.649dupC is the so far most frequent cause of benign familial infantile convulsions. Seizure. 2012 Nov;21(9):740-2. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.006. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22877996.
6. Lee HY, Huang Y, Bruneau N, Roll P, Roberson ED, Hermann M, Quinn E, Maas J, Edwards R, Ashizawa T, Baykan B, Bhatia K, Bressman S, Bruno MK, Brunt ER, Caraballo R, Echenne B, Fejerman N, Frucht S, Gurnett CA, Hirsch E, Houlden H, Jankovic J, Lee WL, Lynch DR, Mohammed S, Müller U, Nespeca MP, Renner D, Rochette J, Rudolf G, Saiki S, Soong BW, Swoboda KJ, Tucker S, Wood N, Hanna M, Bowcock AM, Szepietowski P, Fu YH, Ptáček LJ. Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. Cell Rep. 2012 Jan 26;1(1):2-12. doi: 10.1016/j.celrep.2011.11.001. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22832103; PMCID: PMC3334308.
7. Balagura G, Riva A, Marchese F, Iacomino M, Madia F, Giacomini T, Mancardi MM, Amadori E, Vari MS, Salpietro V, Russo A, Messina T, Vignoli A, Chiesa V, Giordano L, Accorsi P, Caffi L, Orsini A, Bonuccelli A, Santucci M, Vecchi M, Vanadia F, Milito G, Fusco C, Cricchiutti G, Carpentieri M, Margari L, Spalice A, Beccaria F, Benfenati F, Zara F, Striano P. Clinical spectrum and genotype-phenotype correlations in PRRT2 Italian patients. Eur J Paediatr Neurol. 2020 Sep;28:193-197. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.06.005. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32651081.
8. Huang XJ, Wang T, Wang JL, Liu XL, Che XQ, Li J, Mao X, Zhang M, Bi GH, Wu L, Zhang Y, Wang JY, Shen JY, Tang BS, Cao L, Chen SD. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Clinical and genetic analyses of 110 patients. Neurology. 2015 Nov 3;85(18):1546-53. doi: 10.1212/WNL.0000000000002079. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26446061.
9. Darius Ebrahimi-Fakhari, Afshin Saffari, Ana Westerberger, Christine Klein The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases Brain, Volume 138, Issue 12, December 2015, Pages 3476–3495.



PS - 240 Yenidoğan Yoğun Bakımda Fizyoterapi Uygulamalarının TIMPS İle Değerlendirilmesi

Physiotherapy Applications in Neonatal Intensive Care: Does early physiotherapy prevent developmental delay and cerebral palsy?

Betül Diler Durgut¹, Emine Tekin¹, Handan Ayhan Akoğlu², Geyla Nur Kaya³, Murat Dirildir⁴, Safiye Elif Uzlu⁵

Giriş: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde prematüre bebeklere fizyoterapist tarafından belirli aralıklarla fizik tedavi uygulaması sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Metod: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan, 28-32 GH'da doğmuş prematüre bebekler 2 gruba ayrıldı. Gruplardaki bebekler gestasyon haftası ve cinsiyetine göre eşleştirildi. Fizyoterapi birinci gruba haftada 1, ikinci gruba haftada 2 gün çocuk fizyoterapisti tarafından uygulandı. Kontrol grubu, dış merkezde takip edilip fizyoterapi uygulanmamış, çocuk nöroloji polikliniğine prematürite takibi için başvuran hastalar arasından seçildi. Fizik tedavi kapsamında; başı orta hatta tutma ve kaldırma, sağa sola çevirme ve kaldırma, elleri ağza ve göğse uzatma, supine pozisyonundan yana dönme, kendi pozisyonunun ayarlama, ön kol ağırlık verme, kalça diz fleksiyonu, ayak bileği hareketi çalışıldı. Hastalara düzeltilmiş yaş 34 GH, 37 GH 3ay İnfantın motor performans tarama testi (TIMPS) ve 1 yaşında TIMPS ile Denver yapıldı. Fizyoterapi uygulaması ve TIMPS değerlendirmesi farklı fizyoterapistler tarafından yapıldı.

Bulgular: Her grupta 17 bebek olmak üzere 51 bebek çalışmaya dahil edildi. Her grupta 9 (%52,9) erkek ve 8 (%47,1) kız vardı. Bebeklerin doğum bilgileri, anne ve bebeğe ait risk faktörleri, TIMPS sonuçları tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında 34., 37. GH'da ve 3.ayda TIMPS skorları fizyoterapi alan grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bir yaşında yapılan TIMPS skorlarında fark yoktu.

Sonuç: Çalışma grubumuzda haftada bir veya iki kez fizyoterapi alan bebeklerin motor gelişimlerinin kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmakla birlikte, fizyoterapinin etkisiz olduğu düşünülmemelidir. Hasta sayısının az olması nedeni ile daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fizyoterapi, Prematürite, TIMPS

Tablo 1: Grupların Özellikleri ve TIMPS sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
C/S	15(%88,2)	16(94,1)	15(%88,2)	1
APGAR 1. dk	7 (6-8)	7 (5,5-8)	7 (6-8)	0,844*
APGAR 5. dk	8 (7-9)	8 (6,5-9)	8 (7,75-8,25)	0,926*
Kilo median (range)	1390 (1250-1642,5)	1345 (1240-1655)	1215 (1132,5-1681,3)	0,298*
Boy median (range)	38 (36,5-41,5)	38 (36,5-41)	38,5 (34,2-40,5)	0,388*
Baş çevresi median (range)	28,5 (27,2-29,9)	28,5 (27-30,59)	28,4 (25,7-31,35)	0,580*
Kord asidoz	8 (%47,1)	5 (29,4)	5 (29,4)	0,023
Anne ilişkili faktörler				
GDM	4 (23,5)	4 (23,5)	1 (5,9)	0,307
HT	2 (11,8)	3 (17,6)	3 (17,6)	0,897
Preeklampsi	4 (23,5)	2 (11,8)	4 (23,5)	0,675
Plasental problem	1 (%5,9)	5 (29,4)	1 (%5,9)	0,798
Bebek ilişkili faktörler				
IVK	0	0	1 (%5,9)	0,320
PVL	0	0	1 (%5,9)	1
Pulmoner kanama	0	0	1 (%5,9)	0,320
RDS	12 (70,6)	15 (88,2)	12 (70,6)	0,483
Nöbet	0	0	1 (%5,9)	1
NEC	0	0	1 (%5,9)	0,764
ROP	5 (29,4)	3 (17,6)	2 (%11,8)	0,561
Sepsis	6 (35,3)	8 (47,1)	3 (17,6)	0,257
Sarılık	8 (47,1)	9 (52,9)	7 (41,2)	0,937
HIE	3 (17,6)	1 (%5,9)	0	0,306
PTX	0	1 (%5,9)	1 (%5,9)	0,764
PDA	2 (11,8)	4 (23,5)	3 (17,6)	0,742
Hipoglisemi	1 (%5,9)	0	1 (%5,9)	0,764
Hipokalsemi	1 (%5,9)	0	3 (17,6)	0,111
Transfüzyon	7 (41,2)	7 (41,2)	5 (29,4)	0,398
TIMPS 34	4 (3-6)	3 (1,5-6)	5 (3-6,5)	0,482*
TIMPS 37	16 (6,5-27,5)	19 (5,5-25,5)	6 (5-12)	0,120*
TIMPS 3ay	51(40-59,5)	55 (40,5-64)	44 (36,5-66)	0,806*
TIMPS 1yaş	139 (138-141)	139 (137-141)	140 (137-142)	0,792*
DENVER II en az 1 basamak düşük	1 (%5,9)	3 (%17,6)	7 (%41,2)	0,54
CP tanısı n(%)	0	1(%5,9)	2(%11,8)	0,764

*Kruskal-wallis, diğer p Fisher exact-pearson ki-kare testi



PS - 242 CD59 eksikliği zemininde gelişen polinöropati atakları ve Ekulizumab tedavisinin önemi: Olgu sunumu

Orhan BOYACI, Müge AYANOĞLU, Tülay KAMAŞAK

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

AMAÇ

Kalıtsal CD59 eksikliği kronik hemoliz ile erken başlangıçlı, tekrarlayan Guillain-Barré sendromu (GBS) veya kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIPD) benzeri periferik demiyelinizan nöropati ve/veya tekrarlayıcı olabilen akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM), transvers miyelit (TM) ve akut nekrotizan ensefalit (ANE) gibi merkezi sinir sistemini tutan demiyelinizan ataklar ile seyredabilen, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Bu yazıda daha önce tekrarlayan GBS ve bir kez transvers miyelit (TM) nedeniyle yoğun bakım yatışları olan, pulse metil steroid (PMP) ve İVİG tedavilerini almış olan ve izlemde CD59 eksikliği tanısı alan bir olgudan bahsedildi.

GİRİŞ

Kompleman eksiklikleri primer immün yetmezliklerin %1-6'sını oluşturur. Kompleman sisteminin bilinen neredeyse tüm bileşenlerine ait kazanılmış ve kalıtsal defektler bulunmuştur. Kazanılmış defektler enfeksiyon veya immün kompleks bozukluklarında görülürler. Kompleman sisteminin hemen hemen her bileşenindeki eksiklik genellikle enfeksiyonlara artan duyarlılık ile ilişkilidir

Kompleman protektin (CD59), bir hücre membran proteinidir, C8 ve C9'u bağlar, C5b-C9 kompleksine katılmalarını önler. Bu durumda MAK oluşmaz.

Hematopoetik hücrelerin yüzeyindeki CD55 ve CD59 gibi membran proteinlerinin lipidlerle bağlantısının etkilenmesi, edinsel bir klonal kök hücre bozukluğu olan paroksizmal noktürnal hemoglobinüriye (PNH) neden olur.

CD59'un konjenital izole eksikliği nadir görülen bir hastalıktır. Erken bebeklik döneminde hastalarda kronik hemoliz, tekrarlayan inmeler ve kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropatiye (CIPD) işaret eden Guillain-Barré sendromu (GBS) benzeri hastalık epizodları görülmektedir. Bu hastalıkta CD59 kodlama dizisinde birkaç mutasyon tanımlanmıştır. Komplikasyonlar muhtemelen intravasküler hemoliz aracılı akut böbrek yetmezliğini ve tromboembolik olayları içerir. Ekulizumab tedavisinin, sadece hemolitik anemiyi değil aynı zamanda nörolojik semptomları da iyileştirmede başarılı olduğu gösterilmiştir.

CD59 normalde C8 ve C9'a bağlanarak ve nöron hücre membranında por oluşumunu önleyerek konak hücrelerini kompleman MAC aracılı hasardan korur. C59 eksikliği, MAC aktivasyonu yoluyla demiyelinizasyonla ilişkilendirilmiştir ve MAC'ın erken başlangıçlı CIPD'de demiyelinizasyonda hayati bir rol oynadığı bilinmektedir. CD59 geninde iletim bloğu ve p.Cys89Tyr yanlış anlamlı mutasyonu bulunan, İVİG ve steroidlere yanıt vermeyen tekrarlayan demiyelinizan nöropatili pediatrik hastalarda, C5 aktivasyonunu ve ardından MAC oluşumunu önleyen monoklonal bir antikor olan eculizumab'dan sonra nöropatide dramatik bir iyileşme gözlemlenmiştir. Genel olarak, CIPD benzeri fenotipe sahip hasta serilerindeki CD59 fonksiyon kaybı mutasyonları, kompleman inhibisyonuna verilen yanıtla birlikte kompleman aktivasyonu ile edinilmiş kronik periferik sinir demiyelinizasyonu arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

OLGU

13 yaş 2 aylık kız olgu; 5 aylık iken başlayan 4 yaşına dek 3 kez GBS ve 1 kez TM atağı geçirmesi nedeniyle İVİG ve steroid tedavileri almış. Tekrarlayan farklı nöroimmunolojik atakları olması nedeniyle CD59 eksikliği tanısı alan olguya (*CD59 gen exon2'de homozigot c.146del*) profilaksi amacıyla ekulizumab tedavisi önerildi. Yan etkilerinden dolayı tedaviyi kabul etmeyen olgu, 6 yıllık ataksizlik periyodu sonrasında ataksi ve abducens paralizisi bulgularıyla başvurdu. Ekulizumab teminine dek PMP tedavisi verilen olgunun bulguları stabil seyretti. Ekulizumab tedavisi sonrası ise bulgularının dramatik olarak düzeldiği görüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu yazıda tekrarlayan farklı nöroimmunolojik ataklarla karşımıza gelebilen, hemoliz ataklarının da eşlik edebildiği ve çok nadir görülen CD59 eksikliği hastalığından bahsedildi. Hastalar PMP ve/veya İVİG tedavilerinden sınırlı düzeyde fayda görebilir. Ancak hem atakların önlenmesinde hem de atak tedavisinde Ekulizumab tedavisine dramatik yanıt alınabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Botto M, Kirschfink M, Macor P, et al. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. Mol Immunol. 2009;46:2774-2783
2. Bousfiha. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol 2020; 40:66-81
3. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2008. J Allergy Clin Immunol 2009;123:328-332.
4. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2009. J Allergy Clin Immunol 2010;125:563-568.
5. Frank MM. Complement disorders and hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125:S262-271.
6. Querol, L. A., Hartung, H. P., Lewis, R. A., van Doorn, P. A., Hammond, T. R., Atassi, N., ... & Dalakas, M. C. (2022). The role of the complement system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: implications for complement-targeted therapies. Neurotherapeutics, 19(3), 864-873.



PS - 243 İNFANTİL EPİLEPTİK SPAZM SENDROMU İLE PREZENTE OLAN DOWN SENDROMLU OLGUDA DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ BİRLİKTELİĞİ

Orhan BOYACI, Müge AYANOĞLU, Tülay KAMAŞAK

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

AMAÇ

- İnfanıl epileptik spazm sendromu, spazmlar şeklinde nöbetlerle kendini gösteren; EEG klasik bulgusu olan hipsaritmi paterni (yüksek amplitüdü diken, çoklu diken ve yavaş dalgalarından oluşan, düzensiz, kaotik görünüm) olan bir sendromdur.
- Down sendromunda epilepsi sıklığı ortalama %1-13 oranında görülmektedir.
- Duchenne Musküler Distrofi ise X kromozomunda bulunan distrofin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, ciddi ve progresif bir kas yıkımı ile giden nöromusküler bir hastalıktır. Burada infanıl epileptik spazm sendromu ile prezente olan down sendromlu olgu duchenne musküler distrofi birlikteliği olması nedeni ile bahsedilmeye değer görüldü.

GİRİŞ

West sendromu çocuklarda sıklıkla 2 ile 12 ay arasında ortaya çıkar ve 6 aylıktan pik yapar. Kız ve erkeklerde görülme oranı benzerdir. ARX mutasyonları erkekleri etkilerken, CDKL5 mutasyonları kız olgularda erkeklerle kıyasla daha fazla oranda saptanır. ¹ Nöbet tipi; spazmlar şeklinde nöbetlerle kendini gösterir. EEG/interiktal: Klasik bulgu olan hipsaritmi paterni yüksek amplitüdü yavaş dalgalar ile amplitüdü, morfolojisi, süresi ve yeri değişkenlik gösteren diken, çoklu diken dalgalarından oluşan, düzensiz, kaotik bir görünümdür (Şekil 1). İlk seçenek ilaçlar kortikotropin (ACTH) ve glukokortikoidlerdir. Valproik asit, topiramat, zonisamid yanısıra lamotrijin, pridoksin, felbamat, ketojenik diyet infanıl spazm tedavisinde kullanılan diğer seçeneklerdir. ^{1,2,3}

Down Sendromu 21. kromozomun üç adet olması ile karakterize; sıklığı anne yaşına göre değişmekle birlikte 600-700 canlı doğumda bir görülen bir sendromdur. Genetik analizler de hastaların %90-95'inde regüler tip trizomi (47,XX,+21 ve 47,XY,+21), %2-4'ünde translokasyon, %1-2'sinde ise mozaik tip trizomi görülmektedir^{4,5}. Bu sendrom, zekâ geriliğinin en önemli genetik nedenidir. Bu sendromda hipotoni, kısa boy, dismorfik yüz bulguları, brakise-fali, düz oksipital bölge tipik bulgulardır. Simian çizgisi, ayaklarda bir ve ikinci parmaklar arasındaki genişliğin artması, zeka geriliği, konuşma bozukluğu, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar, erken yaşlanma görülebilir. Down sendromunda epilepsi sıklığı ortalama %1-13 oranında görülmektedir^{6,7}. Görme ve işitme bozuklukları da bu çocuklarda daha sık görülmektedir⁸. Bu nedenle, Down sendromlu hastalar görme ve işitme açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmeleri gerekir.

Duchenne musküler distrofi (DMD); X kromozomunda bulunan distrofin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, ciddi ve progresif bir kas yıkımı ile giden nöromusküler bir hastalıktır. Distrofin genindeki mutasyonun sonucu olarak kasların dayanıklılığını sağlayan distrofin proteini üretilemez veya hatalı üretilir. Hastalık; artan kas zayıflığı, motor fonksiyonlarda bozulma, kardiyovasküler problemler ve solunum yetmezliği ile karakterize edilen dört tanımlanmış klinik aşamada ilerler⁸. Fizik muayenede gastrokinemius kasında ve bazen kuadriseps kasında psödohipertrofi görülür. Hastada derin tendon refleksinde hiporefleksi veya arefleksi bulunabilir. Hastalar kendilerini yerde oturur pozisyonundan kaldırmak için kollarını kullanırlar ve bu fizik muayene bulgusu Gowers işareti olarak bilinir. Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz ve laktat dehidrojenaz gibi enzimlerin kandaki konsantrasyonu artar⁹. DMD'li hastalarda en önemli tarama testi serum CK ölçümüdür. Serum CK, klinik bulguların gelişmesinden önce yükselir. Serum CK seviyeleri 2 yaşına kadar, normalin üst sınırının en az 10-20 katı (tipik olarak 50-200 kat) kadar yükselmiştir ve genellikle 10.000-30.000 IU/L'dir. Yenidoğan döneminde bile hastaların serum CK değerleri dikkate değerdir¹⁰. DMD hastalarının %70'inde distrofin geninde tek veya multi ekzon duplikasyonları veya delesyonları mevcuttur. Bu sebeple Multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) veya array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) yöntemleri ile distrofin geninde delesyon veya duplikasyon araması yapılmalıdır^{12,13}

OLGU

Dört yaş 7 ay erkek olgu; hipotoni ve konvülsiyon nedeniyle 1 ay 27 günlük iken izleme alınmıştı. Genetik değerlendirme ile down sendromu tanısı ve rutin tetkikler sırasında kreatin kinaz (CK) değerinde belirgin yükseklik saptanması (15214 U/L) üzerine DMD'e yönelik genetik değerlendirme ile DMD tanısı aldı. Beyin MR'da her iki lateral ventrikülde belirginleşme (Şekil 1) saptandı. Nöbetleri dirençli seyreden olguda EEG'de supresyon burst paterni ve hipsaritmiyle uyumlu bulgular saptanınca infanıl epileptik spazm sendromu tanısını aldı (Şekil 2). Dirençli epilepsi nedeniyle ikili antinöbet tedavileri (topiramat ve valproik asit) alan hastanın nöbetleri kontrol altına alındı. DMD'e yönelik deflazacort ve hipotiroidiye yönelik euthyrox tedavisine devam edildi. Olgunun kardeşi de DMD tanısı aldı. Nörokognitif açı: desteksiz yürüme yok, desteksiz oturması var, obje takibi kısıtlı, seslenince bakıyor. GENETİK SONUCU: DMD c.547G>T hemizigot, olası patojenik olarak sonuçlanmış (nokta mutasyon). 18.01.2022 BEYİN MR: Her iki lateral ventrikülde belirginleşme. (Şekil 2).

16/12/2025 EEG: Epileptik Anormallik: Hemisferlerin frontal bölgesinden kaynaklanan, 3-4 Hz frekanslı, 150 mikrovolt amplitütlü çoklu diken ve diken yavaş dalga karakterli epileptiform deşarjlar, yaklaşık 4-5 saniyelik diziler şeklinde yaklaşık 10 ila 25 saniye de bir tekrarlayarak, zaman zaman da 1 saniyelik izole epileptik aktivite şeklinde gözlenmiştir. Yorum: Bu EEG serebral biyoelektrik aktivitenin fokal orta şiddetli epileptiform anomalisi ile ilgili uyumlu bulgularını içermektedir.

Hastanın 2 haftada bir olduğu belirtilen farkındalığın kaybolduğu, vücutta atoninin olduğu nöbet? tariflemekte, fokal özellik yok. En son majör (JTK vasfı) nöbeti, 14.04.2024 tarihinde olmuş. Nöbet dört ekstremitede spazmodik atımların olduğu jeneralize tonik klonik kasılmalar şeklinde bir dakika kadar sürmüş ve bir saat kadar da postiktal süreç yaşanmış. Almakta olduğu ilaçlar ve dozları: depakin 2*300 mg (50.6 mg/kg/gün), topamax 2*25 mg (3.1 mg/kg/gün), euthyrox 1*25 mcg, flantadin 1*6 mg

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfanıl epileptik spazm sendromu, down sendromlu çocukların %0,6–13'ünde görülür ve bu çocuklardaki nöbetlerin %12,8–32'sini temsil eder. Bu ço-



çocukların yaklaşık %60–90'ının beyin hasarı veya kortikal ve subkortikal malformasyonlar gibi beyin anormallikleriyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir; bu bozukluklar izole olarak veya Down sendromu gibi diğer hastalıklarla ilişkilidir¹⁴. Erken teşhis ve etkili tedavinin hızlı başlanmasına rağmen, West sendromu hâlâ kötü uzun vadeli bir prognoza ilişkilidir. İlk yanıtta sonra, çocukların %12–57'si 6 ay içinde nöks yapar. Genel olarak, önceden var olan gelişimsel gecikme veya nörolojik anormalliklere dair kanıtları olan West sendromlu çocukların daha kötü bir prognoz, tedaviye daha kötü yanıt ve daha olumsuz gelişimsel sonuçlar gösterdikleri kabul edilir¹⁵. Ancak, Down sendromlu ve West sendromlu çocukların, klinik spazmları daha iyi kontrol eden semptomatik infantil spazmları olan diğer hastalara kıyasla daha iyi prognoza sahip oldukları görünmektedir ve uygun tedaviye erken başlamak, geç nöbet gelişiminin önlenmesine ve daha iyi gelişimsel sonuçlara katkıda bulunabilir. Bazen hipotonisiteyi açıklayabilecek down sendromu gibi bir tanının rutin tetkiklerin yapılmasını engelleyebileceğini düşünerek olgumuz ile, Çocuk Nöroloji polikliniğinde rutin tetkikler arasında CK düzeyine bakılmasının önemine bu nadir olgu ile değinmek istedik.

KAYNAKLAR

1. McTague A, Howell, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet NeuroKBL*. 2016;15(3):304-16.
2. Watanabe K. Medical treatment of West syn drome in japan. *J Child Neurol*. 1995;10:143-47.
3. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:33-42.
4. Pavarino Bertelli EC, Biselli JM, Bonfim D, Goloni-Bertollo EM. Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55:547-52.
5. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwalet S. Down syndrome: An insight of the disease. *J Biomed Sci* 2015;22:41.
6. Acar M, Zorlu P, Tos T, Koca SB, Şenel S. Down sendromlu hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2014;2:71-4.
7. Kim MA, Lee YS, Yee NH, Choi JS, Choi JY, Seo K. Prevalence of congenital heart defects associated with Down syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29:1544-9.
8. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, et al. Compliance to Care Guidelines for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(1):63-72. doi:10.3233/JND-140053
9. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):347-361. doi:10.1016/S1474-4422(18)30025-5
10. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):1-19. doi:10.1038/s41572-021-00248-3
11. Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2021. Accessed November 15, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>
12. Hegde MR, Chin ELH, Mülle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat*. 2008;29(9):1091-1099. doi:10.1002/humu.20831
13. Sansović I, Barišić I, Dumić K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet*. 2013;51(3-4):189-201. doi:10.1007/s10528-012-9554-9
14. J.W. Wheless, P.A. Gibson, K.L. Rosbeck, M. Hardin, C. O'Dell, V. Whittemore, et al. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents
15. R.E. Appleton West syndrome: long-term prognosis and social aspects
16. R. Arya, M. Kabra, S. Gulati Epilepsy in children with Down syndrome



PS - 244 KLEEFSTRA SENDROMLU (9Q34 DELESYON SENDROMU) OLGU SUNUMU

Orhan BOYACI, Müge AYANOĞLU, Tülay KAMAŞAK

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

AMAÇ

Kleefstra sendromu, kromozom 9'un q34 bölgesindeki terminal delesyonlar, çocukluk döneminde hipotoni, sendromik bir yüz görünümü ve gelişimsel gerilik ile ilişkilendirilmiştir. Tipik yüz özellikleri arasında kavisli kaşlar, mikrosefali, orta yüz hipoplazisi, belirgin çene ve dışı doğru çıkıntılı alt dudak bulunur. Bu hastalığa sahip bireylerde konuşma geriliği olabilir. Hastalığın diğer özellikleri arasında: epilepsi, doğumsal ve ürogenital anomaliler, mikrosefali, şişmanlık ve psikiyatrik bozukluklar yer alır. Burada nadir görülen hastalıklardan olması nedeniyle Kleefstra sendromu olan bir olgudan bahsedildi (Şekil-1).

GİRİŞ

Kleefstra sendromu, zihinsel engellilik, otizm benzeri özellikler, çocukluk çağı hipotoni ve belirgin yüz özellikleri ile karakterize edilir. Bireylerin çoğunluğu orta ila şiddetli zihinsel engellilik spektrumunda yer alırken, birkaç bireyde hafif gecikme ve düşük normal aralıkta toplam IQ bulunur. Çoğu bireyde konuşma gelişimi az olmakla birlikte, ifade edici konuşmada ciddi gecikme görülürken, genel dil gelişimi genellikle daha yüksek bir seviyededir ve sözel olmayan iletişimi mümkün kılar. Ayrıca, kalp kusurları, böbrek/ürolojik kusurlar, erkeklerde genital kusurlar, şiddetli solunum yolu enfeksiyonları, epilepsi/ateşli nöbetler, psikiyatrik bozukluklar ve ergenlikten sonra aşırı ilgisizlik veya katatonik benzeri özellikler gibi karmaşık bir dizi başka bulgu da gözlemlenebilir. (1)

Kleefstra sendromu tanısı, kromozom 9q34.3'te en az *EHMT1*'in bir kısmını (~%50) içeren heterozigot bir delesyon veya heterozigot intragenik *EHMT1* patojenik varyantı (~%50) bulunan bir bireyde konulur (1). Otozomal dominant kalıtım yoluyla aktarılır. Bugüne kadar bildirilen vakaların neredeyse tamamı de novo vakalardır;

Aşağıdaki belirtilere sahip kişilerde Kleefstra sendromundan şüphelenilmelidir : (2)

- Genellikle orta ila şiddetli düzeyde olan ve ciddi konuşma gecikmesiyle ilişkili zihinsel engellilik.
- Ayırt edici yüz özellikleri
- Çocukluk çağı hipotoni
- Görme sorunları (hipermetropi)
- İşitme kaybı (sensörinöral ve/veya iletim tipi)
- Motor gecikmesi
- Kalp rahatsızlıkları
- Böbrek/ürolojik kusurlar
- Genital kusurlar (erkekler)
- Şiddetli enfeksiyonlar (solunum yolu)
- Epilepsi / ateşli nöbetler
- Otizm spektrum bozukluğu
- Psikiyatrik bozukluklar (duygudurum ve psikotik bozukluklar)
- Ergenlik sonrası aşırı ilgisizlik veya katatonik (benzeri) özellikler
- Özgül olmayan beyin anormallikleri: yapısal kusurlar (korpus kallozum hipoplazisi), kortikal hipoplazi veya beyaz madde kusurları

Kleefstra sendromunun 1:25.000 ila 1:35.000 bireyi etkilediği tahmin edilmektedir. Birçok bireyin teşhis edilmemesi nedeniyle Kleefstra sendromunun gerçek yaygınlığı daha yüksek olabilir. (3)

OLGU

1 yaş 5 aylık erkek olgu; 3 ay 12 günlük iken rutin genel çocuk sağlığı poliklinik kontrolünde baş tutmada zayıflık ve sol göz kapağında hafif pitozis fark edilince çocuk nöroloji polikliniğine yönlendirildi. Burun kökü geniş ve basıktı, geniş alın dikkat çekti. Dil ucunda hafif yarık vardı. Stereotipik el çırpması vardı. Destekle yürüyebiliyordu. Konuşması babıldama düzeyindeydi. Nöbet öyküsü yoktu İzlemde gelişimsel gerilik nedeniyle çekilen kranial MR'da Periventricüler bölgede patolojik sinyal değişiklikleri olması nedeniyle çocuk metabolizma bölümüne yönlendirildi. Hastada metabolik hastalık düşünülmüdü. Mikroarray'da 9q subtelomerik delesyon sendromu olabileceği düşünüldü, anne ve babadan segregasyon gönderildi. Çıkan sonuçlar bu tanıyı doğruladı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Rutin çocuk sağlığı izlemi sırasında erken farkedilen baş tutmada gecikme, hipotoni, sendromik yüz görünümü veya diğer şüpheli anomalilerin erken tanınmasının ve çocuk nöroloji başta olmak üzere çocuk genetik ile çocuk metabolizma bölümlerine etyoloji araştırılması için yönlendirmenin önemine bu çalışmamızda değinmek istedik.



KAYNAKLAR

1. Kleefstra, T., & de Leeuw, N. (2019). Kleefstra syndrome.
2. Dawson AJ, Putnam S, Schultz J, Riordan D, Prasad C, Greenberg CR, Chodirker BN, Mhanni AA, Chudley AE. Zihinsel gerilik ve dismorfik özelliklere sahip hastalarda subtelomer testi ile saptanan gizli kromozom yeniden düzenlemeleri. Clin Genet. 2002; 62 :488–94
3. McRae JF, Clayton S, Fitzgerald TW, Kaplanis J, Prigmore E, Rajan D, Sifrim A, Aitken S, Akawi N, Alvi M, et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. Nature. 2017;542:433–8.



PS - 245 POLİNÜKLEOTİD KINAZ-FOSFATAZ (PNKP) GENİNDEKİ MUTASYON VE NÖROLOJİK ÖZELLİKLERİ: OLGU SUNUMU

Orhan BOYACI, Müge AYANOĞLU, Tülay KAMAŞAK

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

AMAÇ

DNA bütünlüğünün korunması tüm hücre tipleri için kritik öneme sahiptir; ancak nöronlar, özellikle DNA onarım genlerindeki mutasyonlara karşı daha hassastır. Bu tür mutasyonlar hem anormal nörogelişime hem de nörodejenerasyona yol açabilmektedir. PNKP geni, polinükleotid kinaz-fosfataz (PNKP) enziminin sentezi için gerekli talimatları sağlar. Bu enzim, DNA moleküllerindeki kırık ipliklerin onarımında temel rol oynar ve hasar bölgesinde DNA zincirlerinin kırık uçlarını yeniden birleşebilecek şekilde düzenler. Bu çalışmada, PNKP mutasyonu saptanan bir olgu ve buna eşlik eden nörolojik özellikler sunulmuştur. (Şekil-1)

GİRİŞ

Son zamanlarda, DNA onarım faktörü polinükleotid kinaz fosfatazında (PNKP) kalıtsal mutasyonlarla ilişkilendirilen birden fazla farklı insan sendromu bulundu. Bunlar arasında, nöbetlerle birlikte mikrosefali (MCSZ) (microcephaly with seizures) bulunur; bu durum **mikrosefali, infantil dönemde başlayan dirençli nöbetler** ve gelişimsel gecikme ile karakterize edilir (Shen ve ark., 2010), progresif serebellar atrofi ve polinöropati (Poulton ve ark., 2013) ile nörodejenerasyonla karakterize edilen okulomotor apraksiya tip 4 (AOA4) ile ataksi (Bras ve ark., 2015) vardır. PNKP, hem SSBR/BER hem de NHEJ yolları için önemli olan çok fonksiyonlu bir DNA onarım enzimidir (Weinfeld ve ark., 2011). PNKP'nin SSBR ve DSB'lerdeki çift işlevselliği, bazı kalıtsal PNKP mutasyonları olan hastalarda hem mikrosefali hem de nörodejenerasyonun varlığını potansiyel olarak açıklayabilir. Ancak, PNKP mutasyonları olan etkilenen bireyler arasında önemli bir çeşitlilik vardır; MCSZ tanısı konan kişilerde nörodejenerasyon yok iken, AOA4 olan bireylerde mikrosefali olmadan belirgin nörodejenerasyon görülür (Bras ve ark., 2015; Shen ve ark., 2010). Bu farklı klinik varlıkları anlamakta daha da şaşırtıcı olan ise, her iki sendromlu bireylerin aynı PNKP mutasyonlarına sahip olabileceğidir. Bazı vakalarda akrabalık ilişkisi olsa da, bu fenotipik aralığı net bir şekilde açıklamamaktadır; ancak bu, PNKP fonksiyonunu etkileyen genetik modifikatörlere işaret eder. Ancak, PNKP mutasyonlu sendromlar arasında fenotipik değişkenliğin temel nedeni belirsizdir. PNKP'nin insan nöropatolojisini nasıl önlediğini anlamak, DNA onarımı ile nöron homeostazı arasındaki yakın ilişkiyi ortaya koyacaktır. Bu bilgi, klinikte çeşitli DNA onarım eksikliği sendromlarında bulunan nöropatolojiyi hafifletmek için kullanılabilir.

İnsanları etkileyen diğer DNA onarım kusurlarının aksine, *PNKP* mutasyonları evrensel olarak şiddetli nöbetlere neden olur. MCSZ hastalarındaki nörolojik anormallikler, PNKP'nin birkaç DNA onarım yolunda bir rolünü yansıtabilir.

Otozomal resesif bozukluk MCSZ'yi şu özelliklerle tanımlanır: mikrosefali (Şekil2), infantil dönemde başlayan nöbetler, gelişimsel gecikme ve özellikle hiperaktivite gibi değişken davranışsal problemler. MCSZ, Orta Doğu ve Avrupa kökenli birçok soyağacında gözlemlenmiştir (1)

OLGU

Üç yaş on bir aylık erkek olgu, 38 günlükken ön fontanelin erken kapanması ve mikrosefali saptanması üzerine aile hekimi tarafından çocuk nörolojisi polikliniğine yönlendirilmiştir. Hastaya işitme testi, TORCH enfeksiyon paneli, periferik karyotip analizi ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dâhil olmak üzere ayrıntılı tetkikler yapılmıştır. Genetik inceleme dışındaki tetkiklerde majör bir anomali saptanmamıştır. Moleküler genetik analizde PNKP geninde homozigot mutasyon belirlenmiştir. Olgunun klinik bulgularının mikrosefali, nöbetler ve gelişimsel gerilik ile uyumlu olduğu görülmüştür. Hasta 11 aylıkken nöbet geçirmesi üzerine çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Elektroensefalografide (EEG) zemin ritmi anormalliği saptanmış ve nöbet önleyici tedavi başlanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Rutin çocuk sağlığı izlemeleri sırasında antropometrik ölçümlerde ve fizik muayenede saptanan anormal bulguların erken tanı açısından büyük önem taşıdığı vurgulanmak istenmiştir. Otuz sekiz günlükken mikrosefali ve ön fontanelin erken kapanması saptanan olgumuzda, ayrıntılı değerlendirmeler sonucunda nadir görülen bir genetik hastalık olan PNKP mutasyonunun tanımlanabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Shen, J., Gilmore, E. C., Marshall, C. A., Haddadin, M., Reynolds, J. J., Eyaid, W., ... & Walsh, C. A. (2010). Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair. *Nature genetics*, 42(3), 245-249.
2. Ragona, F., Messina, G., Magri, S., Doniselli, F. M., Freri, E., Canafoglia, L., ... & Castellotti, B. (2025). Compound Heterozygous PNKP Variants Causing Developmental and Epileptic Encephalopathy with Severe Microcephaly: Natural History of Two New Cases and Literature Review. *NeuroSci*, 6(4), 110.



PS - 246 LRP4 POZİTİF JUVENİL MYASTENİA GRAVİS TE REFRAKTE BULBAR TUTULUMUN RİTUKSİMAB İLE TAM DÜZELMESİ : NADİR BİR OLGU

GİRİŞ:

Lipoprotein related protein-4 antikorlu postsinaptik nöromuskular kavşakta agrin-LRP4 – Musk kompleksinde sinaptik stabiliteyi düzenlemekten sorumlu bir reseptördür. Bu reseptöre karşı oluşan antikor literatürde yakın zamanda tanımlanmış olup, LRP4 ilişkili myasteni gravise ilişkin erişkin döneme ait vakalar az sıklıkla bildirilmiştir. Çocukluk çağı myastenia gravis (MG) olgularında bu durum daha da nadirdir. Dünyada bildirilen vaka sayısı ikidir. Pediatrik olgularda klinik fenotip ve tedaviye yanıt ve prognoz ile bilgiler oldukça sınırlıdır.

Amaç:

Bu çalışmada amaç LRP4 antikor ilişkili juvenil MG tanısı alan ve standart tedavilere yanıtız cevap sonrası Rituksimab ile tam klinik remisyon elde edilen bir pediatrik olgu sunulmuştur. Böylece bu alt grupta B-hücreli tedavinin etkinliğine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Olgu :

14 yaş erkek hasta Haziran 2023 de baş kontrolünde zorluk, gag refleksinin alınamaması , dil ve ağız hareketlerinde kısıtlılık ve solunum sıkıntısı ile başvurdu. Yoğun bakımda izlenen hastada yapılan EMG de anlamlı elektrokrement yanıt ile MG tansis doğrulandı ve LRP4 antikor kanda saptandı. IVIG, metilprednizolon ve piridostrigmin tedavisi sonrası kısmen düzelme izlendi. 4 ay içinde yeniden solunum sıkıntı geliştirdi ve plazmaferez uygulandı. Devam eden bulbar semptomları nedeni ile hastaya rituksimab başlandı ve sonrasında tam klinik yanıt sağlandı. Hasta halen semptomsuz izlenmektedir.

Sonuç :

Bu olgu, LRP4 pozitif juvenil MG de refrakter bulbar tutulum varlığında rituksimabın etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.



PS - 247 GÖRME KAYBI AYIRICI TANISINDA YER ALAN ENFEKSİYÖZ NEDENLER

GİRİŞ

Göz *bartonellozu* ağrısız görme kaybına yol açan enfeksiyöz nöroretinitin en yaygın nedenidir. Semptomlar, daha yaygın olan optik nöriti taklit edebilir, bu da yetersiz teşhise yol açabilir. Benzer şekilde enfeksiyöz etkenlerden HIV de görme kaybı ve nöroretinit tablosu ile karşımıza çıkabilir.

AMAÇ:

Görme kaybı, bulanık görme semptomları ile değerlendirilen optik nörit ön tanılı ve enfeksiyöz etkenlerin saptandığı dört olgu sunulmuştur.

Olgularımızdan üçü kedi ile teması olan görme ile ilgili semptomlardan önce ateş, halsizlik ve lenfadenitleri olan hastalardı. Üst solunum yolu enfeksiyonu olarak değerlendirilerek tedavi alan hastaların göze ilişkin semptomlarının ortalama 1-2 hafta sonra ortaya çıktığı öğrenildi. Eksudatif makülopati, nöroretinit saptanan hastaların *Bartonella henselae* pozitif saptandı, doksisisiklin ve rifampisin tedavisi sonrasında bulgulara gerileme izlendi. Aynı şikayetlerle başvuran bir hastamız ise Human Immunodeficiency virüs (HIV) pozitif saptandı. Tedaviye rağmen göz bulguları devam eden hastanın takipleri sürmektedir.

SONUÇ:

Optik nörit ayırıcı tanısında enfeksiyöz nedenler akılda tutulmalıdır. Bu nedenler arasında *Bartonella henselae* sık karşılaşılan etkindir ancak çocukluk yaş grubunda nadir de olsa HIV ile de karşılaşılabılır.



PS - 248 İntrakranyal basınç artışında nadir bir sebep: COWDEN SENDROMU

Osman KİPOĞLU¹, Derya Güder¹, Esra Gürkaş¹, Safiye Güneş Sağır¹

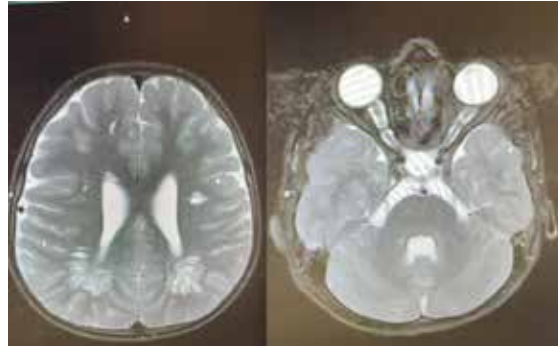
¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi

Amaç: Çocuklarda intrakranyal basınç artışı klinik pratikte çocuk nöroloji başvurularının bir bölümünü oluşturmaktadır. Göz dibi bulgularının erken saptanması tanı ve tedavi açısından önem arz etmektedir. Makrosefalinin nadir bir nedeni olup genetik tanı konulabilen bir hastalık olan Cowden sendromu intrakranyal basınç artışı yapabildiği için literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Yöntem: Polikliniğimize makrosefali nedeniyle yönlendirilen ve izleminde cowden sendromu tanısı alan 6 yaş kız hastanın beyin manyetik rezonans görüntüleme(MRG), genetik ve göz dibi bulguları sunuldu.

Bulgular: Hastamız motor gelişim basamaklarını geç kazanmıştı, özel eğitim ve fizyoterapi almıştı. Merkezimize başvurmadan önce kranyal görüntülmesi ve ilk basamak metabolik tetkikleri yapılmıştı. Beyin mrg'de posterior periventriküler ak maddedeki hiperintens sinyal artışları ve genişlemiş perivasküler mesafe bulguları ve makrosefali nedeniyle mukopolisakkaridoz ön tanısı konulduğu ancak ileri incelemelerde bundan uzaklaşıldığı görüldü. Hastanın PTEN geninde c.275 A > T p. (Asp92Val) missense heterozigot mutasyon tespit edildi. Otozomal dominant geçişli Cowden Sendrom 1 ile uyumlu idi. Anne ve babada mutasyon yoktu. De novo mutasyon olarak kabul edildi. Hastanın kranyal MRG bulguları literatürde daha önceden tanımlanmış Cowden sendromunun spesifik bulgularını içeriyordu. Rutin takiplerinde hastanın göz dibinde grade 1 papil ödem tespi edildi. Orbita MRG'de her iki gözde perioptik sinir bos mesafesinde belirgin artış, optik sinirde tortiyozite, ve orbita posteriorunda düzleşme gibi intrakranyal hipertansiyona ait bulgular tespit edildi. Hastaya Bos basıncı bakıldı ve 50 cmH2O gibi artmış bir değerle sonuçlandı. Hastaya asetozolamid başlandı. takibi devam etmektedir.

Cowden sendromu; genişlemiş perivasküle mesafe, intrakranyal hipertansiyon



Sonuç: Makrosefali ve görüntülemelerde genişlemiş perivasküler mesafelerin izlendiği hastalarda nadir bir sebep olan Cowden sendromu akla getirilmelidir. Cowden Sendromu hastalarında artmış intrakranyal basınç açısından hasta dikkatlice değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler : cowden sendromu , intrakranyal basınç artışı , makrosefali



PS - 249 Pediatrik Demiyelinizan Hastalıklarda Oligoklonal Bant ve IgG İndeksinin Birlikte Değerlendirilmesi: Beş Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Osman Kipoğlu¹, Derya Güder¹, Esra Gürkaş¹, Safiye Güneş Sağır¹

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk nörolojisi

Amaç: Pediatrik santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarının tanısı, heterojen klinik başvurular ve geniş ayırıcı tanı spektrumu nedeniyle güçlükler içermektedir. Oligoklonal bant (OKB) pozitifliği ve IgG indeksi artışı erişkin multipl sklerozda iyi tanımlanmış olsa da, pediatrik yaş grubunda bu testlerin klinik değeri ve birlikte değerlendirilmesinin katkısı net değildir. Bu çalışmada, OKB sonucuna dayalı gruplama ile pediatrik hastalarda OKB ve IgG indeksinin demiyelinizan hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Merkezimizde son beş yıl içinde 18 yaş altı 114 hastadan gönderilen BOS oligoklonal bant testleri retrospektif olarak incelendi. Hastalar OKB pozitif/zayıf pozitif ve OKB negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tetkik gönderilme nedenleri arasında demiyelinizan hastalık şüphesi, akut görme kaybı, miyelopati, açıklanamayan fokal nörolojik defisit, bilinç değişikliği ve tanısı netleşmemiş santral sinir sistemi tabloları yer almaktaydı. Hastaların kesin tanıları ve BOS IgG indeksi değerleri kaydedildi. IgG indeksi için üst sınır 0.7 kabul edildi.

Bulgular: Toplam 114 hastanın 41'i (%36) demiyelinizan hastalık tanısı aldı (multipl skleroz, optik nörit, transvers miyelit, ADEM). Demiyelinizan hastaların %68.3'ü OKB pozitif grupta yer aldı. OKB pozitif hastalarda demiyelinizan tanı oranı, OKB negatif gruba kıyasla belirgin olarak daha yüksekti. Demiyelinizan hastaların önemli bir kısmında OKB pozitifliği IgG indeksi normal sınırlarda iken saptandı. Multipl skleroz olgularının tamamında OKB pozitifliği mevcut olup, yaklaşık yarısında IgG indeksi eşlik eden şekilde yüksekti. Optik nörit ve transvers miyelit olgularında IgG indeksi artışı değişkenlik gösterdi.

Hastalarımızın Oligoklonal Bant (OKB) ve IgG İndekslerinin Tanılara Göre Dağılımı

TANI	TOPLAM (N)	IgG↑ + OKB+ (N, %)	Yalnız IgG↑ (N, %)	Yalnız OKB+ (N, %)	OKB ve IgG normal(N, %)
Tüm Hastalar	114	14 (12,3)	6 (5,3)	20 (17,5)	74 (64,9)
Demiyelinizan hastalıklar (toplam)	41	13 (31,7)	3 (7,3)	15 (36,6)	10 (24,4)
Multipl Skleroz	18	9 (50,0)	0	9 (50,0)	0
MOGAD	1	0	1 (100,0)	0	0
Optik Nörit	9	1 (11,1)	0	4 (44,4)	4 (44,4)
Transvers miyelit	9	1 (11,1)	2 (22,2)	1 (11,1)	5 (55,6)
ADEM	4	2 (50,0)	0	1 (25,0)	1 (25,0)
Diğer demiyelinizan hastalıklar	0	0	0	0	0
Psikiyatrik	4	0	0	0	4 (100,0)
Enfeksiyöz	13	0	1 (7,7)	0	12 (92,3)
Psödötümör serebri	3	0	0	1 (33,3)	2 (66,7)
Otoimmün ensefalit					
Diğer	51	1 (2,0)	2 (3,9)	4 (7,8)	44 (86,3)
Tanı konulamayan	2	0	0	0	2 (100,0)

Sonuç: Pediatrik hastalarda OKB pozitifliği, demiyelinizan hastalıklarla güçlü bir ilişki göstermektedir. IgG indeksi normal olsa dahi OKB pozitifliğinin sık izlenmesi, OKB'nin pediatrik demiyelinizan hastalıklarda intratekal inflamasyonu saptamada daha duyarlı bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : demiyelinizan hastalık , İgG indeksi , oligoklonal bant



PS - 251 Değişken Klinik Tablolarla Seyreden Sitotoksik Splenial Lezyon: Vaka Serisi

Ömer Lütfi Koyuncu¹, Başak Gökçay¹, Dilek Çavuşoğlu¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Afyon

Amaç: Korpus kallozum spleniumunda izlenen geçici diffüzyon kısıtlılığı ile seyreden klinik tablolar çocukluk çağında farklı etiyolojilerle ortaya çıkabilmektedir. Değişken klinik bulgularla başvuran ve sitotoksik splenial lezyon saptanan olguların klinik ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çocuk Nörolojisi Kliniğinde izlenen, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) korpus kallozum spleniumunda geçici diffüzyon kısıtlılığı saptanan yedi hasta retrospektif olarak incelendi. Klinik başvuru semptomları, laboratuvar sonuçları, elektroensefalografi (EEG), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri, uygulanan tedaviler ve izlem bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaşları 1-17 yıl arasında değişmekteydi. Başvuru semptomları arasında baş ağrısı, ateş, bilinç değişikliği, halüsinasyon, nöbet, hemiparezi ve yürüme güçlüğü yer aldı. Üç olguda ensefalopati tablosu izlenirken, dört olguda izlenmedi. Manyetik rezonans görüntüleme altı olguda izole splenial lezyon ve bir olguda ise periventriküler beyaz cevher tutulumunun eşlik ettiği splenial lezyon saptandı. BOS incelemesi yapılan olgulardan birinde HSV-1 PCR pozitifliği tespit edilirken, diğer olgularda enfeksiyöz etken gösterilemedi. EEG yapılan olguların tamamı normaldi. Klinik iyileşme HSV ensefaliti saptanan olgu dışında hızlı olup, kontrol MRG'lerde lezyonların gerilediği veya tamamen kaybolduğu izlendi. Altı olguda sekel izlenmezken, HSV ensefaliti ile seyreden bir olguda nöromotor gerilik saptandı.

Sonuç: Sitotoksik splenial lezyonlar çocukluk çağında geniş bir klinik spektrumla ortaya çıkabilen, çoğunlukla benign seyirli klinik-radyolojik bir sendromdur. Etiyolojide HSV-1 etkeni de göz önünde bulundurularak prognozunu da kötü olabileceği bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler: HSV-1, Kranial MRG, Sitotoksik Splenial Lezyon



PS - 254 GRIA1 Varyantı ile İlişkili Otizm Spektrum Bozukluğu ve Dirençli Epilepsi Olgu Sunumu

Özcan Yaniay Özarslan¹, Neslihan ÇELİKOĞLU², Stephanie Efthymiou³, Hüseyin PER²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Amaç: GRIA1 geni, AMPA reseptörünün GluA1 alt birimini kodlar. GRIA1'deki patojenik varyantlar erken başlangıçlı epilepsi, global gelişimsel gerilik ve entelektüel yetersizlik ile ilişkilidir. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sık eşlik eder. Bu bildiride infantil başlangıçlı dirençli epilepsi, ciddi nörogelişimsel etkilenme ve OSB kliniği bulunan GRIA1 gen mutasyonu saptanan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu: Epilepsi ve nörogelişimsel gerilik nedeniyle izlenen 15 yaşında kız hastanın prenatal, natal ve postnatal öyküsünde özellik saptanmadı. 8 aylıkken nöbetlerin başladığı, çoğunlukla bilinç kaybının eşlik ettiği motor nöbetler şeklinde olduğu ve çoklu antiepileptik tedavilere rağmen kontrol altına alınamadığı öğrenildi. Hastada belirgin gelişimsel gecikme mevcuttu ve konuşma gelişmemişti. Erken çocukluk döneminde OSB ve entelektüel yetersizlik tanıları aldı. Nörogörüntülemelerde sağ kaudat nukleusta kronik iskemik değişiklikler, EEG'de fokal epileptiform deşarjlar izlendi. Metabolik incelemeler normaldi. Genetik analizde GRIA1 geninde patojenik varyant saptandı.

Sonuç: Erken başlangıçlı epilepsi ve belirgin nörogelişimsel gerilikle başvuran, OSB bulgularının eşlik ettiği hastalarda sinaptik işlevle ilişkili genleri içeren genetik incelemeler önemlidir. GRIA1 varyantları bu klinik spektrumun nadir ancak anlamlı nedenleri arasındadır.

Anahtar Kelimeler: GRIA1, otizm spektrum bozukluğu, dirençli epilepsi



PS - 256 22q13.33 Triplikasyonuna Bağlı ARSA Psödoetersizliği, Sifrim-Hitz-Weiss Sendromlu Olgu: Literatürdeki İlk Vaka

Özlem ATEŞ YAMAN¹, Sibel Burçak Şahin Uyar², Berk ÖZYILMAZ³, Pınar GENÇPINAR⁴

¹İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı

²İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Anabilim Dalı

³İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı

Giriş: Metakromatik lökodistrofi (MLD), arilsülfataz A (ARSA) enzim eksikliğine bağlı gelişen ilerleyici nörodejeneratif bir hastalık olup, düşük ARSA aktivitesi tanıda önemli bir biyokimyasal belirteçtir. Ancak ARSA psödoetersizliği durumunda enzim düzeyleri düşük ölçülmesine rağmen klinik olarak MLD ile uyumsuz tablolar görülebilmektedir. Bu olguda, ARSA psödoetersizliği ile birlikte nadir bir genetik sendrom olan Sifrim-Hitz-Weiss sendromunun birlikteliği sunulmuştur.

Olgu: Yirmi dokuz aylık erkek hasta, ilk olarak 3,5 aylıkken hipotoni nedeniyle değerlendirilmiş olup 36+5 haftalık, sezaryen ile 3450 gram doğmuş ve yenidoğan döneminde özellik saptanmamıştır. Aile öyküsünde akrabalık bulunmamaktadır. Fizik muayenede hafif aksiyal hipotoni, baş kontrolünde gecikme ve normoaktif derin tendon refleksi izlenmiş, patolojik refleks saptanmamıştır. Hastanın gelişimsel değerlendirmesinde motor ve dil alanlarında gecikme olduğu görülmüştür. Yapılan tetkiklerde kreatin kinaz, metabolik incelemeler, kranial manyetik rezonans görüntüleme, elektromiyografi ve batin ultrasonografisi normal bulunmuş, spinal musküler atrofi açısından yapılan genetik analizde delesyon veya duplikasyon saptanmamıştır. Mikroarray analizinde 22q13.33 bölgesinde CPT1B, CHKB, MAPK8IP2, ARSA, SHANK3 ve ACR genlerini içeren triplikasyon ile Yq11.23 bölgesinde delesyon tespit edilmiştir. Tüm ekzom dizileme analizinde CHD4 geninde heterozigot ve DST geninde compound heterozigot varyantlar saptanmıştır. Biyokimyasal incelemede arilsülfataz A aktivitesi düşük bulunmasına rağmen hastanın klinik seyri, nörogörüntüleme bulguları ve elektrofizyolojik incelemeleri metakromatik lökodistrofi ile uyumlu değildir. Bu nedenle mevcut bulgular ARSA psödoetersizliği lehine değerlendirilmiştir. Genetik bulgular ve klinik özellikler birlikte ele alındığında hastanın Sifrim-Hitz-Weiss sendromu ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Sonuç: Bu olgu, düşük ARSA düzeylerinin her zaman metakromatik lökodistrofi anlamına gelmediğini ve ayırıcı tanıda ARSA psödoetersizliğinin mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca 22q13.33 bölgesindeki kopya sayısı değişikliği ile ARSA psödoetersizliği ve Sifrim-Hitz-Weiss sendromunun birlikteliği literatürde nadir olup dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Aril sülfataz A, Metakromatik lökodistrofi, Sifrim-Hitz Weiss Sendromu



PS - 258 Kreatin Biyosentez Bozukluklarında Erken Tanının Önemi: İki Aileden Olgu Serisi

Özlem ATEŞ YAMAN¹, Esra ER², Pınar GENÇPINAR³

¹*İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı*

²*Dr Behcet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Metabolizma Anabilim Dalı*

³*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı*

Giriş: Kreatin biyosentez bozuklukları, kreatin sentezi veya taşınmasını etkileyen nadir doğumsal metabolizma hastalıkları olup guanidinoasetat metiltransferaz (GAMT) eksikliği, arginin:glisin amidinotransferaz (AGAT) eksikliği ve kreatin taşıyıcı (CRTR) defekti olarak sınıflandırılır. Bu hastalıklardan özellikle GAMT eksikliği, erken tanı konulduğunda tedavi edilebilir olması nedeniyle klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Yöntem: Bu çalışmada, GAMT eksikliği tanısı alan iki aileye ait olgular, erken ve geç tanının klinik sonuçlara etkisini göstermek amacıyla sunulmuştur.

Bulgular: İlk ailede, 10 aylıktan itibaren nörogelişimsel gecikme nedeniyle izlenen, nonspesifik klinik ve laboratuvar bulgularına sahip, kranial manyetik rezonans görüntülemesi normal ve dismorfik bulgusu olmayan kız hastaya ancak 7 yaşında tanı konulabilmektedir. Tedavi sonrasında motor fonksiyonlarında belirgin düzelme gözlenmesine rağmen bilişsel alanda anlamlı iyileşme sağlanamamıştır. Aynı hastanın iki küçük kardeşi ise tanı sonrası neonatal dönemde taranarak erken tanı almış ve kreatin monohidrat ile ornitin tedavisi başlanmıştır; bu kardeşlerin nörogelişimsel sonuçlarının belirgin şekilde daha iyi olduğu izlenmiştir.

İkinci ailede ise nörogelişimsel gecikme ile başvuran kız hastada erken çocukluk döneminde GAMT eksikliği tanısı konulmuş, izlemde hipotoni, gelişimsel gecikme, davranış sorunları ve konuşma geriliği gözlenmiştir. Aynı ailede bilinen mutasyon nedeniyle erkek kardeş prenatal dönemde tanı almış ve doğumdan hemen sonra kreatin monohidrat ve ornitin tedavisi başlanmıştır. Bu hastada izlem süresince nörolojik muayenesi normal sınırlarda seyretmiş, baş kontrolünü zamanında kazanmış, sosyal iletişimi iyi ve nöbet öyküsü olmaksızın gelişim basamaklarının büyük ölçüde korunduğu görülmüştür. Diğer olguda ise tanı gecikmiş olup gelişimsel gerilik, konuşma gecikmesi ve davranış problemleri ön planda izlenmiş, tedaviye rağmen nörogelişimsel kazanımlar sınırlı kalmıştır. Aynı aileler içinde erken ve geç tanı alan bireylerin karşılaştırılması, erken tedavinin nörogelişimsel sonuçlar üzerindeki belirgin etkisini açıkça ortaya koymaktadır.

Sonuç: Sonuç olarak, kreatin biyosentez bozukluklarında gecikmiş tanı geri dönüşümsüz nörolojik hasara yol açabilirken, erken tanı ve tedavi ile normal veya normale yakın gelişim sağlanabilmektedir; bu nedenle bu hastalıkların yenidoğan tarama programlarına dahil edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: erken tanı, guanidinoasetat metiltransferaz, kreatin eksikliği sendromları



PS - 259 Çocukluk Çağında Anti-Ma2 Ensefaliti: Klinik Seyir, Sosyal Etkiler ve İmmünoterapötik Yaklaşımlar

Amaç: Anti-Ma2 ilişkili ensefalit; izole veya kombine limbik, diensefalik veya beyin sapını tutan paraneoplastik nörolojik bir sendromdur. Çocukluk çağında oldukça nadir olup bilinç durumunda bozulma, epileptik nöbetler ve nöropsikiyatrik bulgularla başvurulabilir. Burada epileptik nöbet, kendine ve çevresine zarar verme şikayeti ile tarafımıza başvuran ve Anti Ma-2 ensefaliti ilişkili paraneoplastik sendrom tanısı alan bir olgu sunuldu.

Olgu: 13 yaş erkek hasta epileptik nöbet, göz hareketlerinde kısıtlılık, kendine ve çevresine zarar verme şikayetleri ile Çocuk Nöroloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın yaklaşık 3 yıldan beri hem fokal hem de jeneralize özellikte tonik klonik vasıfta nöbetlerinin olduğu, işitsel ve görsel halüsinasyonlar ile birlikte nöbetlerden hemen sonra kendine ve çevresine zarar verme davranışlarının başladığı, başvurdukları dış merkezde antiepileptik ve antipsikotik tedavisi başlanıldığı öğrenildi. Özgeçmişinde kesici ve delici alet yaralanması ile üniversitemiz Çocuk Cerrahisi bölümünde yatışlı kaldığı öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde her iki göz hareketlerinde yukarı ve yanlara bakış kısıtlılığı ile birlikte şiddete meyilli davranış bozukluğu vardı. Aydede yüzü görünümü, bufalo hörgücü, akantozis nigrikans ve ekstremitelerinde strialar belirgindi. Tandem yürüyüşü bozuktu. İmmünoterapi öncesi paraneoplastik sendrom etiyojisine yönelik çekilen kontrastlı toraks, abdomen, pelvis bilgisayarlı tomografi, skrotal ultrasonografi normal raporlandı. Kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde; sağ tarafta insular korteks seviyesinde, temporal lobta, frontobazal lob posterior kesimlerinde hipokampus düzeyinde ağırlıklı olarak beyaz cevherinde etkilendiği FLAIR görüntülerde hiperintens ve difüzyon artışı gösteren IVKM sonrası kontrastlanmayan traseler mevcuttu. Hastanın elektroensefalografisinde sekonder jeneralize özellikte epileptiform aktivite gözlemlendi. Ekokardiyografi normaldi. Enfeksiyöz ve immüno-lojik tetkikler normal sonuçlandı. Otoimmun ve paraneoplastik ensefalit panelinde Anti-Ma2 pozitif sonuçlandı. Aylık IVIG ve pulse steroid tedavisi başlandı. Takiplerde nöropsikiyatrik semptomlarda gerileme gözlemlendi. Sosyal hizmetler tarafından koruma altına alınan hasta tedavinin 6. ayında ailesine geri verildi. Klinik bulguların düzelmesine rağmen devam eden radyolojik bulgular nedeniyle ritüksimab tedavisi planlandı.

Sonuç: Bu olgu, çocukluk çağında anti-Ma2 ensefalitinin hem klinik hem de sosyal boyutlarıyla multidisipliner yaklaşım gerektirdiğini göstermektedir. Uzun süreli IVIG tedavisi ile nöropsikiyatrik düzelme sağlanabilmiş, ancak devam eden beyin inflamasyonu ritüksimab gibi ileri immünoterapötik seçeneklerin gündeme gelmesine yol açmıştır. Geri dönüşümsüz nöronal hasar durumlarında tedavinin etkisi belirsiz olsa da, immünoterapi kullanılmalıdır. Uzun dönem izlem ve ileri immünoterapötik seçenekler, pediatrik nöroloji pratiğinde yol gösterici olabilir.



PS - 260 Klinik ve Fenotipik Özellikleri Basilicata-Akhtar Sendromu ile Uyumlu İlk Türk Hasta

Özlem Ersoy¹, Elif Perihan Öncel², Serdar Ceylaner³, İlknur Erol⁴

¹Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji

²Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji

³İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi, Klinik Genetik Birimi

⁴Özel Muayenehane, Emekli Öğretim Üyesi

Giriş ve Amaç: Basilicata-Akhtar Sendromu, MSL3 geninde heterozigot veya hemizigot varyantlardan kaynaklanan, hipotoni, global gelişimsel gerilik, beslenme güçlükleri, işitme kaybı ve zihinsel engellilik ile karakterize nadir görülen X'e bağlı nörogelişimsel bir bozukluktur. MSL3 geninde muhtemel patojenik bir varyant ile bu gen mutasyonuna sahip literatürdeki ilk Türk erkek çocuğu sunmayı amaçladık.

Olgu: Sekiz yaşında erkek hasta 3 yaşından itibaren nörogelişimsel gerilik ile takip edilmekteydi. Gebelik öyküsünde sorun tariflenmeyen annenin dördüncü gebeliğinden üçüncü çocuk olarak doğdu. Yenidoğan yoğun bakım yatışı veya hiperbilirubinemi öyküsü yoktu. Ailede gelişimsel gerilik, hipotoni veya nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Daha öncesinde süt çocukluğu döneminde gelişimsel gerilik, hipotoni ve nöbet şüphesi ile takip edilmişti. Desteksiz oturma bir yaşında, yürümenin 2 yaşında olması ile motor gelişim basamaklarında gerilik olduğu bildirildi. Yüzünde dismorfik özellikler not edildi. Elektroensefalografi normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde sağ lateral ventrikülün arka boynuzunda kistik oluşum mevcuttu. Tüm ekzom dizi analizinde MSL3 geninde işlev kaybına yol açtığı tahmin edilen, de novo hemizigotik ekleme varyantı tespit edildi. Fizik tedavi almaya ve öğrenme güçlüğü nedeniyle özel eğitim programlarına devam ediyor.

Sonuç: Basilicata-Akhtar sendromu ile uyumlu klinik ve fenotipik özelliklere sahip MSL3 geninde muhtemel patojenik bir varyant saptanması ile bu gen mutasyonuna sahip literatürdeki ilk Türk erkek çocuğu sunmayı amaçladık. Uzun dönemde takip sürecinde hastalığa bağlı morbidite ve çoklu sistemik tutulum için destekleyici önlemler göz önünde bulundurulmasına dikkat çekmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: MSL3, Nörogelişimsel gerilik



PS - 261 Protokadherin-12 (Pkdh12) İle İlişkili Bozukluklarda Potansiyel Bir Tedavi Seçeneği:Prednizolon

Özlem Ersoy¹, Elif Perihan Öncel², Serdar Ceylaner³, İlknur Erol⁴

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji

²Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji

³İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi, Klinik Genetik Birimi

⁴Özel Muayenehane, Emekli Öğretim Üyesi

Giriş ve Amaç: Protokadherin-12(PKDH12) eksikliğinin gelişimsel gecikme, epilepsi, mikrosefali, hareket bozukluğu, orta beyin malformasyonları ve intrakranyal kasifikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Klinik olarak yüksek interferon skorları ve interferonopatilerle örtüşen bir tablo olarak bildirilmesi nedeniyle prednizolon tedavisine iyi yanıt veren bir olguyu paylaşmayı amaçladık.

Olgu: İki aylık erkek bebek nöbet geçirme ve gelişimsel gerilik nedeniyle başvuru. Akraba evliliği yapmış, sağlıklı anne babanın ilk çocuğuydu. Gebelik öncesi ve doğum öyküsünde özellik yoktu. Doğumda baş çevresi 35 cm idi. Doğumdan itibaren teselli edilemeyen ağlama atakları ve aralıklı bacaklarda fleksiyon hareketleri mevcuttu. Bu duruma ek olarak izlemde baş ekstansiyonu şeklinde hareketleri de gözlemlendi. Bir aylıkken anormal göz kapağı hareketleri ve tonik vasıfta nöbetleri başlamıştı. Başka bir merkezde nöbetlerine yönelik fenobarbital ve vigabatrin tedavileri başlanmıştı. Aksiyal hipotoni ve baş kontrolünü sağlayamadığı görüldü. Düşük kulak, mikroretrognati ve baş çevresi büyümesinde gecikme vardı. Beyin tomografisinde beyin kalsifikasyonu saptanmadı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde benign eksternal hidrosefali ve korpus kallozum hipoplazisi görüldü. Elektroensefalografisinde anormal zemin aktivitesi ile sol temporal bölgeden kaynaklanan epileptiform aktivite saptandı. Tüm ekzom sekanslamada PKDH12 geninde, Diensefalik-Me-zensefalik Bileşke Displazisi Sendromu tip 1'e neden olan homozigot c.451c > t patojenik varyant tespit edildi. Yedi aylıkken nöbetleri ilaç tedavisine dirençli hale geldi ve elektroensefalografisinde burst-supresyon paterni gözlemlendi. PKDH12 eksikliği klinik olarak yüksek interferon skorları ve interferonopatilerle örtüşen bir durum olarak bildirildiği ve burst-supresyon paterni gözlemlendiği için prednizolon tedavisi başlandı. Nöbetleri kontrol altında, bilişsel işlevlerde ve baş kontrolünde iyileşme gözlemlendi.

Sonuç: Bu vakayla, prednizolon tedavisinin PKDH12 ile ilişkili bozukluklarda potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini vurgulamakta ve interferonopatilerde olası klinik örtüşmeyi vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi , Gelişimsel gerilik , PKDH12



PS - 262 Kohlschütter-Tönn Sendromunda Rett Sendromu Benzeri El Stereotipleri

Özlem Ersoy¹, Elif Perihan Öncel², Merve Tekin³, İlknur Erol⁴

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji, ²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, ³Genoks Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, ⁴Özel Muayenehane, Emekli Öğretim Üyesi

Giriş ve Amaç: Kohlschütter-Tönn sendromu (KTS), nadir görülen, genetik olarak heterojen otozomal resesif geçişli bir sendromdur. RODGI genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır. Epilepsi, amelogenezis imperfakto ve gelişimsel gecikme ile karakterizedir. Daha önce tanımlanmamış stereotipleri nedeniyle KTS fenotipik spektrumuna ek bulgusu nedeniyle sunulması amaçlanmıştır.

Olgu: Sekiz yaşında kız hasta, zihinsel gerilik, konuşamama ve epilepsi nedeniyle değerlendirilmek üzere yönlendirildi. Akraba evliliği yapmış sağlıklı ebeveynlerin ilk çocuğuydu. Gebelik öncesi ve doğum öyküsünde özellik yoktu. Nöbetleri başlayana kadar gelişimsel kilometre taşları yaşlarıyla uyumluydu. Bağımsız oturma 6 aylıkken, yürüme 16 aylıkken olmuş ancak konuşma hiç gelişmemiş durumdaydı. Jeneralize tonik klonik nöbetler 13 aylıkken ateşli nöbet şeklinde başlamış. Akut seri nöbet nedeniyle 16 aylıkken levitirasetam tedavisi başlanmış. Takipte tedaviye valproik asit eklenmiş. Fiziki ve nörolojik muayenesinde, mikrosefali, stereotipik el hareketleri ve dişlerde belirgin kahverengi-sarı renk değişikliği ile uyumluydu. Zihinsel engellilik belirgindi. Elektroensefalografisinde ve beyin manyetik rezonans görüntülemesinde spesifik anormallik tespit edilmedi. Tüm ekzom sekanslamada KTS ile ilişkili RODGI geninde homozigot, muhtemelen patojenik bir mutasyon tespit edildi. İki adet antiepileptik ilaçla nöbetleri kontrol altında ve özel eğitime devam ediyor.

Sonuç: KTS'nin fenotipik özellikleri normal gelişimden nöbet başlangıcına ve doğumdan itibaren gelişimsel gecikmeye kadar değişmekte ve entelektüel gelişim nöbet şiddetiyle ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak bu vaka erken başlangıçlı epilepsiye kadar normal gelişim göstermiş ve özellikle konuşma alanında belirgin nörolojik gelişimsel gerilik ile karakterize bir fenotip göstermektedir. Literatüre ek olarak bu vakada Rett sendromuna benzer el stereotipleri görülmesiyle KTS'nin spektrumunu genişlettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Amelogenezis imperfakto, RODGI, Stereotipi



PS - 267 Nadir Görülen Nörolojik Hastalıklarda Genetik ve Metabolik Testlerin Tanı Sürecine Katkısı

Gözde Soytürk Donat¹, Safa Mete Dağdaş², Tayfun Çinlet³, Sibel Burçak Şahin Uyar⁴, Berk Özyılmaz⁵, İnci Türkan⁶, Nihal Olgaç Dünder⁷, Pınar Gençpınar⁷

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği

⁷İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Amaç: Çalışmamız nadir görülen nörolojik hastalıklarda uygulanan genetik ve metabolik testlerin tanı sürecine katkısını gerçek yaşam verileriyle değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntem: İzmir Şehir Hastanesi'nde Çocuk Nöroloji başta olmak üzere Çocuk Metabolizma ve Çocuk Genetik kliniklerinde nörolojik tutulum ile semptom gösteren nadir hastalık tanısı olan ve/veya yüksek olasılıkla nadir hastalık şüphesi ile takip edilen 319 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Demografik veriler, fenotip özellikleri, görüntüleme bulguları, genetik testler (Panel-NGS, MLPA, Array-CGH, Wes-Tüm ekzom sekanslama) ve metabolik testler kayıt altına alınmıştır. Tanısal verim, testler arası ilişkiler ve tanı gecikmesine etkili faktörler ki-kare ve lojistik regresyon testleriyle analiz edilmiştir.

Bulgular: Olguların %59,2'si erkek olup medyan semptom başlangıç yaşı 2,1 yıl, medyan tanı yaşı 5,3 yıl olarak saptanmıştır. Başvuru semptomları içinde en sık epileptik nöbetler (%66,4) izlenmiş, bunu motor gelişim geriliği ve hipotoni (%14,4) ile yürüme güçlüğü (%13,1) takip etmiştir. Olguların %31,7'sine nadir nörolojik hastalık tanısı konulabilmiş, %68,3'ü tanısız izlenmektedir. Tanı alan hastaların değerlendirilmesinde, panel tabanlı genetik testler tanılarının %55,4'ünü sağlamış ve en yüksek tanısal verimi sunmuştur. Metabolik testler, Array CGH ve tüm ekzom dizileme (WES) özellikle seçilmiş olgularda ek tanısal katkı sağlamıştır. Panel sonucu normal gelen hastalarda WES başvuru oranı anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,001$).

Sonuç: Hedefli panel testleri, nadir nörolojik hastalıklarda ilk basamakta en yüksek tanısal getiriye sağlamaktadır. Panel-negatif olgularda WES ve Array-CGH tamamlayıcı değer sunmakta; metabolik testler ise seçilmiş fenotiplerde tanıyı desteklemektedir. Tanısal gecikmeyi azaltmak için geniş panel ve hızlı WES algoritmasının yaygınlaştırılması, yeniden analiz uygulamalarının ve aileye yönelik genetik danışmanlığın güçlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Genetik Testler, Nadir Hastalık, Tüm Ekzom Sekanslama



PS - 268 Nörogelişimsel Gerilik ve Epilepsinin Ultra Nadir Bir Nedeni: Yüksek HbF ile Seyreden BCL11A İlişkili Dias-Logan Sendromu

Safa Mete Dağdaş¹ , Ayça Yiğit² , Mehmet Semiz¹ , Mert Pekerbaş² , Uğur Özbek² , Pınar Gençpınar³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Dias-Logan sendromu (BCL11A ilişkili entelektüel yetersizlik), epilepsi ve otizm spektrum bozukluğu ile birlikte seyredebilen, günümüze kadar 27 vaka bildirilmiş bir nörogelişimsel sendromdur. Bu olgu sunumunda, çocuk nörolojisi pratiğinde tanısal gecikmeye neden olabilecek ultra nadir bir sendroma dikkat çekmek ve klinik-genetik ipuçlarını vurgulamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Nöromotor gelişim geriliği, epilepsi, entelektüel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu ve dismorfik bulgular nedeniyle izlenen 15 yaşındaki kız hastanın klinik seyri; nörogörüntüleme, elektroensefalografi, laboratuvar ve ileri genetik analiz bulguları ile birlikte değerlendirildi.

Bulgular: 34 gebelik haftasında, 1580 g doğan hastanın öyküsünde prematüriteye bağlı yenidoğan yoğun bakım yatışı mevcuttu. Fizik muayenede mikrosefali, ince üst dudak, hipertelorizm ve retrognati saptandı. Klinik tabloda belirgin entelektüel yetersizlik, ciddi konuşma geriliği, otizm spektrum bozukluğu ve absans nöbetleri mevcuttu. Kranial manyetik rezonans görüntüleme normaldi. EEG'de uyanıklık ve uykuda jeneralize 3-3,5 Hz diken-yavaş dalga deşarjları izlenerek jeneralize epilepsi ile uyumlu bulundu. Hastanın nöbetleri levetirasetam tedavisi ile kontrol altına alındı. Tüm genom dizilemede BCL11A geninde (NM_022893.4) heterozigot de novo p.Glu473* stop-gain varyant saptandı ve işlevsel proteini ortadan kaldıran bu varyant ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirildi. Bulgular, literatürde son derece nadir bildirilen Dias-Logan sendromu ile güçlü genotip-fenotip uyumu göstermekteydi. Sendromun fenotipik bir özelliği olan persistan fetal hemoglobinemi açısından gönderilen HbF düzeyi de yüksek saptandı (%4,5) ve tanıyı destekledi.

Sonuç: Bu olgu, epilepsi, otizm ve dismorfik bulguların eşlik ettiği nörogelişimsel bozukluklarda Dias-Logan sendromunun ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gereken ultra nadir bir genetik neden olduğunu ortaya koymaktadır. Yüksek HbF düzeyi, klinisyenler için atipik bir tanısal ipucu olup erken genetik tanı hasta yönetimi ve genetik danışmanlık açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: BCL11A , Dias Logan Sendromu , HbF



PS - 269 Gen-Bağımsızdan (ACMG) Fenotip Temelli Gen-Spesifik Yorumlamaya (ClinGen){ SCN1A VUS Varyantlarının Yeniden Değerlendirilmesi:Pilot Çalışma}

Safa Mete Dağdaş¹, Ümran Pota¹, Nurseda Göksoy Yılmaz², Selcan Keleşan², Altuğ Koç², Pınar Gençpınar³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Amaç: ACMG 2015 varyant kriterleri gene özgüllük içermeyen bir çerçeve sunmakta olup ClinGen girişimi, bu sınırlılığı aşmak amacıyla ACMG kriterlerini gen ve fenotip temelli yapılandırmayı önermektedir. Bu çalışmada, SCN1A geni için ClinGen VCEP tarafından önerilen gen-spesifik kriterlerin, VUS olgularına uygulanması ve ACMG ile karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: SCN1A geninde ACMG 2015 kriterlerine göre VUS varyant saptanan 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, nörogörüntüleme, EEG bulguları ve segregasyon analizleri kaydedildi. Aynı varyantlar, ClinGen SCN1A patojenite kriterleri üzerinden yeniden değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 12 hasta 2-18 yaş arasındaydı. SCN1A geninde 8 yanlış anlamlı, 2 intronik/splice-bölgesine yakın, 1 eş anlamlı (sinonim) ve 1 kanonik kırılma komşuluğunda yerleşimli varyant saptandı. Yanlış anlamlı varyantlar sodyum kanalının farklı fonksiyonel bölgelerine dağılmış olup belirgin bir patojenik kümelenme izlenmedi. ACMG 2015 değerlendirmesinde tüm olgular VUS olarak sınıflandırılmış ve kanıtlar çoğunlukla PM2 ve/veya PP3 kriterleri ile sınırlı kalmıştır. ClinGen SCN1A kriterleri uygulandığında ise gen-spesifik yaklaşım sayesinde bazı olgularda PM1, PS4 ve PM6 gibi klinik bağlamı daha doğrudan yansıtan ek patojenik kriterlerin kullanılabildiği görülmüştür. Buna karşın, ClinGen değerlendirmesi sonucunda da tüm olguların nihai sınıflaması VUS olarak kalmıştır.

Sonuç: Her varyant için ortak kullanılan ACMG kriterlerinin varyant değerlendirmede yetersiz kaldığı aşikardır. Fenotip temelli ClinGen SCN1A kriterleri, klinik fenotipi genetik değerlendirmeye daha etkin biçimde entegre ederek klinik uygulamada yorumlama açısından önemli bakış açısı sunmaktadır. Bununla birlikte, olgu grubumuzda gen-spesifik yaklaşım nihai patojenite sınıflamasını değiştirmemiştir. Daha büyük olgu grubunda etkin olabileceği düşünülmekte ve bu nedenle olgu taranmasına devam edilmektedir. Varyantların değerlendirilmesinde popülasyon bazlı, gen temelli fenotipik özelliklere dayanan skorlama sistemleri geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler :ACMG , Clingen , VUS



PS - 270 Çocukluk Çağında Frontal Başlangıçlı Absans Epilepsisi: Klinik, Elektroensefalografik ve Tedavi Özellikleri

Safa Mete Dağdaş¹, Nilay Lemay², Pınar Gençpınar³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Çocukluk çağı absans epilepsisi(ÇAE); tipik klinik ve elektroensefalografik özellikleri ile iyi tanımlanmış bir epilepsi sendromudur ve çoğu olguda tedaviye iyi yanıt verir. Bununla birlikte frontal başlangıçlı absans epilepsisi, ÇAE'nin daha dirençli seyir gösterebilen bir alt tipi olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada frontal başlangıçlı absans epilepsisi tanımlı hastalarımızın klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin literatürle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Pediatrik nöroloji kliniğimizde absans epilepsisi tanısıyla izlenen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çocukluk ve juvenil absans epilepsisi tanısı olan hastalar arasında EEG'de frontal başlangıçlı diken-dalga aktivitesini takiben tipik jeneralize 3 Hz diken-dalga paternleri gösteren olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipleri, EEG ve kranial MRG bulguları ile tedavi yanıtları kaydedildi.

Bulgular: Toplam 11 hasta (6 kız, 5 erkek) saptandı. Nöbet başlangıç yaşı ortalama 6,9 yıl (3–12) idi. Tüm hastalarda absans nöbetleri mevcut olup, 3 hastada ek olarak jeneralize tonik-klonik nöbet gözlemlendi. EEG'de 6 hastada bilateral frontal başlangıç, 5 hastada unilateral frontal başlangıç saptandı. Kranial MRG yapılan 9 hastanın tamamı normaldi. İki hasta tedavisiz izlenirken, 4 hasta monoterapi ve 5 hasta politerapi almaktaydı. Üç hastada öğrenme güçlüğü ve/veya davranış sorunları mevcuttu.

Sonuç: Hastalarımızda nöbet başlangıç yaşı ve normal nörogörüntüleme bulguları literatürle uyumluydu. Bilateral frontal başlangıç oranı literatüre kıyasla benzer düzeyde saptandı. Politerapi gereksiniminin yüksekliği, frontal başlangıçlı absans epilepsilerinin daha dirençli seyir gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca öğrenme ve davranış sorunlarının eşlik edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalar alt tipin prognozunu daha net ortaya koyacaktır.

Anahtar Kelimeler : Absans Epilepsi , Frontal , Pediatrik



PS - 271 TRIO Geninde Derin İntronik De-Novo Varyant ile İlişkili Şizensefali ve Dirençli Epilepsi: Türkiye'den İlk Olgu

Safa Mete Dağdaş¹ , Ayça Yiğit² , Mehmet Semiz¹ , Mert Pekerbaş² , Uğur Özbek² , Pınar Gençpınar³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: TRIO geni ile ilişkili nörogelişimsel bozukluklar nadir görülmekte olup bugüne kadar bildirilen patojenik varyantlar ağırlıklı olarak ekzonik missense, truncating veya kanonik splice-site değişiklikleridir. TRIO geninde derin intronik varyantlara bağlı klinik vaka bildirimi literatürde bulunmamaktadır. Bu bildiride, TRIO geninde derin intronik, de-novo varyant saptanan; şizensefali, dirençli epilepsi, entelektüel yetersizlik ve konuşma geriliği ile seyreden, Türkiye'den bildirilen ilk olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: On bir yaşında kız hastanın klinik özellikleri, nörogelişimsel seyri, elektroensefalografi, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve genetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Genetik inceleme kapsamında önce tüm ekzom dizileme(WES), ardından tüm genom dizileme(WGS) uygulandı. Saptanan varyant ACMG kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Hasta term doğmuş olup yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü yoktu. Nöromotor gelişim basamakları belirgin olarak geri seyreden olgunun klinik izleminde orta-ağır düzeyde entelektüel yetersizlik, konuşma geriliği ve dirençli jeneralize epilepsisi mevcuttu. Muayenesinde bitemporal darlık, mikro-ret-rognati, dental maloklüzyon, ince el parmakları, küçük el ayaları ve ayak tarakları, ince-uzun vücut yapısı ve strabismus dikkati çekmekteydi. Kraniyal MRG'de kapalı tip şizensefali saptandı. WES analizinde klinik ilişkili varyant saptanmazken, Trio-WGS ile TRIO geninin 56. ekzonuna 259 baz uzakta hetero-zigot c.8613-259C > T derin intronik de novo varyant tespit edildi. Literatürde ilk kez bildirilen bu varyantın çerçeve kayması ve erken sonlanmaya sebep olduğu saptandı. In-silico tahmin araçlarıyla yeni bir kırılma bölgesi oluşturarak patojenik olabileceği düşünülen varyant hastamızın fenotipi ile uyumluydu.

Sonuç: Bu olgu, nadir nörogenetik hastalıkların tanısında trio-WGS'nin önemini vurgulamaktadır. TRIO gen ilişkili nörogelişimsel bozukluklarda derin intronik varyantların patogeneze rolüne dikkat çeken ilk klinik bildirim olup, şizensefali birlikteliği ile literatüre yeni ve özgün bir fenotipik katkı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: derin intronik , şizensefali , TRIO



PS - 272 Parmak Ucunda Yürümenin Nadir Bir Nedeni: MYOT ilişkili Miyofibriller Miyopati

Naz Gülhan¹ , Safa Mete Dağdaş² , Pınar Gençpınar³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: MYOT geni, Z-disk organizasyonu ve sarkomer bütünlüğünde rol oynayan miyotilin proteinini kodlar. MYOT mutasyonları, yavaş progresyon gösteren miyofibriller miyopatiler (MFM) ile ilişkilidir ve çoğunlukla erişkin yaşta ortaya çıkar. Bu çalışmada, parmak ucunda yürüme ile başvuran ve çocukluk çağında tanı alan MYOT ilişkili MFM olgusu sunulmuştur.

Yöntem: Parmak ucunda yürüme yakınması ile başvuran 10 yaş erkek hastanın klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve genetik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Term doğumlu hastada nöromotor gelişim basamakları normaldi; parmak ucunda yürüme 6–7 yaşlarında fark edilmişti. Kognitif işlevler normaldi. Üst ekstremitte kas gücü 5/5, alt ekstremitte distal kas gücü 4/5 idi. Alt ekstremitte derin tendon refleksleri ve Aşil refleksleri alınamadı; Babinski refleksi normaldi. Topuk üzerinde yürüyemiyor, parmak ucunda yürüyebiliyordu. CK düzeyi 118 U/L idi. Kraniyospinal MRG'de 13 mm retrokerebellar araknoid kist dışında patoloji saptanmadı. Kardiyak değerlendirme normaldi. ENMG'de alt ekstremitelerde duysal aksonal nöropati ile uyumlu bulgular izlendi. Nöromüs-küler panelde MYOT geninde heterozigot de novo patojenik varyant (c.163T > C, p.Ser55Pro) saptandı.

Sonuç: MYOT ilişkili MFM; distal kas güçsüzlüğü, hiporefleksi, tendon kontraktürleri, parmak ucunda yürüme, hafif CK yüksekliği ve periferik nöropati ile seyredebilir. Genetik heterojenite (DES, CRYAB, BAG3, FLNC, LDB3, TTN, FHL1, DNAJB6) dikkat çekicidir. Olgumuz, MFM'nin tipik olarak erişkin başlangıçlı olmasına karşın çocukluk çağında da karakteristik bulgularla ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Miyofibriller Miyopati , MYOT , Parmak ucunda yürüme



PS - 273 Çocukluk Çağında Otoimmün Bazal Ganglia Hastalıklarının Klinik ve Prognostik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Safa Mete Dağdaş¹, Olgay Bildik², Günce Başarır³, Pınar Gençpınar⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Diyarbakır

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Otoimmün bazal ganglia hastalıkları; bazal ganglia tutulumuna bağlı olarak hareket bozuklukları, ani başlangıçlı nöropsikiyatrik belirtiler ve ensefalopati tabloları ile seyreden, immün aracılı santral sinir sistemi hastalıklarıdır. Bu spektrum çocukluk çağında Sydenham koresi, PANDAS, bazal ganglia ensefaliti, anti-NMDA reseptör ensefaliti ve sistemik otoimmün hastalıklara (SLE, antifosfolipid sendromu) bağlı bazal ganglia tutulumları gibi farklı klinik fenotiplerle ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada, otoimmün bazal ganglia hastalıkları spektrumunda yer alan olgularımızın klinik ve prognostik özelliklerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Merkezimizde izlenen ve otoimmün bazal ganglia hastalığı tanısı alan çocuk hastalar retrospektif olarak incelendi. Olgular klinik prezentasyon, etiyoloji ve tanısal sınıflamaya göre değerlendirildi; tanımlar literatürde tanımlanan otoimmün bazal ganglia hastalıkları spektrumuna göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Toplam 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama başvuru yaşı $11,0 \pm 3,3$ yıl idi. Olguların 11'i PANDAS, 2'si anti-NMDA reseptör ensefaliti, 2'si Sydenham koresi tanısı aldı. PANDAS olgularında ani başlangıçlı obsesif-kompulsif belirtiler, tikler ve davranış değişiklikleri ön plandaydı. Anti-NMDA reseptör ensefaliti olan hastalarda belirgin hareket bozuklukları ve ensefalopatik bulgular izlendi. Sydenham koresi olgularında akut başlangıçlı, generalize koreiform hareketler mevcuttu ve her iki hastada da kardiyak tutulum saptandı. Klinik tablolar bazal ganglia tutulumu ve otoimmün mekanizmalar ile uyumluydu.

Sonuç: Bu çalışma, otoimmün bazal ganglia hastalıklarının çocukluk çağında farklı klinik fenotipler ve değişken prognoz ile seyrettiğini göstermektedir. PANDAS, Sydenham koresi ve otoimmün ensefalitler spektrumun önemli alt gruplarını oluşturmakta olup, klinik farkındalığın artırılması erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler : Otoimmün bazal ganglia hastalıkları , PANDAS , Sydenham Koresi



PS - 274 Tekrarlayan Multifokal Meningoensefalitin Nadir Bir Nedeni {Pediatrik Sjögren Sendromu, Dinamik MRG Bulguları ve Obinutuzumab Tedavisi}

Safa Mete Dağdaş¹, Hande Ilgaz Tüzen², İnci Türkan³, Belde Kasap Demir⁴, Pınar Gençpınar⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İzmir

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, İzmir

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

⁵İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Pediatrik Sjögren Sendromunda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadirdir ve genellikle periferik nöropati ön plandadır. Tekrarlayan, multifokal meningoensefalit Sjögren sendromunun SSS tutulumunda daha önce bildirilmemiş bir fenotiptir. Bu çalışmada tekrarlayan santral tutulum fenotipini ve tedaviye dirençli olguda obinutuzumab kullanımını sunmayı amaçladık.

Yöntem: İki yıllık izlem süresince çoklu meningoensefalit atağı geçiren 16 yaş kız hastanın klinik, laboratuvar, BOS, seri manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nörofizyolojik ve tedavi yanıt verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kusma, bilinç bulanıklığı ve jeneralize tonik-klonik nöbet ile başvuran hastanın tetkiklerinde BOS'ta protein artışı ve pleositoz saptandı; kültür ve viral belirteçler negatifti. MRG'de bilateral frontal medial alanlarda ve sağ kaudat başına uzanan inflamatuvar lezyonlar izlendi. IVIG sonrası tam klinik ve radyolojik düzelme sağlandı. Ancak 7 ay sonra relaps gelişti ve toplam 2 yıllık süreç içerisinde hastanın 12 adet meningoensefalit atağı oldu. Ataklarda değişken nörolojik bulgular (ataksi, baş ağrısı, nöbet, diplopi, nistagmus, ensefalopati) izlendi. Seri MRG'lerde frontal, temporal, bazal ganglion, serebellum ve beyin sapında migratuar ve geri dönüşümlü tutulum saptandı. Bu ataklar sırasında hastanın 2 kez solunum sistemide etkilenecek yoğun bakım ihtiyacı oluştu. ENMG'de aksonal nöropati mevcuttu. Minör tükürük bezi biyopsisinde Chisholm skor 4 ile uyumlu olmasıyla nöro-Sjögren tanısı konuldu. Hastaya ataklar sırasında uygulanan IVIG tedavisi atak kontrolünde başarı sağlamasına rağmen atakların tekrarlamasını engellemedi. Steroid, siklofosfamid ve rituksimab tedavilerine rağmen de hastanın meningoensefalit atakları devam etti. Hastaya Obinutuzumab tedavisi uygulandıktan sonra yeni atak gözlenmedi.

Sonuç: Tekrarlayan meningoensefalit ile gelen hastalarda Pediatrik Nöro-Sjögren tekrarlayan ve multifokal bir meningoensefalit fenotipi akılda tutulmalıdır. Klasik tedavilere dirençli olgularda obinutuzumab etkili bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler : Obinutuzumab , Santral Sinir Sistemi , Sjögren



PS - 275 Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Manyetik Rezonans Spektroskopisi: Gerçek Yaşam Verileri

Safa Mete Dağdaş¹, Ömer Yıldız², İnci Türkan³, Özlem Ateş Yaman⁴, Sibel Burçak Şahin Uyar⁵, Pınar Gençpınar⁶

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

³Sağlık Bakanlığı, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği

⁴Sağlık Bakanlığı, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

⁵Sağlık Bakanlığı, İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

⁶İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada, çocuk nörolojisi pratiğinde manyetik rezonans spektroskopinin (MRS) kullanım alanlarını ve tanısal sürece katkısını gerçek yaşam verileri üzerinden değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çocuk nörolojisi kliniğinde MRS çekilen 55 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, MRS çekilme endikasyonları, klinik başvuru şikayetleri ve MRS bulguları analiz edildi. Anormal MRS saptanan olgularda metabolit değişiklikleri ayrıntılı olarak incelendi. MRS'nin tanısal sürece katkısı; tanı koydurucu, tanıyı destekleyici, ayırıcı tanıyı daraltıcı olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Olguların %65,5'i erkekti; yaş ortalaması 8,1 yıl (medyan 7, aralık 1–19) idi. En sık MRS çekilme endikasyonu nörometabolik hastalık şüphesi (%76,4) olup, bunu beyin tümörü ayırımı (%12,7) ve demiyelinizan hastalıklar (%10,9) izledi. Başvuru şikayetleri ağırlıklı olarak gelişimsel sorunlar (%70), otizm spektrum bozukluğu (%30) ve epilepsi/nöbet öyküsü (%20–25) idi. MRS bulguları 43 olguda (%78,2) normal, 12 olguda (%21,8) anormal bulundu. MRS'nin tanısal sürece katkısı; tanı koydurucu %1,8 (n=1), tanıyı destekleyici %12,7 (n=7), ayırıcı tanıyı daraltıcı %7,3 (n=4) olarak değerlendirildi. Anormal MRS saptanan bir olguda kreatin pikinin izlenmemesi serebral kreatin eksikliği açısından tanı koydurucu olmuş; genetik incelemede hastanın GAMT geninde homozigot c.327G > A (p.Lys109=) varyantı saptanarak tanı doğrulanmıştır. Ayrıca MRS sonucu normal olan, ancak aile öyküsü ve gelişim geriliği nedeniyle genetik inceleme yapılan bir olguda GAMT geninde homozigot c.144dupC (p.Tyr49Leufs*36) mutasyonu saptanarak serebral kreatin eksikliği sendromu tanısı konulmuştur.

Sonuç: MR spektroskopisi, çocuk nörolojisi pratiğinde seçilmiş endikasyonlarda tanısal sürece anlamlı katkı sağlamaktadır. Ancak MRS normal olsa dahi serebral kreatin eksikliği gibi nadir nörometabolik hastalıklarda, klinik ve aile öyküsü ile genetik incelemenin birlikte değerlendirilmesi tanı açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler : çocuk nöroloji , manyetik rezonans spektroskopisi , serebral kreatin eksikliği



PS - 276 LRP4'ün $\beta 3$ Propeller Domaininde Saptanan Yeni Bir Varyant ile İlişkili Konjenital Miyastenik Sendrom Tip 17

Aytül Gül-Mete¹ , Ayça Yiğit¹ , Sema Bozyaka Yılmaz² , Mert Pekerbaş¹ , Pınar Gençpınar³ , Gülçin Çakan Akdoğan¹

¹İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Bursa

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Konjenital miyastenik sendromlar (KMS), nöromusküler kavşağın yapı ve işlev bozuklukları ile karakterize, klinik açıdan oldukça heterojen nadir hastalıklar grubudur. Bu çalışmada, KMS tip 17 (CMS17) ile ilişkili olarak LRP4 geninin $\beta 3$ propeller domaininde saptanan yeni bir varyantın klinik ve yapısal özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: CMS17 klinik bulguları bulunan bir yaşındaki hastada tüm ekzom dizileme uygulanmıştır. Saptanan varyantın patojenitesi in silico analiz araçları ile değerlendirilmiş, evrimsel korunmuşluk analizi yapılmış ve üç boyutlu protein modellemesi ile yapısal etkileri incelenmiştir.

Bulgular: Hastada pitoz, hipotoni, kas güçsüzlüğü ve solunum sıkıntısı ile uyumlu klinik tablo mevcuttu. Genetik analizde LRP4 geninin $\beta 3$ propeller domaininde daha önce bildirilmemiş, homozigot missense varyant c.3388G > A (p.A1130T) saptandı. In silico analizler, A1130 aminoasidinin evrimsel olarak yüksek derecede korunmuş olduğunu ve A1130T değişiminin patojenik etkili olduğunu öngördü. Üç boyutlu protein modellemesi, A1130T varyantının hidrojen ve hidrofobik bağlarda artışa yol açarak $\beta 3$ propeller domaininde rijidite artışı oluşturduğunu gösterdi.

Sonuç: Bu bulgular, A1130T varyantının MuSK'a doğrudan bağlanmaksızın, $\beta 3$ propeller domaini-MuSK etkileşimini lokal olarak bozarak bağlanma afinitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız, CMS17 patogenezi ile ilişkili yeni bir LRP4 varyantını ortaya koymakta olup, altta yatan mekanizmaların aydınlatılması ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından ileri deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Konjenital Miyastenik Sendrom , LRP4 , $\beta 3$ Propeller Domain



PS - 277 Sinonim ancak Patojenik: PEX16 c.111A>G Varyantının Splicing Üzerine Etkisi

İnci Yaprak¹ , Tuğçe Batur¹ , Pınar Gençpınar² , Ayça Yiğit¹ , Evin İşcan¹ , Uğur Özbek¹

¹İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Amaç: PEX16 geni, peroksizomal membran biyogenezinde kritik rol oynar ve Zellweger spektrum bozukluğunun patogeneğinde temel öneme sahiptir. Sinonim ve splicing bölgesine yakın varyantlara ilişkin bilgi sınırlıdır ve bu durum klinik önemi bilinmeyen varyantların patojenitesinin gözden kaçmasına yol açabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, kanonik donör splice bölgesinin hemen üstünde yer alan homozigot sinonim PEX16 c.111A > G (p.Ala37=) varyantının splicing ve peroksizomal fonksiyon üzerindeki etkilerini çok yönlü yaklaşımla değerlendirmektir.

Yöntem: Zellweger spektrum bozukluğu ön tanısı ile izlenen hastada tüm ekzom dizileme ile saptanan PEX16 c.111A > G varyantı ACMG kriterlerine göre VUS olarak değerlendirildi. Varyantın RNA splicing üzerindeki olası etkileri Human Splice Finder, MaxEntScan ve SpliceAI ile analiz edildi. RNA-bağlayıcı protein motif değişiklikleri ve protein membran topolojisi Phobius, TOPCONS, SCAMPI, PolyPhobius ve PSIPRED araçlarıyla incelendi. In silico bulgular, PCR, jel elektroforezi ve Sanger dizileme ile fonksiyonel RNA analizi yapılarak doğrulandı.

Bulgular: Altı aylık hastada ağır nöromotor gelişim geriliği, hipotoni, nöbetler ve fasiyal dismorfizm mevcuttu; çok uzun zincirli yağ asidi profili peroksizomal disfonksiyon ile uyumluydu. In silico analizler, varyantın splice donör gücünü azalttığını ve artmış ekzon skipping riski oluşturduğunu gösterdi. Fonksiyonel RNA analizi, ekzon 1'de 76 baz çifti delesyon ile sonuçlanan anormal splicing'i doğruladı. Ayrıca splicing düzenleyici RNA-bağlayıcı protein motiflerinde değişiklikler ve N-terminal membran topolojisinde bozulma saptandı.

Sonuç: Bu çalışma, aminoasit değişimi oluşturmeyen homozigot sinonim PEX16 c.111A > G varyantının splicing mekanizmasını bozarak patojenik etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bulgular, sinonim varyantların ZSB patogeneindeki rolünün dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler : PEX16 , Sinonim , Zellweger



PS - 278 Pediatrik Konvülsif Status Epileptikus'ta "Nöbet Eylem Planının" Net Etkileri: "Bir Anket Çalışması"

Pınar ÖCBE¹, Sinem GÜNGÖREN¹, Seda KANMAZ², Kübra AYTEMÜR³, Özlem ACAR², Burcu Güliz ÇIRPANLI ARI², Erdem ŞİMŞEK², Caner TURAN⁴, Ali YURTSEVEN⁴, Eylem Ulaş SAZ⁴, Sanem YILMAZ², Hasan TEKGÜL²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı

Giriş

Epileptik nöbetler sırasında bakım verenlerin zamanında uygun müdahalesi, konvülsif status epileptikusa (KSE) ilerlemeyi önlemek, morbiditeyi azaltmak açısından kritik öneme sahiptir. Acil durumlarda bakım verenlere "Nöbet Eylem Planı" (NEP) önerilmektedir. Bu çalışmada, bakım verenlerin bilgi düzeyi, tereddütleri, hastane öncesi yönetim uygulamaları değerlendirilmiş; yazılı bir NEP'e sahip olmanın pediatrik KSE'de acil servis sonuçları üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Yöntem

Bir yıl içerisinde Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Acil Servisi'ne KSE tanısıyla başvuran 119 çocuk retrospektif olarak incelendi. Klinik ve demografik veriler hasta dosyalarından elde edildi. Ailelere yapılandırılmış bir telefon anketi uygulanarak nöbet ilk yardım bilgisi, NEP eğitimi alma durumu, yazılı plan mevcudiyeti, kurtarıcı ilaçlara erişim, ilaç uygulamasına yönelik tereddütler değerlendirildi. Bilgi düzeyi 10 maddelik test ile nicel olarak ölçüldü. Hastane öncesi müdahale, acil servise varışta nöbetin devam etmesi, refrakter KSE, yoğun bakım yatışı, entübasyon gereksinimi ve nörolojik sonuçlar analiz edildi.

Bulgular

Toplamda 81 (%68) hastanın ailesinin bir NEP'e sahip olduğu belirlendi. Ailelerin %61,3'ü sözel NEP eğitimi aldığını bildirirken, yalnızca %6,7'sinin yazılı bir plana sahip olduğu saptandı. Eğitim almış bakım verenlerin bilgi puanları, eğitim almayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($7,53 \pm 1,94$; $5,22 \pm 2,51$; $p < 0,001$). Dikkat çekici olarak, yazılı NEP'e sahip olan hastaların hiçbirinde acil servise varışta devam eden nöbet saptanmazken, yazılı planı olmayan hastaların %79,7'sinde nöbetin devam ettiği görüldü ($p = 0,013$).

Tablo 1. Bakım Verenlerin Nöbet Eylem Planı (NEP) Eğitimi ve Bilgi Durumu

	n (%)
NEP Eğitimi Alma Durumu	81 (68)
Yazılı NEP Varlığı	8 (6,7)
İlk Yardım Eğitimi	36 (30,3)
Evde Kurtarıcı İlaç Kullanımı	5 (7,2)

Sonuç

Sözel eğitim bakım verenlerin bilgi düzeyini artırmakla birlikte, zamanında hastane öncesi müdahaleyi sağlamak için tek başına yeterli değildir. Yazılı nöbet eylem planlarının, acil servise başvuruda devam eden nöbetlerin tamamen ortadan kalkması ile ilişkili olması, pediatrik epilepsi bakımında kritik, düzeltilebilir bir boşluğa işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, konvülsif status epileptikus, nöbet eylem planı



PS - 280 Vitamin B12 Eksikliği Tedavisinde Ortaya Çıkan İstem Dışı Hareketler: Video-Olgu Sunumu

Özlem Özsoy¹, Ceren Ceylan Kırac¹, Neryal Tahta², Sibel Burçak Şahin Uyar³, Pınar Gençpınar⁴

¹İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

²İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Kliniği

³İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

Giriş: İstem dışı hareketler, vitamin B12 tedavisinin başlanması takiben birkaç gün içinde ortaya çıkan nadir görülen bir durumdur. Genellikle şiddetlidir, hiperkinezik karakterdedir, dokunsal uyarı ve uyanıklıkla artar, uykuda ise daha silik olmakla birlikte devam edebilir. Burada vitamin B12 eksikliği tedavisi alan ve istem dışı hareketleri gelişen 8 aylık kız olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu: Gelişim geriliği, pansitopeni nedeniyle yatan sekiz aylık kız hastanın tetkiklerinde vitamin B12 düzeyinin ciddi derecede düşük (<83 pg/mL) olduğu ve günlük 100 mcg intramusküler tedavi başlandığı öğrenildi. Tedavinin beşinci gününde ortaya çıkan kollarda klonik atım, parmaklarda otomatizma, ellerde ince tremor, ağız şapırdatma ve yalanma, sol ağız kenarında klonik atım, dilde fasikülasyon hareketleri nedeniyle değerlendirildi. Hasta letarjik ve hiporeaktif ancak bilinçte belirgin bir bozulma yoktu. Akut dönemde yapılan Beyin BT' de bifrontotemporoparietal bölgede benign eksternal hidrosefali ve serebral parankimde dağınık yerleşimli milimetrik kanama olabilecek hiperdens alanlar saptandı. Kranial MRG ve difüzyon MRG' de bifrontotemporoparietal bölgede benign eksternal hidrosefali ile sağ tarafta subdural hemoraji izlendi. Ayrıca bilateral korpus striatumda iskemi ile uyumlu difüzyon kısıtlılığı dikkati çekti. MR Anjiyografi normaldi. Hastanın istem dışı hareketleri epileptik nöbet aktivitesi olarak değerlendirildi ve levetetirasetam tedavisi 40 mg/kg' dan yüklenip 20 mg/kg' dan idameye geçilmesine rağmen klinikte değişiklik olmaması nedeniyle fenitoin 15 mg/kg' dan yükleme, 5 mg/kg' dan idameye geçildi. Tedavilere rağmen istem dışı hareketleri devam eden olgu status epileptikus olarak kabul edildi ve yoğun bakıma alınarak midazolam infüzyonu başlandı. Alınan kontrol tetkiklerinde vitamin B12 düzeyi >2000 pg/mL gelmesi üzerine vitamin B12 tedavisi ile istem dışı hareketler arasında ilişki olabileceği düşünülerek Vitamin B12 tedavisi kesildi ve antinöbet tedavileri kesildi. Semptomların şiddeti nedeniyle klonazepam ve pirasetam tedavisi başlandı ve istemsiz hareketler başarılı bir şekilde tedavi edilerek kısa sürede tamamen kayboldu. Yapılan video-EEG incelemesinde yaşı ile uyumlu normal uyanıklık EEG bulguları mevcuttu ve dilde fasikülasyon esnasında iktal ya da interiktal aktivite gözlenmedi.

Tartışma ve Sonuç: Vitamin B12 eksikliği tedavisini takiben gelişen istem dışı hareketler nadir görülmekte olup epileptik nöbetlerle karışabilmektedir. Ekstansiyatör ve inhibitör sistemler arasındaki dengenin geçici olarak bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Video-EEG, bu tabloların doğru tanımlanması ve ayırıcı tanısında son derece değerli bir yöntemidir.

Anahtar kelimeler: vitamin B12 eksikliği, kobalamin, istem dışı hareketler, nöbet, video EEG



PS - 283 Çölyak Hastalarında Epilepsiyi Unutma!

Sedat Işıkkay¹, Ayşe Kaçar Bayram²

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

²Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

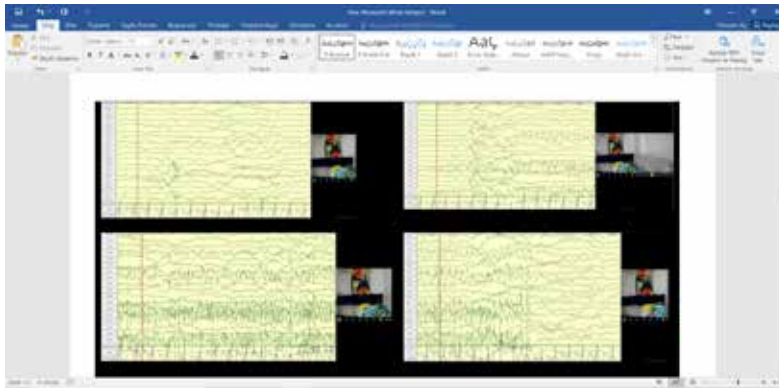
Amaç: Çölyak hastalığı, gluten içeren gıdaların ağızdan alımı sonrasında gelişen bir enteropatidir. Çölyak hastalarında epilepsi sıklığı, genel popülasyona göre yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Oksipital lob epilepsisi olan çocuklarda çölyak hastalığı diğer epilepsi tiplerine göre daha sık oranda görülmektedir. Bu olgu sunumunun amacı çölyak hastalığı tanılı çocuklarda uyku esnasında anlam verilemeyen uyanma, garip hareketlerin epilepsi açısından değerlendirilmesinin önemidir.

Yöntem: Hastaya Video-EEG yapıldı.

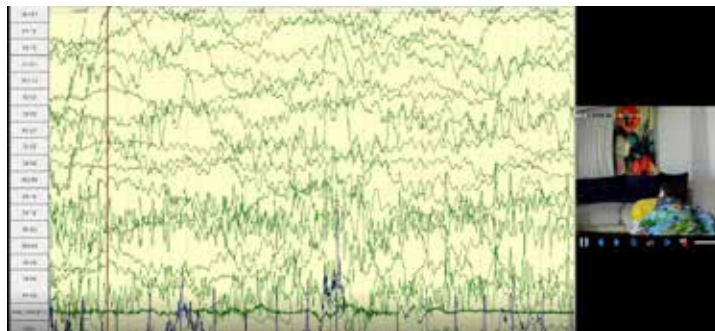
Bulgular: 10 yaşında kız çocuğu, özellikle gece uykudayken bir anda uyanma, anlamsız el kol hareketleri yapma bazen boş bakma, çevresine yanıtsızlık ve kısa süreli kişileri tanıyamama gibi ataklar nedeniyle ailesi tarafından getirildi. Hastanın bu atakları genellikle 2 dakikaya kadar sürmekte; sonrasında kendine gelerek gece uykusuna devam etmekteydi. Bu şikâyetleri bir yılı aşkın bir süredir vardı. Özgeçmişinde hastanın 2 yaş civarında büyüme geriliği nedeniyle tetkik edilerek Çölyak hastalığı tanısı almış olduğu öğrenildi. Diyetine uymayan hastanın doku transglutaminaz-IgA (dTG-IgA) değeri pozitif idi. Rutin uyku ve uyanıklık EEG'si normaldi. Hastanın Video-EEG kaydında hastanın elektroklinik bulguları kaydedildi. NREM 2 uykusu sırasında, sağ hemisferin oksipital bölgesinde ani olarak 18-20 Hz hızlı beta aktivitesi ortaya çıktığı gözlemlendi. Birkaç saniye sonra bu aktivite 8-9 Hz sivri-yavaş dalga paternine dönüştü. Aynı anda, sol hemisferin oksipital bölgesinde ritmik, keskin konturlu 4-5 Hz theta aktivitesi izlendi. Nöbet aktivitesi 70 saniye sürdü ve sağ hemisferdeki hızlı aktivitelerin üst üste binmesiyle oluşan delta-theta aktivitesi ve sol hemisferde 2 Hz ritmik delta aktivitesi ile sonlandı. Video esnasında hasta uyanarak kolunu kaldırma gibi anlamsız hareketler sergilediği görüldü. Levotirasetam başlandı. Takipte nöbetsizlik sağlandı.

Sonuç: Çölyak hastalarında yaşamın herhangi bir döneminde anlam verilemeyen atak durumlarında epilepsi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler : «çölyak hastalığı», «çocuk», «epilepsi»



Resim 1: Hastanın video-EEG monitörizasyonu sırasında kaydedilen elektroklinik nöbeti. NREM evre 2 uykusu sırasında sağ oksipital bölgede (O2 elektrodu) ani olarak 18–20 Hz beta aktivitesi ortaya çıktı. Birkaç saniye sonra bu aktivite 8–9 Hz diken-yavaş dalga deşarjlarına evrildi; aynı anda sol oksipital bölgede ritmik, keskin konturlu 4–5 Hz teta aktivitesi gözlemlendi. Nöbet aktivitesi yaklaşık 70 saniye sürdü ve sağ hemisferde üzerine hızlı aktivite binmiş delta-teta dalgaları ile sol hemisferde ritmik 2 Hz delta aktivitesi ile sonlandı.



Resim 2: Yaklaşık 35–45. saniyelerde hasta aniden uyanı ve amaçsız kol kaldırma hareketleri sergiledi.



PS - 284 Alt Bezi Değişiminin Tetiklediği Nöbetleri Olan Nadir Bir Refleks Epilepsi Vakası

Sedat Işııkay¹, Ayşe Kaçar Bayram²

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

²Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

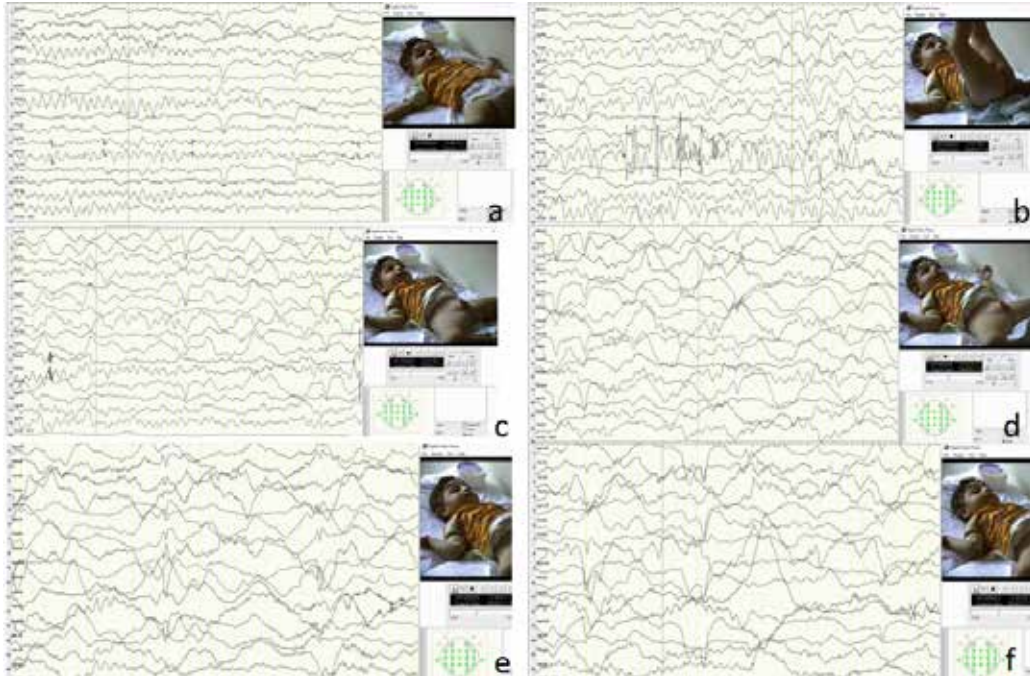
Amaç: Bez değişiminin tetiklediği refleks epilepsiler oldukça nadir gören epilepsilerdir. Refleks epilepsiler özel uyaranlar ile tetiklenen nöbetler ile karakterize olan epilepsilerdir. Nöbet gelişiminde duyuşal, motor ve kognitif uyaranlar bir tetikleyici olabilmektedir. Refleks epilepsilerin nöbetleri fokal ya da jeneralize olabilir. Etiyolojisi genetik, idiyopatik ya da kazanılmış nedenlerle olabilir. Bez değiştirmenin tetiklediği nöbetlerle karakterize refleks epilepsi nadir karşılaşılan bir epilepsi çeşitidir. Sunulan vaka literatürdeki beşinci vakadır. Amacımız bu ekstrem nadir vakayı sunmaktır.

Yöntem: Hastanın nöbeti Video-EEG ile kaydedilmiştir.

Bulgular: Şu anda 14 yaşında olan erkek çocuk 2.5 yaşında iken, son iki aydır alt değiştirmesi yapıldığında nöbetlerinin olması üzerine ailesi tarafından getirildi. Hastanın öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Ailenin tek çocuğu idi. Normal spontan vaginal yol ile miadında doğmuştu. Hastanın etiyolojik incelemelerinde bir sebep ortaya konulamadı. Video EEG kaydında hastanın bezi değiştirildiği esnada frontal ve frontosentreal bölgeden kaynaklanıp diğer hemisfer bölgelerine yayılan 1 Hz frekansında diken/keskin yavaş dalga aktivitesine evlasyon gösterdiği izlenmiştir. Klinik olarak hastada bez değişimi ile beraber önce hareketlerinde duraksama olduğu ve boş baktığı, sonrasında sol kolda peş peşe klonik atımlar ve hipermotor hareketlerin eşlik ettiği nöbet sonlarına doğru ağız, göz ve alt ekstremitelerde myoklonilerin eşlik ettiği izlenmiştir.

Sonuç: Bez epilepsileri bazen bazı epileptik sendromların bir alt grubu bazen de ayrı bir antite olarak ele alınmaktadır. Bez epilepsisinin patofizyolojik mekanizmaları hakkında net bir bilgi yoktur. Ancak duyuşal uyarılma postsentral ve presentral bölgeler ile suplementer bölge arasında ortaya çıkan bir hipereksibilite neticesinde geliştiği düşünülmektedir. Epilepsili hastalarda uygulanan konvansiyonel tedaviler vaka bazlı düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: “bez”, “çocuk”, “refleks epilepsi”



Resim 1: Uyanıklık 5-6 Hz teta frekansında normal zemin aktivitesinin görünümü (a). Hastanın annesinin hastanın altını silmeye başlaması ile frontal bölgede başlayan nöbet aktivitesinin başlangıcı (b) ve evlasyonunun (c-f) görünümü.



PS - 285 Nadir Ekstremitte Miyokimisi Olan Pediatrik Hastaların Değerlendirilmesi

Sedat Işıkkay¹

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Miyokimi nadir olarak görülen bir nöromusküler hastalıktır. Miyokiminin bir ekstremitte kasında görülmesi çok nadir bir durumdur. Birçok etiyolojik nedeni vardır. Bizim bilgimize göre izole musculus peroneus longus ve hallus brevis kas miyokimisi literatürde daha önce bildirilmemiştir. Tedavisi konusunda da bir konsensus yoktur. Bu sunumun amacı miyokiminin birçok etiyolojik sebebinin olduğunu ortaya koymaktır.

Yöntem: Tüm hastalara sinir ileti çalışmaları ve iğne elektromiyografik inceleme yapıldı. Rutin laboratuvar incelemeleri ve anti-CAPS antikorları (panel) çalışıldı.

Bulgular: Bu sunumunda herhangi bir etiyolojik neden saptayamadığımız izole peroneus longus ve hallus brevis kas miyokimisi olan 5 hastayla Morvan sendromu tanısı koyduğumuz 2 hasta ile toplamda 7 nadir olguyu sunuyoruz. Hastaların 4'ü kız ve 3'ü erkekti. Yaşları 8-14 yıl arasında değişiyordu. Hastaların hepsi ekstremitesinde istemsiz bir hareket, ağrı ve huzursuz olma şikâyetleri ile başvurmuşlardı. Yapılan tüm incelemeleri normaldi. Morvan Sendromu tanısı alan 2 hastanın anti-CAPS antikorları pozitif. Hastaların hepsine oral karbamazepin tedavisi verilmesine rağmen yeterli düzeyde sonuç alınamadı. Morvan sendromu olan hastalar IVIG tedavisinden fayda gördü. İdiopatik miyokimili hastalara lokal Botulinum Toksin Tip A başarılı bir biçimde uygulandı.

Sonuç: Sonuç olarak, ekstremitte miyokimisi nadir olarak görülmektedir. Etiyolojik birçok sebebi olmakla birlikte idiyopatik nedenli vakalar vardır. Bu nedenle karşılaşıldığında etiyolojik açıdan tetkik edilmelidir. Tedavisinde oral tedaviler ile yeterli cevap alınamayan pediatrik vakalarda Botulinum Toksin Tip A tedavisi hızlı etkisi ve yan etki profilinin düşük olması sebepleriyle bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: "Botulinum Toksin A" , "çocuk" , "Miyokimi"



PS - 286 Yukarı Bakış Felcinin Nadir Bir Nedeni: Oftalmoplejili Konjenital Miyopati-6

Sedat Işıkkay¹

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Eksternal oftalmopleji, oküler dismotilite, pitoz, şaşılık ve ambliyopi ile karakterize nöromusküler hastalıklarda görülen bir tablodur. Nörojen ya da miyojen birçok nedeni vardır. Miyopatiler, mitokondriyal hastalıklar, konjenital miyastenik sendromlar, miyotonik distrofi, bazı kalıtsal nöropatiler, spinal müsküler atrofilerin nadir formları ve supranükleer oküler bozukluklarda görülebilir. Oftalmoplejili konjenital miyopati-6 (CMY06) (OMIM #605637) kromozom 17p13'teki miyozin ağır zincir IIa'yı kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Klinik belirtileri çocukluk çağında başlaması ve yavaş ilerlemesi ile karakterize hafif bir kas hastalığıdır. Etkilenen bireyler yürümeyi sürdürürler. Hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım gösterebilir. Fenotip her iki formda da benzerdir.

Yöntem: Hasta klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildi.

Bulgular: 11 yaşında erkek hasta halsizlik ve çabuk yorulma şikâyetleri ile başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Ailenin tek çocuğuydu. Fizik muayenesinde zayıf görünümlü olan hastanın proksimal kas güçsüzlüğü ve yukarı bakış kısıtlılığı mevcuttu. Kan kreatin kinaz değeri 500 U/L idi. Elektro-nöromiyografisinde sinir iletim çalışmaları normaldi. Ancak iğne EMG'si miyojenik tutulumla uyumluydu. Yapılan genetik incelemelerinde MYH2 geninde c.685del p.(Leu229Tyrfs*11) varyantı homozigot frameshift mutasyon saptandı. Hastaya oftalmoplejili konjenital miyopati-6 tanısı konuldu.

Sonuç: Sonuç olarak, CMY06'lı vakalarda klinik bulgular çocukluk döneminde başlayıp, yavaş seyir göstermektedir. Vakalar oftalmopleji ile prezante olabilmektedirler. Sunulan olgu kliniğinde yukarı bakış felci ile karakterize literatürde bildirilen nadir olgulardan birisidir. Yukarı bakış felci ayırıcı tanısında CMY06 akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: "Çocuk", "Oftalmoplejili Konjenital Miyopati-6", "Yukarı Bakış Felci"



PS - 287 Alice Harikalar Diyarında Sendromu: Bir Vaka Serisi

Sedat Işııkay¹

¹Gaziantep İslam, Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Alice Harikalar Diyarında Sendromu, paroksizmal algı bozukluklarıyla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu sendromda algısal bozukluklar çoğunlukla kişinin kendi vücut imajı algısı, görsel, işitsel veya zamansal algılarla ilişkilidir. Ancak hastalığın patofizyolojisi hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır.

Yöntem: Bu çalışmada Alice Harikalar Diyarında Sendromu tanısı konulan 20 olgu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Alice Harikalar Diyarında Sendromu tanısı alan 20 hastanın 11'i (%55) kızdı. Etiyolojik neden altı hastada enfeksiyon, dört hastada epilepsi, dört hastada migren ve dört hastada topiramat ilişkili ilaç yan etkisiydi. İki hastada etiyoloji belirlenemedi. Tüm hastaların nörolojik muayeneleri normaldi. Mikro ve/veya telopsi (%72,9) en sık görülen semptomdu; bunu mikro ve/veya makrosomatognozi (%49,6) ile makro ve/veya pelopsi (%38,3) izledi.

Sonuç: Alice Harikalar Diyarında Sendromu, düşünüldüğünden daha sık olarak ve yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha yaygın görülmektedir. Etiyolojik nedenleri oldukça çeşitlidir ve başta enfeksiyonlar gelmektedir. Çocuklarda genellikle görsel semptomlarla seyreden bu sendrom çoğunlukla benign bir gidişe sahiptir. Görsel semptomlarla başvuran olguların ayırıcı tanısında Alice Harikalar Diyarında Sendromu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: "Alice Harikalar Diyarında Sendromu", "Çocuk", "Epilepsi"



PS - 288 Adölesanlarda Anti-Caspr2 Antikoru ile İlişkili Morvan Sendromu: İmmünoterapiye Dramatik Yanıt

Sedat Işıkay³, Büşra Aynekin¹, Stephanie Efthymiou²

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Nöromüsküler Hastalıklar Anabilim Dalı, UCL Queen Square Nöroloji Enstitüsü, Londra, İngiltere

³Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Morvan sendromu pediatrik popülasyonda son derece nadir görülen bir tablodur ve klinik olarak tanınması, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden semptomların geri döndürülebilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Yöntem: Bu çalışma, Anti-Kontaktin ilişkili Protein-2 (Anti-Caspr2) antikorlarının saptanmasını takiben Morvan sendromu tanısı alan iki adölesan olguda klinik prezentasyonu, tanısal süreci ve immünoterapiye verilen belirgin yanıtı ortaya koymayı amaçlamaktadır. Her iki hasta da nöromüsküler, otonom ve nöropsikiyatrik belirtilerden oluşan karmaşık bir klinik tablo ile başvurmuştur.

Bulgular: İlk olgu 16 yaşındaki erkek hasta; progresif kas sertliği, yaygın miyokimi, şiddetli otonom hiperaktivite (aşırı terleme, çarpıntı, kilo kaybı) ile ajitasyon, inatçı uykusuzluk ve davranış değişikliklerini içeren nöropsikiyatrik bozukluklar sergilemiştir. İkinci olgu, 14 yaşındaki erkek hasta ise benzer miyokimik ve otonom bulgularla başvurmuştur. Fizik muayenede her iki hastada da belirgin miyokimik kas kasılmaları saptanmış, elektromiyografi (EMG) incelemesinde ise “karda yürüyen asker marşı” sesi olarak tanımlanan tipik miyokimik deşarjlar doğrulanmıştır. Rutin laboratuvar tetkikleri ve malignite taramaları normal olmasına rağmen, her iki hastada da serum Anti-Caspr2 antikorları pozitif bulunmuştur. Tedavide, karbamazepin ile semptomatik yaklaşımın yanı sıra yüksek doz pulse metilprednizolon ve ardından intravenöz immünoglobulin içeren immünomodülatör tedavi uygulanmıştır. İki hastada tam klinik remisyon sağlanmıştır.

Sonuç: Bu olgular, adölesan dönemde Anti-Caspr2 pozitif nöromiyotoniye ait ağır klinik spektrumu ve izole, non-paraneoplastik otoimmün kökenini vurgulamaktadır. Nöromiyotoniye otonom ve nöropsikiyatrik semptomların eşlik ettiği genç hastalarda Anti-Caspr2 antikorlarının taranması, tanısal ve terapötik strateji açısından kritik öneme sahiptir. Bu olgular, adölesan dönemde Anti-Caspr2 pozitif nöromiyotoniye ait ağır klinik spektrumu ve izole, non-paraneoplastik otoimmün kökenini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: “anti-CAPS”, “çocuk”, “morvan Sendromu”



PS - 289 Hareket Bozukluğu ve Ağır Aneminin Eşlik Ettiği KARS1 İlişkili Gelişimsel Epileptik Ensefalopati: Oral Lizin Desteğine Klinik Yanıt

Sanem Yılmaz, Erdem Simsek, Özlem Acar, Guliz Cirpanli Ari, Hatice Esra Duran, Seda Kanmaz, Ebru Canda, Yesim Aydinok, Hasan Tekgul

Giriş

KARS1 geni lizil-tRNA sentetazı kodlar. Bu gendeki bialelik patojenik varyantlar, işitme kaybından ağır lökoensefalopati ve mitokondriyal translasyon kusurlarına uzanan geniş bir spektrumla ilişkilidir. Nörolojik bulgulara ek olarak, ağır hematolojik tutulum nörolojik başlangıçtan önce görülebilir. İn vitro veriler, bazı varyantlarda yüksek doz lizin desteğinin aminoasilasyon kusurunu kısmen düzeltebileceğini göstermiştir. Burada, hareket bozukluğu ve ağır aneminin eşlik ettiği *KARS1* ilişkili gelişimsel epileptik ensefalopatili bir olgunun oral lizin desteğine klinik yanıtı videolar eşliğinde sunulacaktır.

Olgu

Birinci kuzen evliliği olan ebeveynlerden doğan 5 aylık erkek bebek, sol fokal nöbetlerle başvurdu. Olgunun, iki aylıktan itibaren ağır anemi nedeniyle tekrarlayan eritrosit transfüzyonu gereksinimi olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenede mikrosefali, bilateral nistagmus ve özellikle ağız bölgesinde belirgin olan diskinetik hareketleri saptandı (Video1). Uyku EEG'sinde immatür uyku paterni, sağ hemisferde belirgin yavaşlama ve sağ posterior bölgede epileptiform aktivite izlendi. Kraniyal MRG'de kaudotalamik çentik, periventriküler alan ve beyaz cevherde mikrohemorajik odaklar ile milimetrik kalsifikasyonlar görüldü. İzlemde spazm tipi nöbetler geliştiren olguda vigabatrine yanıt alındı. Ancak uzun süren ve yatış gerektiren miyoklonik ve klonik nöbetleri devam etti. Tüm ekzom dizilemede homozigot *KARS1*:c.959G>A varyantı saptandı. Olguya, substrat artırımı hipotezi doğrultusunda oral lizin (20mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Tedavi sonrası diskinetik hareketlerde belirgin azalma, transfüzyon aralıklarında uzama, nöbet sıklık ve şiddetinde azalma ve çevreyle etkileşimde iyileşme gözlemlendi (Video2-4).

Açıklanamayan ağır anemi ve eşlik eden nörolojik bulguların varlığında aminoasil-tRNA sentetaz ilişkili tablolar akılda bulundurulmalıdır. Sunulan olguda lizin tedavisi sonrası gözlenen klinik seyir, in vitro verileri desteklemekte ve seçilmiş *KARS1* varyantlarında substrat artırımı yaklaşımının hedefe yönelik bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.



PS - 291 Epilepsi ve Koronal Kraniosinostoz Birlikteliği: Muenke Sendromu

Sedef KESTELLİOĞLU¹, Ayşe GÜREL², İrem GÖKBULAK³, Siddıka HALICIOĞLU⁴, Ayşegül DANIŞ³

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi EAH, Tıbbi Genetik ABD.

³Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD., Çocuk Nörolojisi BD

⁴Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi EAH, Radyoloji ABD

Giriş

Muenke Sendromu (MS), kromozom 4p16 üzerinde yer alan FGFR3 geninde meydana gelen hotspot bir heterozigot mutasyon (c.749C > G, P250R) sonucu gelişen otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. Doğum insidansı 30.000'de 1 olarak bildirilmektedir. Sendromun en tipik fenotipik özellikleri arasında koronal kraniosinostoz, makrosefali, orta yüz hipoplazisi yer almaktadır. Klasik bulguların yanı sıra işitme kaybı, gelişimsel gecikme, davranışsal sorunlar, epilepsi, intrakraniyal, oküler ve ekstremitte anomalileri eşlik edebilmektedir. Bu vaka sunumunda, kliniğimize afebril nöbet ile başvuran, kraniosinostoz bulguları saptanan bir hastada, nadir görülen epilepsi ve kardiyak tutulum birlikteliğiyle seyreden MS olgusunu sunmak ve klinisyenlerin sendromik kraniosinostozlar konusundaki farkındalığını artırmayı amaçladık.

Olgu

36 haftalık doğum öyküsü olan 5 aylık kız hasta, Çocuk Nörolojisi kliniğine, afebril nöbet geçirme şikayetiyle başvurdu. Fizik muayede zayıf baş kontrolü ve açık renkli saç ve göz rengi, turribrakisefali, plagiosefali, aşağı eğimli palpebral aralıklar, frontal bossing, orta yüz hipoplazisi, dolgun yanaklar, mikrognati, sol tortikollis, kısa boyun gibi kraniofasial dismorfik bulguları mevcuttu. Kraniyal BT'sinde brakisefali, plagiosefali ve frontal bossing saptandı. Ekokardi-yografide hafif valvüler pulmoner stenoz, patent foramen ovale gözlendi. Abdomen ultrasonografi ve işitme testi normal olan hastanın göz muayenesinde sağ gözde hiperopia görüldü. Koronal kraniosinostozla eşlik eden epilepsi, gelişim geriliği ve kardiyak tutulum nedeniyle ileri inceleme için NGS paneli planlandı. Genetik analiz sonucunda FGFR3 geninde c.749C>G, p.Pro250Arg heterozigot patojenik varyant saptanan hasta, multidisipliner yaklaşımla izleme alındı.

Tartışma ve Sonuç

Kafa şekil bozuklukları ve eşlik eden dismorfik bulguları olan hastalarda, sendromik etiyolojiler ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmelidir. Bizim hastamızda kraniosinostoz bulgularına ek olarak epilepsi, gelişimsel gecikme ve pulmoner stenoz gibi sistemik ve nörolojik anormalliklerin varlığı, sendromik etiyoloji şüphemizi güçlendirmiştir. Sendromun tanımlandığı ilk yıllardan bu yana epilepsi, MS'in yaygın bir özelliği olarak kabul edilmemiştir. Ancak, son yıllarda literatürde MS'te epilepsi vakaları giderek artan şekilde bildirilmektedir. MS'te nadir görülen epileptik nöbetlerin, doğrudan genetik mutasyondan ziyade; intrakraniyal anomaliler, beyin yapısal farklılıkları veya kraniosinostozun beyin parankimi üzerindeki etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kraniosinostozlarda tek gen mutasyonlarının, kromozomal bozuklukların prevalansını ve geniş komplikasyon ağını anlamak, hastaların takibi açısından kritiktir. Bu olgu, MS olan bireylerde nörolojik gelişim gerilik, epilepsi, kardiyak tutulumların da tabloya eşlik edebileceğini kanıtlamakta ve sendromun bilinen fenotipik spektrumunu daha da genişletmektedir. Dismorfik bulguları olan, özellikle kafa yapısı anomalilerine nörolojik veya kardiyak bulguların eşlik ettiği hastalarda mutlaka sendromik kraniosinostozlar akla gelmeli ve erken dönemde genetik inceleme planlanmalıdır. Epilepsi gibi atipik klinik bulguların MS fenotipik yelpazesinin bir parçası olabileceği unutulmamalı ve hastalar multidisipliner ekiple takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: dismorfik, kraniosinostoz, muenke sendromu

Kaynaklar

1. Jialin S, Yiru W, Bing S, Zhonglin J. [A case report of Muenke syndrome with soft cleft palate and literature review]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2026 Feb 7];43(2):275–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40132974/>
2. Faugere M, Cermolacce M, Richieri R, Lançon C. Treatment resistant depression: A case of Muenke syndrome. Encephale [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2026 Feb 7];51(3):342–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39922722/>
3. Kruska P, Rolle M, Kahle KT, Muenke M. Muenke Syndrome. Monogr Hum Genet [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2026 Feb 7];19:89–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1415/>
4. Agochukwu, N. B., Solomon, B. D., Gropman, A. L., & Muenke, M. (2012). Epilepsy in Muenke syndrome: FGFR3-related craniosynostosis. *Pediatric neurology*, 47(5), 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.07.004>
5. Wilkie AO, Byren JC, Hurst JA, Jayamohan J, Johnson D, Knight SJ, Lester T, Richards PG, Twigg SR, Wall SA. Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):e391–400. doi: 10.1542/peds.2009-3491. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20643727; PMCID: PMC3535761.



PS - 292 CAPN3 gen mutasyonu: Aynı ailedeki bireylerde fenotip-genotip farklılığı

Selahattin Katar, Metin Eser, Büşra Kutlubay, Sermin Özcan

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Limb girdle müsküler distrofisi çoğunlukla proksimal kaslarda güçsüzlük ve atrofiye neden olan otozomal resesif, ancak otozomal dominant geçiş de gösteren heterojen kalıtsal bir hastalıktır. Limb girdle müsküler distrofisi hastalığının başlangıç yaşı ve klinik şiddeti oldukça değişken olup, aynı aile içindeki bireylerde farklı klinik bulgular gösterebilmektedir. Bu yüzden kesin bir genotip-fenotip korelasyonu yoktur. Kalp ve solunum kasları da nadir olsa tutulabilmektedir. İlerleyici proksimal kas güçsüzlüğü ve kreatinin kinaz yüksekliği önemli bir özellik olmakla birlikte, spesifik değildir. Birçok miyopatide bu durum görülebilir. Tanı için kas biopsisi yanı sıra genetik incelemeler çok önemlidir. Daha çok destekleyici tedaviler uygulanmaktadır, ancak moleküler genetik alanındaki gelişmeler, gelecekteki özgün tedaviler için umut verici olmaktadır.

Olgu sunumu

Hasta yürümede güçlük çekme şikayeti ile başvurdu. 8 yaşında sık düşmeye, merdiven çıkmada güçlük ve çabuk yorulmaları başlamış. Giderek yürümesi ve hareketlerinde yavaşlama artmaya başlamış.

Özgeçmiş: miadında 3300 gram ağırlığında NVY ile sorunsuz doğmuş. Gelişim basamakları 8 yaşına kadar normal seyretmiş.

Soygeçmiş: Anne baba amca çocukları. Ablasında da aynı şikayetler 11 yaşında başlamış. Abisinde sadece çabuk yorulma ve kreatinin kinaz değerlerinde yükseklik saptanmış. Küçük kardeşinde herhangi bir semptom gözlenmemiş. Annede de şikayet olmadığı öğrenildi.

NM de lordotik yürümesi mevcut, gowers pozitif, üst ve alt kestremitte proksimal kasları atrofik, alt ve üst vektremite proksimal kas gücü 3/5, DTR alınmadı.

Laboratuvar incelemede; EMG miyopati ile uyumlu saptandı, genetik inceleme testinde, CAPN3 gen c.1309C>G, p.Arg437Gly missense mutasyon heterozigot VUS saptandı. Annede, ablada, abi ve küçük kardeşinde de aynı gen mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Küçük kardeş dışında hepsinin CK değerleri 2000-7000 arasında saptandı. Kardiak muayene ve EKO normal saptandı.

Tartışma

CAPN3 geninde heterozigot mutasyon nedeniyle LMGD2A tanısı konulan aynı ailedeki bireylerde farklı fenotip bulgularının olduğunu belirtmek için olgular sunuldu. Annenin ve küçük kardeşin semptomsuz olması, abinin çabuk yorulma ve kreatinin kinaz yüksekliği, ablasının hastadan daha sonra semptomlarının başlamış olması ve hastaya göre semptomlarının daha hafif olması dikkat çekiciydi. Hastalarda solunum sorunlarının olmadığı, kardiyolojik muayenenin ve EKO larının normal olduğu görüldü.

LGMD2A tip 2A proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden CAPN3 genindeki mutasyon nedeniyle kalpain-3 eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif ve otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastaların başlangıç yaşı 12-20 yaş arasında olduğu bildirilmektedir. Hastaların %20 si 30 yaşlarında önce yürüme yeteneklerini kaybettiği bildirilmektedir.

Aile içinde bile değişen şiddet, başlangıç yaşı ve fenotiplere sahip çok sayıda alt grubu vardır (1). LGMD'ye şimdiye kadar 34' den fazla neden olan gen ile otozomal resesif (LGMD-R1 ila R24) ve otozomal dominant (LGMD-D1 ila D5) formlara ayrılır (2).

Genellikle yüksek kreatin kinaz (CK) seviyesi, proksimal kas güçsüzlüğü, kontraktürler ve skapular kanatlanma ile kendini gösterir; yüz veya kalp tutulumu hafif ve nadir görülür. Hastalığın başlangıcı genellikle 10 ila 20 yaş arasındadır ve hastalar, hastalığın kademeli ilerlemesi nedeniyle başlangıçtan 10-30 yıl sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilir (1,2).

CAPN3 geni, sarkomer yeniden şekillenmesi, kas kasılması, nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyalleme iskelet kas liflerinden Ca²⁺ salınımı için gerekli olan kas spesifik kalpain-3 proteininin 821 amino asidini kodlar.

Kalpainopatinin en yaygın formu otozomal resesif (LGMD-R1) olmasına rağmen, CAPN3'teki monoallelik çerçeve içi delesyonlar nedeniyle daha hafif semptomlara sahip bazı ilişkisiz ailelerde otozomal dominant (LGMD-D4) da tespit edilmiştir ve son zamanlarda VUS varyantlar bildirilmiştir. Kalpainopatili hastalar da dahil olmak üzere LGMD'li hastaların önemli bir kısmı klinik olarak tek bir nedensel gene atfedilebilir. Ancak, miyopati ile potansiyel olarak ilişkili ek varyantlar bildirilmiştir; bu da hastalığın oligojenik doğası hipotezini desteklemekte ve aynı bilinen patojenik mutasyonları taşıyan bireyler arasında ve hatta aynı ailenin etkilenmiş üyeleri arasında klinik heterojenliği açıklayabilmektedir. LGMD için mevcut tedaviler semptomatik destek şeklinde olmaktadır. Gen tedavisi, ekson atlama ve gen düzenleme gibi umut vadeden yaklaşımlar ileride tedavi için çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Asmaa F. Abdel Aleem, Nagia Fahmy, Maha S. Zaki, Karima Rafat, Ekram M. Fateen, Heba A. Hassan, Mona L. Essawi MD. Clinical and Genetic Characterization of CAPN3-Related Limb-Girdle Muscular Dystrophies in an Egyptian Cohort. Pediatric Neurology. 2026;177:46-55.
2. Straub V., Murphy A., Udd. B. At al. 229th ENMC international workshop: limb girdle muscular dystrophies—nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. Neuromuscul Disord. 2018; 28:702-710.
3. González-Mera L. Ravenscroft G. Cabrera-Serrano, M. At al. Heterozygous CAPN3 missense variants causing autosomal-dominant calpainopathy in seven unrelated families. Neuropathol Appl Neurobiol. 2021; 47:283-296
4. Fichna J.P., Macias A., Piechota M. At al. Whole-exome sequencing identifies novel pathogenic mutations and putative phenotype-influencing variants in Polish limb-girdle muscular dystrophy patients. Hum Genomics. 2018; 12:1-12



PS - 293 Nadir görülen mitokondrial FDXR mutasyonu: riboflavin ve idebenon tedavisi

Selahattin Katar, İbrahim Taş, Sermin Özcan, Büşra Kutlubay, Esra Usluer

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

FDXR gen mutasyonu, işitme ve görme kaybı, değişen nörolojik bozukluklarla seyreden nadir bildirilen mitokondrial bir hastalıktır. Şu ana kadar 50 den az olgu bildirilmiştir. Riboflavin ve idebenon başlandıktan 3 ay sonra hastanın yürümesinde, işitmesinde, görmesinde ve mental durumunda belirgin düzelme olduğu gözlemlendi. Nadir rastlandığından ve tedaviye cevap dikkat çekici olduğu için olgu sunumu yapıldı.

Anahtar Kelimeler : FDXR mutasyonu, mitokondrial hastalık, riboflavin, idebenon

Olgu sunumu

17 yaşında kız hasta yürümede güçlük, görmeye ve işitmede azalma şikayetiyle başvurdu. Bebekliğinde hipotonik bebek tanısıyla takip edilmiş. İşitme kaybı nedeniyle işitme cihazı takılmış. Gözleri iyi görmediği için gözlük verilmiş. Şiddetli bacak ağrıları oluyormuş, soğuk su ile rahatladığını belirtti. Son 4 yıldan beri giderek işitme, görme, zihinsel yetilerinde ve yürümede gerileme olmuş. Desteksiz yürüyemez olmuş.

Özgeçmişinde; miadında 3300 gram olarak NVY ile doğan hastanın postnatal adaptasyonu normal seyretmiş, ancak bebekliğinde hipotoni nedeniyle takip edilmiş. Geç oturmaya, başını tutmaya ve 2 yaşından sonra yürümeye başlamış. 5 yaşında konuşmaya başlamış. 12 yaşından sonra yürümesi bozulmaya ve destekli yürümeye başlamış. Otururken desteksiz yerden kalkmaktan güçlük çekmeye başlamış. Doğuştan beri şaşılığı varmış.

Soygeçmişinde; anne baba teyze çocukları. Sağlıklı kız kardeşi var.

Nörolojik muayenesi: Bilinç açık, komutlara uyumu yaşı ile uyumlu değil. Ptozis ve strabismus mevcut. Alt ekstremitelerde kas gücü 4/5, ayak bileklerinde spastikite mevcut. Her iki ayak başparmağı sürekli ekstansiyonda. Bu durum yürümesini zorlaştırıyor. Nazone konuşması mevcut. Desteksiz yürüyemiyor. Gowers bulgusu pozitif. Ardışık hareketleri yapabiliyor.

Laboratuvar incelemede, amonyak, laktat, iOA, KAA, Tandem MS, B12, folat, 25OHD3, homosistein, biotinidaz aktivitesi, VLCFA, diğer biyokimyasal değerler normal değerlendirildi. EMG alt ekstremitelerde distalde simetrik duysal ve motor liflerin etkilendiği polinöropati ve alt ekstremitelerde kaslarında piramidal tipte tutulumun indirekt bulguları ile uyumlu değerlendirildi. WISC-R orta düzeyde mental gerilikle uyumlu idi. Göz retinitis pigmentosa ile uyumlu, her iki kulakta sensorinöral işitme kaybı mevcut. Kranial MR serebellar özellikle vermis atrofisi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Genetik incelemede FDXR gende c.1429G > A, (p. Glu477Lys) homozigot mutasyon saptandı.

Tartışma

FDXR genindeki mutasyonlar, otozomal resesif mitokondrial hastalıkla ilişkilendirilmiştir ve geniş bir klinik spektruma sahiptir. Erken ölümlerle sonuçlanan Leigh sendromundan başlayarak optik atrofi, sensorinöral işitme kaybı, ataksi, hipotoni ve solunum yetmezliği gibi klinik bulgularla ortaya çıkabilir.

FDXR, NADPH'den elektron alarak ve elektron taşıma zinciri reaksiyonlarını başlatarak işlev görür. Özellikle, FDXR insanlarda demir-sülfür kümelerinin (Fe-S) sentezinde önemli rol oynar. FDXR geninin mutasyonlarında, Fe-S kümelerinin sentezi ve birleşmesi olumsuz etkilenir ve bu durum hücrel demir homeostazının ve ROS üretiminin bozulmasına neden olur. Demir-sülfür kümeleri, mitokondrial solunum, DNA onarımı ve demir homeostazı dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçler için gerekli olan yaygın ko-faktörlerdir.

FDXR geni, mitokondrial membran proteini olan ve Fe-S kümesi sentezinde rol oynayan ferredoksin redüktazı kodlar. Bu gendeki fonksiyon kaybı, hücre içi demir birikimine yol açarak, özellikle sinir sistemi hücrelerinde işlev bozukluğuna neden olur. Bugüne kadar, FDXR varyantı olan az sayıda hasta bildirilmiştir. Hastaların çoğunda optik atrofi yaygın bir bulgu olmakla birlikte, birçok nörolojik bulgunun da eşlik ettiği tespit edilmiştir.

İlk olarak Paul A, tarafından FDXR mutasyonunun neden olduğu işitme siniri nöropatisi ve optik atrofisi olan bir hasta bildirildi (1). Bildirilen hastaların %93.2 sinde en yaygın bulgunun optik atrofi olduğu belirtilmiştir (1).

FDXR mutasyonu mitokondrial Miyopati, audotory nöropati ve optik atrofiye neden olduğu bilinmektedir.

Peng ve arkadaşlarının bildirdiği 13 olgulu seride FDXR mutasyonlu hastaların 7 sinde spastikite, 10 hastada hipotoni, 11 hastada regresyon, 2 hastada nöbet geçirdiği ve 13 hastanın tümünde global gelişme geriliği olduğu belirtilmiştir (2). Hastamızda hipotoni, nöbet geçirme, global gelişme geriliği ve spastikite olduğu izlendi.

FDXR mutasyonlu hastalarda kranial görüntülemelerinde gecikmiş miyelinizasyon, serebral atrofi, ve korpus kallozum anomalileri bildirilmiştir. Çoğu hastaların kranial görüntülemelerinin de normal olduğu belirtilmiştir (2). Hastamızda serebellar atrofi, posterior fossada arknoid kist saptandı.

Genetik birçok hastalıkta genotip-fenotip uyumsuzluğu olduğu bilinmektedir. FDXR mutasyonlu hastalarda da bu uyumsuzluk ile ilgili bildirilmiş olgular mevcut. Bir çalışmada tüm ekzom incelemesi(WES) sonucunda FDXR bileşik heterozigot mutasyonu saptanan iki kardeşten birisinde ataksi, optik atrofi, diğerinde ise subklinik retina distrofi dışında patolojik bulgu saptanmadığı bildirilmiştir (3).

Metabolik bozukluklarda mitokondrial kokteyl kullanımının bazı vakalarda başarıyla sonuçlandığı bildirilmiştir. Mitokondri kokteylinin FDXR mutasyonu ile ilişkili bozukluk için yararlı olup olmadığı konusunda yeterli çalışmaya rastlanmadı. Wang H. tarafından bildirilen FDXR geninde homozigot c.1285C>T (p. Arg429Trp) patojenik varyant saptanan ikiz hastalarda mitokondrial kokteylin etkili olmadığı belirtilmiştir (4).

2023 yılında yapılan bir çalışmada Q10 koenzim, riboflavin, timine, ve lipoik asit içeren kokteyl tedavisi sonrasında iki kardeş hastaların duyu ve ekstremitelerde kas gücünün düzeldiği ve bağımsız yürümeye başladıkları bildirilmiştir (5).



Hastamızın bebeklik döneminde hipotoni nedeniyle takip edildiği, birkaç defa nöbet geçirdiği, alt ekstremitelerde spastiste olduğu ve giderek regresyona uğradığı ve global gelişme geriliği olduğunu saptadık. Q10 koenzim, tiamin, lipoik asit ve riboflavin tedavisi başlandı. Regresyonun gerilediği görüldü. Riboflavin dozu yükseltildi ve İdebenon tedaviye eklendikten 3 ay sonra hastanın yürüme bağımsızlığını kazandığı, göz muayenesinde görme keskinliğinin düzeldiği, işitmesinin BERA testi ile %20 düzeldiği gözlemlendi.

Mitokondrial hastalıklarda genellikle etkili tedavinin olmadığı ve progresif kötüleşme ile sonuçlandığı bilinmektedir. Riboflavin ve idebenon tedavisi ile des- teksiz yürümesinde, işitme, görmede düzelme gözlenen FDXR mutasyonlu hasta nadir görüldüğü için sunuldu.

Kaynaklar

1. Paul A, Drecourt A, Petit F, et al. FDXR Mutations Cause Sensorial Neuropathies and Expand the Spectrum of Mitochondrial Fe-S-Synthesis Diseases. Am J Hum Genet. 2017;101:630-7.
2. Peng Y, Shinde DN, Valencia CA, et al. Biallelic mutations in the ferredoxin reductase gene cause novel mitochondriopathy with optic atrophy. Hum Mol Genet. 2017;26:4937-50
3. Maden Bedel F, Başdemirci M. Two variants of the ferredoxin reductase (FDXR) causing isolated retinitis pigmentosa. Trends in Pediatrics. 2024;5(4):165-169
4. Wang H eP278: New cases of FDXR-associate disorder in twin brothers and failed mitochondrial cocktail trial treatment. Genetics in Medicine, 24, S175-S176
5. Masnada S, Previtali R, Erba P, Beretta E, Camporesi A, Chiapparini L, et al. FDXR-associated disease: a challenging differential diagnosis with inflammatory peripheral neuropathy. Neurol Sci. 2023 Sep;44(9):3037-3043. doi: 10.1007/s10072-023-06790.



PS - 294 Nadir akut ensefalopati nedeni: Eltrombopag

Selahattin Katar, Seher Erdoğan, Fatma Yazıcıoğlu

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Eltrombopag, megakaryositik hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlayan bir trombopoietin reseptör agonistidir. İdiopatik trombositopeni tedavisinde sık kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar eltrombopag'ın serebral enfarktüs de dahi olmak üzere tromboz, akut karaciğer yetmezliği, metabolik asidoz ve ensefalopati gibi yaşamı tehdit eden yan etkilerinin olduğunu bildirmektedir.

Olgu sunumu

Dört yaşında erkek hasta kronik İTP tanısıyla takip edildiği, trombositopenisi olduğu için Eltrombopag tedavisinin başlandığı ve 75mg/kg a çıkıldıktan 1 hafta sonra, anlamsız konuşmalar, ajitasyon hali ve saldırgan davranışlarının başladığı, uyku hali, anlamsız konuşmalarının olduğu öğrenildi.

Fizik incelemesinde, bilinç konfüze, uykuya meyilli. Göz hareketleri her yöne serbest. PIR normoizokorik, simetrik. Cilt rengi doğal. Kas gücü ve tonus normal. DTR normoaktif. Babinski bilateral lakayt.

Labaratuvar incelemede; Tam kan sayımı: beyaz küre 13490, Hb: 12.8, Hct%36.3, Trombosit 189 000 /uL. ALT 384u/L, AST 381u/L, Amonyak 672 mmol/L. Kranial difüzyon MR normal değerlendirildi. EEG yaygın delta yavaş dalgaların olduğu ve reaktivitenin olmadığı, trifazik delta dalgaların da tabloya eklendiği görüldü.

Hasta otoimmün ensefalit, viral ensefalit düşünülerek LP yapıldı. BOS biyokimyası, serolojisi, PCR ve kültür normal saptandı. Otoimmün ensefalit, paraneoplastik antikolar, AntiGAD, Anti TİG, TPO normal olarak saptandı.

Hasta otoimmün ensefalit ön planda düşünülerek steroid, ivig, plazmaferez tedavisi başlandı. Amonyak yüksek saptanınca sodyum benzoat tedaviye eklendi.

Tartışma

Eltrombopag, immün trombositopeni (ITP) tedavisinde etkili bir oral trombopoietin reseptör agonistidir (1). Sık görülen bir yan etki karaciğer fonksiyon bozukluğudur. Renal tromboza neden olduğu bildirilmektedir (2).

İTP tedavisi için normal dozda eltrombopag başlanan ve akut karaciğer yetmezliği, metabolik asidoz ve ensefalopati gelişen 2 yaşında bir olgu bildirilmiştir (1). Eltrombopag yan etkileri açısından çocuklarda bildirilmiş olgu sayısı çok nadir. Erişkinlerde tekrarlayan strok, miyokart infarktüsü ve renal tromboz bildirilmiş olgular bildirilmiştir (3). Hastamızda karaciğer yetmezliği, hiperamonyemi ve ensefalopati bulguları için yapılan ayırıcı tanı için metabolik hastalıklar, otoimmün ensefalopati, paraneoplastik hastalıklar açısından normal olarak değerlendirildi. Takipte hastanın eltrombopag kullandıktan sonra ve dozun 75mg/kg/gün e çıktıktan sonra bulguların ortaya çıkması ve takipte aynı bulguların tekrarlamaması hiperamonyemi ve ensefalopatinin eltrombopag'a bağlı olarak geliştiği düşünüldü.

Bildiğimiz kadarıyla, eltrombopag kaynaklı hepatik ensefalopatinin geliştiği ilk olgulardan biri olduğu, İTP tedavisinde eltrombopag kullanılmasının yan etkiler açısından dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bir haftanın sonunda genel durumu düzelen hasta taburcu edildi. Bir hafta sonra çekilen kontrol EEG ensefalopati ile uyumlu olarak değerlendirildi. Bir ay sonra çekilen EEG normal olarak değerlendirildi. Bir yıl sonra poliklinik kontrolünde nörolojik muayenenin normal olduğu gözlemlendi.

Kaynaklar

1. Ferdjallah A., Hermann E. Eltrombopag-induced Metabolic Acidosis and Hepatic Encephalopathy in Pediatric ITP. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2021;44(2), e453-e455.
2. Bali P, Hidayati L, Nelson C, Dow C: A case report of eltrombopag associated renal limited thrombotic microangiopathy leading to acute renal failure managed with plasma exchange. Nephrology. 2020, 25:40-82. [10.1111/nep.13799](https://doi.org/10.1111/nep.13799)
3. Maeda Y, et al. Eltrombopag-induced recurrent stroke in idiopathic thrombocytopenic purpura Case Rep 2021;14:e241895.



PS - 295 Hareket bozukluğunun eşlik ettiği nadir bir İTO hipomelanozis olgusu

Selahattin Katar , Büşra Kutlubay , Sermin Özcan

Ümraniye Eğitim ve Araştırma hastanesi

İto hipomelanozu, Blaschko çizgilerine uygun olarak yerleşim gösteren karakteristik ciltte maküler hipopigmentasyon ve sıklıkla cilt bulgularına eşlik eden nörolojik, kas-iskelet sistemi, göz, diş, işitme ve/veya kromozomal anormallikler bulunan bir nörokutanöz hastalıktır. Cilt lezyonları sarmal şekiller, yamalar şeklinde tek veya çift taraflı üst ve alt vücut bölgelerinde bulunabilir.

8 yaşında kız hasta yürümeye dengesizlik, istemsiz hareketler nedeniyle başladı. Yürümeye başladığından beri bu şikayetlerinin olduğu, cildinde doğuştan beri olan beyaz lekelerin olduğu, irkilme şeklinde nöbetlerinin olduğu belirtildi.

36 hafta, 2120 gram olarak sezeryan ile doğduğu, anne baba arasında akrabalık olmadığı belirtildi. 7 aylıkken başını tuttuğu, 2 yaşındayken oturmaya başladığı ve 6 yaşında yürümeye başladığı belirtildi. İki yaşında konuşmaya başladığı öğrenildi. Benzer hastalığın ailede olmadığı ve sağlıklı erkek kardeşi olduğu öğrenildi. İnguinal herni nedeniyle opera olduğu, ateş ve enfeksiyon nedeniyle çok defa hastaneye yattığı belirtildi. Epilepsi nedeniyle valproik asit, çok hareketli olduğu için risperdal başlandığı öğrenildi. Özellikle enfeksiyondan sonra istemsiz hareketlerinin çok arttığı ve yürümeye güçlük çektiği belirtildi.

Fizik incelemede, bilinç açık, komutlara uyumu orta, sorularına yaşına uygun cevap veremiyor. Vücut ağırlığı: 24 kg SDS -0.75, Boy: 126 cm SDS -.088 , Baş çevresi: 49 cm SDS -1.78 . Dismorfik görünümü mevcut, dişler arasındaki mesafe artmış, dişler düzensiz ve şekilsiz idi (Resim 1). Mikrognatisi mevcut. Sağ gluteal bölgede 10x15 cm çapında ve sağ bacak medialde aşağı doğru uzanan yama tarzında , girintili-çukuntılı hipopigmente lezyonları mevcut (Resim 2). İki gözde içe doğru şaşılık mevcut. Nistagmus yok. Ellerde, bacaklarda, göğüste istemsiz kore-atetoid hareketleri, geniş adımlı ve dengesiz yürüdüğü görüldü. Yaygın hipotonisi mevcut. Spastite yok. DTR normoaktif. Ardışık hareketleri ve parmak-burun testi tam yapamıyor. Tremor yok.

BERA testin de işitme kaybı olduğu işitme cihazı takılması önerildi. Laboratuvar inceleme: Tandem Mass, amonyak, laktat, İOA, KAA, Serum/BOS glukoz oranı normal. TSH 5-24 arasında, T4, T3 normal sınırlarda saptandı. EKO normal değerlendirildi. İmmün yetmezlik ve ataksi-telenjektazi açısından normal değerlendirildi.

Kranial MR normal olarak, EEG ise generalize epileptiform anomali ile uyumlu değerlendirildi, hastaya valproik asit başlandı. Genetik inceleme GLUT-1, nörokutanöz hastalıklar ve hareket bozuklukları açısından ayırıcı tanı için normal değerlendirildi. İki defa cilt biyopsisi yapıldı, histopatolojik incelemede epidermiste sepetsi hiperkeratoz, hafif akantoz ve dermiste perivasküler hafif lenfosit infiltrasyonu saptandı.

Cilt bulguları, nörolojik ve fiziksel muayene bulguları ile İto hipomelanozu tanısı konulan hasta hareket bozukluklarının birlikte olması nadir görüldüğü için sunuldu.



Resim 1.



Resim 2.

Tartışma

İto hipomelanozu tanısı klinik bulgularla daha çok konulur. İlk defa Ruiz-Maldonado ve arkadaşları tarafından (1) 1992 yılında tanı konulmuştur. İto hipomelanozu santral sinir sistemi ile ilişkili olarak mental ve motor gelişme geriliği, mikrosefali, hipotoni, hiperkinezi, ataksi, diş (dental displazi) ve sağır gibi birçok farklı klinik bulgular bildirilmiştir (2). Nörolojik tutulum hastaların %76 sında görüldüğü bildirilmiştir. (3-5)



İto hipomelanozunun karakteristik kutanöz lezyonları, genellikle konjenital veya erken çocukluk çağında ortaya çıkar ve özellikle gövde ve ekstremitelerde tek taraflı veya bilateral ancak asimetrik yerleşimli girdap benzeri, lineer ya da yama tarzında girintili çıkıntılı değişik boyutlarda hipopigmente maküllerdir (1,3).

İto hipomelanozunun histopatolojisi karakteristik değişiklikler göstermediği için tanısal değeri sınırlıdır ancak olguların bir kısmının hipopigmente lezyonlarında epidermin bazal tabakasında melanin azlığı tespit edilmiştir (1).

Cilt dışı bulgular hastaların %75-94'ünde görülmektedir ve en sık santral sinir sistemi tutulur (1). Ayrıca olguların yarısında kromozomal anomaliler bildirilmiştir (6). Kromozom anomaliler, 12p tetrazomi, trizomi 18, triploidiler gibi geniş bir yelpazede değişkenlik gösterir ve otozomal veya X kromozomlarını etkileyebilir (6). İto hipomelanozu eşlik eden değişik sistemik patolojiler nedeniyle vitiligo, tüberoskleroz, inkontinensia pigmenti gibi hipopigmente lezyonların ayırıcı tanısında göz önünde tutulmalıdır (2,7). Hastamızda yapılan genetik incelemede bir neden saptanamadı. Yapılan cilt biopsisinde hipomelanozis saptanmamasına rağmen, cilt bulgularının tipik olması, işitme engelliliği, dış anomalileri, bilişsel ve motor gerilikler, mikrosefali ve epilepsi olması nedeniyle İto hipomelanozis tanısı konuldu (8). Birlikte ataksi, yaygın kore -atetoid hareketlerin olması nadir karşılaşıldığı için olgu sunuldu.

Kaynaklar

1. Zvulunov A, Esterly NB. Neurocutaneous syndromes associated with pigmentary skin lesions. J Am Acad Dermatol 1995;32:915-35.
2. Gupta M, Gupta V. Hypomelanosis of ito: A case report . Indian J Psychiatry 2002;44:305-8.
- Akyürek FT, Akgül GS, Kurtipek A, Toy H, Uzun M. . İto Hipomelanozu: Olgu sunumu. Turk J Dermatol 2016;10:37-8
3. Shobha N, Taly AB, Sinha S, Arunodaya GR, Srikanth SG. Hypomelanosis of Ito. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77: 873.
4. Glover MT, Brett EM, Atherton DJ. Hypomelanosis of Ito. Spectrum of the disease. J Pediatr 1989; 115: 75-80.
5. Steiner J, Adamsbaum C, Desguerres I, Lalande G, Raynaud F, Pansot G, et al. Hypomelanosis of Ito and brain abnormalities: MRI findings and literature review. Pediatr Radiol 1996
6. Yakinci C, Kutlu NO, Alp MN, et al. Hypomelanosis of ito with trisomy 13 mosaicism [46, XY, der (13;13) (q10;q10), +13/46,xy]. Turk J Pediatr 2002;44:152-5.
7. Küster W, König A. Hypomelanosis of Ito: No entity, but a cutaneous sign of mosaicism. Am J Med Genet 1999;85:346-50.
8. Akcan AB, DüNDAR NO, Oygucu S, Haspolat Ş, Oygür N. İto hipomelanozis ve hemimegalensefali birlikteliği: Olgu sunumu. SDÜ Tıp Fak. Derg. 2009;16(2)/23-26



PS - 296 C19orf12 Varyantına Bağlı Mitokondriyal Membran Protein İlişkili Nörodejenerasyon: Olgu Sunumu

Sema Nur KIR¹, Neslihan Çelikoğlu², Dila Sude Bozoğlu², Munis Dünder¹, Hüseyin Per²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Amaç: Mitokondriyal membran protein ilişkili nörodejenerasyon (MPAN), C19orf12 genindeki biallelik varyantlarla ilişkili, Beyinde Demir Birikimi ile Seyreden Nörodejenerasyon (NBIA) spektrumunda yer alan nadir bir hastalıktır. Bu çalışmada, klinik ve radyolojik olarak MPAN fenotipi ile uyumlu bulgular gösteren ve C19orf12 geninde literatürde oldukça sınırlı sayıda tanımlanmış p.Asp18Gly varyantını homozigot olarak taşıyan bir olguyu bildiriyoruz.

Yöntem: Optik atrofi ve son dönemde gelişen nörolojik bulgular nedeniyle hastaya tüm ekzom dizileme analizi uygulanmıştır. Varyant değerlendirmesi; popülasyon frekans veritabanları, in silico patojenite öngörü araçları ve mevcut literatürün kapsamlı incelenmesi ile yapılmıştır. Klinik, radyolojik bulgular ile genotip-fenotip korelasyonu kurulmuştur.

Bulgular: On iki yaşında erkek hasta, iki yıl önce başlayan optik atrofi öyküsü, son bir aydır progresyon gösteren yürüme güçlüğü ve desteksiz ayağa kalkamama yakınması ile başvurdu. Fizik muayenede ataksi ile birlikte alt ekstremitelerde spastisite, piramidal bulgular saptandı, Gowers bulgusu pozitif; skapular kanatlaşma ve dikkat eksikliği eşlik etmekteydi. Laboratuvar incelemelerinde hafif serum kreatin kinaz yüksekliği mevcuttu ve beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral globus pallidusta demir birikimi ile uyumlu hipointens sinyal değişiklikleri izlendi; tüm ekzom dizileme analizinde ise C19orf12 geninde homozigot c.53A > G (p.Asp18Gly) missense varyantı saptandı.

Sonuç: C19orf12 geninde hastalık mekanizması ağırlıklı olarak loss-of-function ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, missense varyantların patojenik rolü henüz yeterince aydınlatılmamıştır. C19orf12 p. Asp18Gly varyantı literatürde yalnızca bir olguda compound heterozigot olarak bildirilmiş olup, bildiğimiz kadarıyla ilk kez bu olguda homozigot saptanmıştır. Bu bulgular, optik atrofi ve ilerleyici nörolojik bulgularla başvuran hastalarda MPAN'ın ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca saptanan varyant genotipik spektruma katkı sağlamakta ve missense varyantların MPAN patogeneziindeki potansiyel rolünü desteklemektedir; bu mekanizmanın ileri fonksiyonel çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: C19orf12, Mitokondriyal Membran Proteinine İlişkili Nörodejenerasyon, Optik Atrofi

Referanslar:

OMIM

GeneReviews

Kumari R, et al. *C19orf12 gene variants causing mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN)*. Eur J Hum Genet. 2025.

Gnatti B, et al. *An update and perspectives on MPAN*. Brain Sci. 2025.



PS - 299 Çocuklarda Leber in Hereditör Optik Nöropatisi: Klinik ve Genetik Bulgular

Serdar Pekuz¹, Neslihan Özcan¹, Serap Bilge², Deniz Kor³, Fatma Derya Bulut³, Faruk İncecik¹, Kemal Yar⁴, Sevcan Tuğ Bozdoğan⁵, Püren Işık⁴, Özlem Hergüner¹, Gülen Gül Mert¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları BD

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD

⁵Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD

Giriş

Leber'in Hereditör Optik Atrofisi (LHON) (MIM#535000), mitokondriyal DNA'daki (mtDNA) nokta mutasyonlarından kaynaklanan ve sıklıkla mitokondriyal kompleks I alt birimlerini etkileyen genetik bir optik nöropatidir. Vakaların yaklaşık %90'ından sorumlu olan en yaygın patojenik varyantlar, mtDNA'daki Kompleks I alt birimini etkileyen, m.11778G>A (mt-ND4), m.3460G>A (mt-ND1) ve m.14484T>C (mt-ND6) varyantlarıdır. Primer mutasyon tespit edilemeyen az sayıdaki LHON hastasında, hastalık fenotipindeki farklılıklardan ve değişen penetranstan sorumlu olabilen, primer mtDNA mutasyonları ile sinerjistik etkiler gösteren sekonder varyantlar sorumlu olarak değerlendirilmektedir. Hastalık ilk kez 1858'de bildirilmiş olup, 1871'de Alman bilim insanı Leber tarafından adlandırılmıştır. LHON genellikle orta yaş döneminde görülmekle birlikte, çocukluk çağından ileri yaşa kadar olan dönemde saptanabilir. Akut ya da subakut seyirli, ağrısız, santral skotoma yol açan santral görme kaybı genellikle ilk ve en temel klinik bulgudur. Her iki göz eş zamanlı veya ardışık olarak tutulabilmektedir. Bazı hastalarda göz tutulumu haricinde nörolojik bozukluklar eşlik edebilir ve LHON plus sendromu olarak adlandırılır. KoQ10 analogu bir ajan olan ldebenon, hastalarda görme keskinliğinde anlamlı iyileşme sağlamakta ve EMA onaylı olarak tedavide kullanılmaktadır. Hastaların ayrıntılı vizüel ve göz dibi değerlendirmesi ile Fundus floresein anjiyografi (FFA), optik koherens tomografi (OCT), orbital manyetik rezonans görüntüleme ve mitokondriyal genetik analizi tanısal süreçte önemlidir. LHON'daki genetik heterojenite, tanı açısından önemli zorluklar oluşturmaktadır. Bu nedenle, LHON'un fenotipik spektrumunun tanımlanması büyük önem taşımakta olup, zamanında tanı konulabilmesi için nörologlar ve oftalmologlar arasındaki iş birliği kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, çocukluk çağında nadiren bulgu veren bu hastalığın klinik ve genetik özelliklerinin belirlenmesi ile ldebenon kullanan hastalarda oftalmolojik bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya, Ocak 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi ile Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalları'na başvuran ve genetik olarak LHON tanısı almış, en az 1 yıl süreyle izlenen, tanı yaşı <18 yaş, toplam 9 hasta alınmıştır. İzlem süreleri 1 yıldan kısa olanlar, göz travması veya ameliyatı geçirmiş olanlar ile optik siniri etkileyen sistemik hastalığı bulunan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalara ait dosya bilgilerinden yaş, cinsiyet, anne-baba arası akrabalık varlığı, ailede benzer hastalık öyküsü, semptomların başlama yaşı, başlangıç şekli, ek nörolojik bulgular, serebral ve orbital MRG bulguları, hastalığın progresyonu, izlem süreleri, metabolik tarama (laktik asit/pirüvik asit oranları) ve genetik analiz sonuçları, görme keskinliği, VEP (Visual Evoked Potential), retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ve tedaviye yanıt bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Fundus muayenesi, görme keskinliği ölçümü ve retinal sinir lifi kalınlığı optik koherens tomografi (OCT) ile değerlendirilmiştir. Hastaların görme keskinliği, standart Snellen eşeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bu değerler, istatistiksel analizlere uygun hale getirilmek üzere logMAR (logaritmik minimum ayrılma açısı) skalasına dönüştürülmüştür. Başlangıç şekli, görme keskinliği (VA) hastalığın başlangıcından itibaren 6 ay içinde hızla kötüleşirse akut, 6 aydan uzun sürede kötüleşirse subakut ve hastaya tanı konulduğunda asemptomatikse sinsi olarak tanımlandı.

Bulgular

Hastaların genetik ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 9 hastanın 8'i erkek, 1'i kız olup, yaş ortalaması 12,2 ± 5,8 yıl idi. Semptomların başlangıç yaşı ortalama 9,2 ± 6,3 yıl, takip süresi ise ortalama 2,8 ± 1,5 yıldır. Hastaların %44,4'ünde anne-baba arasında akrabalık, %55,6'sında aile öyküsü mevcuttu. Beş hastada (%55,6) mitokondriyal solunum zincirinin kompleks I alt birimlerini etkileyen LHON'un en sık görülen primer mutasyonu olan m.11778G>A (mt-ND4), iki hastada (%22,2) sekonder mutasyon m.3316G>A (mt-ND1), diğer iki hastada (%22,2) ise m.6261G>A (mt-CO1) mutasyonu saptandı. Hastaların %88,8'inde ağrısız görme kaybı temel semptom olarak ortaya çıktı. Yedi hastada (%78) bilateral eş zamanlı görme kaybı gelişirken, iki hastada (%22) önce tek gözde başlayan ve daha sonra diğer gözü etkileyen progresif görme kaybı gözlemlendi. Başlangıçta sağ göz için ortalama görme keskinliği 0.63± 0.41 (0.1-1.10) logMAR, sol göz için ise 0.63 ±0.32 (0.1-1.10) logMAR arasında değişmekteydi. Takip sonunda görme keskinliklerinde genel olarak azalma izlendi (p>0,05); ortalama final logMAR değerleri sağ gözde 0.62±0.45 (0.05-1.30), sol gözde 0.78± 0.64 (0.1-1.80) aralığındaydı. RNFL kalınlığı başlangıçta ortalama 123.3 µm (sağ) ve 119.8 µm (sol) iken, final ölçümlerde sırasıyla 70.9 µm ve 72.6 µm olarak saptandı. Sekonder mutasyonu olan tüm hastaların izleminde görme keskinde düzelme saptandı. Tüm hastalara genetik olarak tanı konulduktan sonra ldebenone (900 mg/gün) tedavisi başlandı.

Tablo 1. Hastaların klinik ve genetik bulguları

Hasta No	Mutasyon	Yaş (yıl)/ Cinsiyet	Şikayet	Başlangıç yaşı/ Tanı yaşı (yıl)	Takip (yıl)	Hastalık Başlangıcı	Aile Öyküsü / Akrabalık	Tedavi	Beyin/ Orbital MRG	LA/PA
1	ND4 mt.11778G>A CYTB mt.15812G>A (homoplazmi)	16 yıl/E	Sol gözde görme kaybı	14/ 14	2	Akut tek taraflı	+ / -	Biotin Tiamin Riboflavin CoQ10 ldebenon	Beyin MRG normal. Sol optik sinirde kontrast artışı	16.5 / 0.9



Hasta No	Mutasyon	Yaş (yıl)/ Cinsiyet	Şikayet	Başlangıç yaşı/ Tanı yaşı (yıl)	Takip (yıl)	Hastalık Başlangıcı	Aile Öyküsü / Akralılık	Tedavi	Beyin/ Orbital MRG	LA/PA
2	ND4 mt.11778G>A (homoplazmi)	18 yıl/E	Ani çift taraflı görme kaybı	9/ 16	2	Akut çift taraflı	- / -	Biotin Tiamin Riboflavin CoQ10 Idebenon	Normal	33.2 / 1.30
3	ND4 mt.11778G>A (homoplazmi)	17 yıl/E	Çift taraflı bulanık görme	16/ 16	1	Akut çift taraflı	- / -	CoQ10 Idebenon	Normal	17 / 1.3
4	ND4 mt.11778G>A (homoplazmi)	11 yıl/E	Çift taraflı bulanık görme	6/ 6 yıl 3 ay	3	Subakut çift taraflı	- / -	Idebenon	Normal	45.9 / 1.2
5	ND4 mt.11778G>A (homoplazmi)	22 yıl/E	Sol gözde görme kaybı	17/ 17 yıl 5 ay	5	Akut tek taraflı	+ / -	Tiamin Rivoflavin CoQ10 Idebenon	Normal	22.1 / 0.86
6	ND1 Mt.3316G>A (sekonder mutasyon)	5 yıl 6 ay/K	1 yaşından beri zayıf göz takibi	6 ay/ 2 yıl	4	Sinsi başlangıçlı	+ / +	Idebenon	İki taraflı korona radiata ve santrum semiovalede simetrik sinyal artışı	10.5 / 1.0
7	ND1 Mt.3316G>A (sekonder mutasyon)	3 yıl 6 ay/E	18 aylıktan beri zayıf göz takibi	9 ay/ 2 yıl	2	Sinsi başlangıçlı	+ / +	Idebenon	Normal	17.2 / 1.2
8	COX1 mt.6261G>A (sekonder mutasyon)	14 yıl/E	Çift taraflı bulanık görme	12/ 12	2	Akut çift taraflı	+ / -	Tiamin Riboflavin CoQ10 Idebenon	Normal	18.5 / 0.62
9	COX1 mt.6261G>A (sekonder mutasyon)	9 yıl/E	Çift taraflı bulanık görme	7/ 7	2	Subakut çift taraflı	+ / -	Tiamin Riboflavin CoQ10 Idebenon	Normal	25.6 / 0.56

Tablo 2. Hastaların klinik izlemde oftalmolojik değerlendirmesi

Hasta No	Genetik varyant	Başlangıç Görme Keskinliği (logMAR)		Final Görme Keskinliği (logMAR)		Başlangıç RNFL kalınlık (µm)		Final RNFL kalınlık (µm)	
		Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
1	ND4 mt.11778G>A CYTB mt.15812G>A	0.15	0.1	0.7	0.1	120	110	57	45
2	ND4 mt.11778G>A	1	0.7	0.7	0.7	161	142	49	47
3	ND4 mt.11778G>A	0.15	0.22	0.4	1	90	117	48	54
4	ND4 mt.11778G>A	1.10	1.10	1.30	1.80	119	79	65	59
5	ND4 mt.11778G>A	0.1	0.7	1.30	1.80	130	79	45	59
6	ND1 Mt.3316G>A (secondary mutation)	1	1	0.7	0.7	155	160	51	49
7	ND1 Mt.3316G>A (secondary mutation)	0.7	0.52	0.4	0.22	140	115	110	127
8	COX1 mt.6261G>A (secondary mutation)	0.52	0.7	0.1	0.4	116	111	113	108
9	COX1 mt.6261G>A (secondary mutation)	1	0.7	0.05	0.3	125	115	111	105

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu literatüre benzer şekilde erkekti ve ilk başvuruda ağrısız görme kaybı mevcuttu. Hastaların %78'inde yine literatüre benzer şekilde her iki göz eş zamanlı tutulum mevcuttu. LHON'un en sık görülen tipi olan m.11778G>A (*mt-ND4*) mutasyonunun, kötü görme prognozu ve anlamlı düzelme potansiyelinin sınırlı olmasıyla ilişkili bir primer mtDNA mutasyonu olduğu bilinmektedir. Kendi hasta grubumuzda da bu primer varyantı içeren hastalarda anlamlı bir görme düzelmesi saptanmazken, sekonder mutasyon tespit edilen hastaların tümünde görme keskinliğinde düzelme ve RNFL analizinde daha hafif düzeyde incelmeye saptanmıştır. Bu bağlamda mtDNA genotipi, klinik izlemde görme keskinliğinin en önemli belirleyicisi olmaya devam etmektedir.



PS - 303 Opsoklonus Miyoklonus Ataksi Sendromu: Tek Merkez Deneyimi

Emre Kaan¹, Sevdâ Asadova¹, Hüseyin Per¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Giriş

Opsoklonus-miyoklonus-ataksi sendromu (OMAS), erken çocuklukta görülen, immün aracılı ve nadir bir nörolojik tablodur. Olguların önemli bir kısmı nöroblastom ile ilişkili olup tanı klinik heterojenite nedeniyle gecikebilir. ¹⁻⁴ Erken tanı ve immünoterapi, uzun dönem nörolojik sekellerin azaltılmasında belirleyicidir. ³⁻⁹ Bu çalışmada, tek merkezde izlenen dokuz pediatrik OMAS olgusunun klinik özellikleri, etyolojileri, tedavi yaklaşımları ve sonuçları sunulmuştur.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmada, 2016-2026 yılları arasında pediatrik OMAS tanısı ile izlenen hastalar değerlendirildi. Tanı klinik kriterlere dayandırıldı; tüm olgularda ayrıntılı nörolojik inceleme, görüntüleme, EEG, BOS ve malignite taraması yapıldı. Olgular etyolojilerine göre sınıflandırılarak klinik seyir, tedavi ve nörolojik sonuçlar analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya 5'i kız, 4'ü erkek olmak üzere toplam 9 hasta dâhil edildi; semptom başlangıç yaşı ortancası 17,5 ay idi. En sık başlangıç bulguları opsoklonus ve ataksi olarak saptandı. Etiyolojik değerlendirmede üç hastada paraneoplastik, iki hastada post-enfeksiyöz, dört hastada idiyopatik OMAS belirlendi. Paraneoplastik olgulara cerrahi uygulanırken, yüksek riskli nöroblastomlu bir hastada çoklu tedavilere rağmen opsoklonus persiste etti. Tedavi sonrası semptom gerileme süresi ortancası 10 gündü; sekiz hastada nörolojik muayene normaldi.

Tartışma

Bu seride değerlendirilen pediatrik OMAS olgularının yaş dağılımı ve cinsiyet oranı literatürle uyumludur. ^{1,4-10} Paraneoplastik OMAS oranının dikkate değer düzeyde olması, klinik bulgulardan bağımsız olarak tüm olgularda malignite taramasının gerekliliğini vurgulamaktadır. ³⁻⁶ İdiyopatik ve post-enfeksiyöz olgularda daha hızlı ve kalıcı iyileşme izlenirken, yüksek riskli nöroblastom varlığında daha dirençli bir klinik seyir görülebilmektedir. ¹¹⁻¹⁴ Tanının klinik temelli olması, erken farkındalık ve erken immünoterapinin prognoz üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymaktadır.

Sonuç

Bu tek merkezli 9 olguluk seri, pediatrik OMAS'ın heterojen klinik ve etyolojik spektrumunu ortaya koymaktadır. Erken tanı, kapsamlı etyolojik değerlendirme ve bireyselleştirilmiş immünoterapi yaklaşımı, nörolojik prognozu belirleyen temel faktörlerdir. Paraneoplastik ve immün tetikleyici ilişkili olgular daha agresif ve uzun süreli tedavi gerektirebilir.

Kaynaklar

1. Pang KK, de Sousa C, Lang B, et al. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):156-161.
2. Ben Achour N, Mrabet S, Rebai I, et al. Childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: a case series from Tunisia. *Brain Dev*. 2017;39(9):751-755.
3. Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, et al. Diagnosis and management of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children: an international perspective. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(2):e1153.
4. Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, et al. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev*. 2015;37(7):656-660.
5. Urtiaga Valle S, Souvannanorath S, Leboucq N, et al. Monocentric retrospective clinical outcome in a group of 13 patients with opsoclonus-myoclonus syndrome, proposal of diagnostic algorithm and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;40:18-27.
6. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(1):25-31. doi:10.1097/WCO.0b013e3280126b51
7. Poretti A, Benson J, Huisman TGM, Boltshauser E. Acute ataxia in children: approach to clinical presentation and role of additional investigations. *Neuropediatrics*. 2013;44(3):127-141.
8. De Grandis E, Parodi S, Conte M, et al. Long-term follow-up of neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Neuropediatrics*. 2009;40(3):103-111.
9. Takama Y, Yoneda A, Nakamura T, et al. Early detection and treatment of neuroblastic tumor with opsoclonus-myoclonus syndrome improve neurological outcome: a review of five cases at a single institution in Japan. *Eur J Pediatr Surg*. 2016;26(1):54-59.
10. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross-sectional study. *Front Neurol*. 2017;8:153.
11. Bhatia P, Heim J, Cornejo P, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children. *J Neurol*. 2022;269(2):750-757.
12. Badaki OB, Schapiro ES. Dancing eyes, dancing feet: opsoclonus-myoclonus in an 18-month-old child with neuroblastoma. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(12):885-888.
13. Leuzinger-Dias C, Ferrão T, Rebimbas S, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: a rare outcome following routine vaccinations. *Cureus*. 2024;16(11):e74413. doi:10.7759/cureus.74413
14. Hsu M, Tejani I, Shah N, et al. Review of opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome in pediatric patients. *Children (Basel)*. 2024;11(3):367. doi:10.3390/children11030367



PS - 304 GÜNCEL TIBBIN SINIRLARINI ZORLAYAN BİR NORSE/FİRES VAKASI

Sevda ASADOVA¹, Emre KAAAN², Fatih KARDAŞ³, Başaknur AKYILDIZ⁴, Zehra Filiz KARAMAN⁵, Munis DÜNDAR⁵, Hüseyin PER⁶, Hakan GÜMÜŞ⁶, Mehmet CANPOLAT⁶

¹Yandal asistanı, EÜTF Çocuk Nöroloji BD,

¹Yandal asistanı, EÜTF Çocuk Nöroloji BD,

²Prof.Dr., EÜTF Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD,

³Prof.Dr., EÜTF Çocuk Radyoloji BD,

⁴Prof.Dr., EÜTF Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi,

⁵Prof.Dr. EÜTF Tıbbi Genetik ABD,

⁶Prof.Dr. EÜTF Çocuk Nöroloji BD,

⁶Prof.Dr. EÜTF Çocuk Nöroloji BD,

⁶Prof.Dr. EÜTF Çocuk Nöroloji BD,

GİRİŞ

NORSE (New-Onset Refractory Status Epilepticus), altta yatan yapısal, toksik veya metabolik bir neden olmaksızın ortaya çıkan ve standart tedavilere dirençli status epileptikus (SE) ile karakterize klinik bir sendromdur (1). FİRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) ise NORSE'nin bir alt grubu olarak kabul edilmekte olup, genellikle ateşli bir enfeksiyonu takiben gelişmektedir (1). Her iki durum da tüm yaş gruplarında görülebilmekte, belirgin bir coğrafi veya mevsimsel dağılım göstermemekte ve çoğunlukla kriptojenik seyretmektedir (2). Literatürde olguların yaklaşık %50'sinde etiyoloji belirlenemezken, %30-40'ında otoimmün veya inflamatuvar mekanizmalar ön planda tutulmaktadır (1-3).

NORSE/FİRES olgularında erken ve geniş tanısal değerlendirme kritik öneme sahiptir. İlk 24-48 saat içinde kan ve beyin omurilik sıvısında (BOS) enfeksiyöz, metabolik ve otoimmün nedenlere yönelik geniş panel incelemeleri yapılmalı; otoimmün ve paraneoplastik antikorlar değerlendirilmelidir (4). Ayrıca ileri analizler için sitokin ve genetik incelemelere yönelik örneklerin erken dönemde ayrılması önerilmektedir (5). Nörogörüntüleme, özellikle kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve gerektiğinde MR spektroskopisi, hem inflamatuvar süreçlerin hem de metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır (2). Etiyolojinin açıklanamadığı durumlarda malignite ve paraneoplastik süreçlerin dışlanması amacıyla sistemik tarama (bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografi) yapılması önerilmektedir (4).

Tedavi, multidisipliner yaklaşım gerektiren ve tercihen üçüncü basamak merkezlerde yürütülmesi gereken kompleks bir süreçtir. Akut dönemde tedavi, standart SE protokollerine uygun olarak anestezi ajanları eşliğinde sürdürülürken, erken dönemde immünomodülatör tedavilerin başlanması önerilmektedir (1, 5). Bu bağlamda yüksek doz kortikosteroidler ve intravenöz immünglobulin (IVIG) ilk basamak tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır; dirençli olgularda ikinci basamak immün tedaviler (örneğin sitokin hedefli ajanlar) gündeme gelmektedir (5, 6). Ayrıca ketojenik diyetin özellikle erken dönemde başlanmasının nöbet kontrolü üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (8).

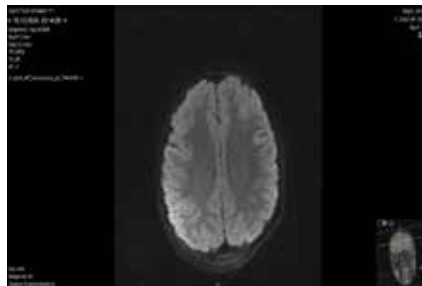
Bununla birlikte, tüm bu tedavi yaklaşımlarına rağmen NORSE/FİRES olguları yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmekte olup, mortalite oranı yaklaşık %20-30 civarındadır (1). Sağ kalan hastalarda ise nörobilişsel sekeller ve kronik epilepsi sık görülmektedir (4). Bu nedenle hastaların uzun dönem nöropsikiyatrik ve fonksiyonel açıdan izlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışma, güncel tanı ve tedavi yaklaşımlarına rağmen tedaviye dirençli seyreden bir NORSE/FİRES olgusunu sunarak, bu kompleks klinik tablonun yönetimindeki güçlükleri vurgulamayı amaçlamaktadır.

OLGU

Daha önce optik atrofi tanısı ile takip edilen 12 yaşındaki kız hasta, ateş ve nöbet şikâyeti ile dış merkeze başvurmuştur. İlk değerlendirmede hasta ensefalit ve SE ön tanılarıyla değerlendirilmiş; ampirik olarak intravenöz seftriakson ve asiklovir tedavisi ile birlikte midazolam infüzyonu başlanmıştır. Nöbetlerinin devam etmesi üzerine hasta merkezimizin Pediatri Yoğun Bakım Ünitesi'ne sevk edilmiştir. Kabulünde yaklaşık dört saatir devam eden nöbet aktivitesi mevcut olup, bilinç kapalı, pupiller miyotik ve ışık refleksi alınamayan hasta entübe edilmiştir. Bu klinik tablo, refrakter SE ve olası NORSE açısından ileri değerlendirme gerektirmiştir (1).

Tanısal süreçte, güncel önerilere uygun olarak kan ve beyin omurilik sıvısından (BOS) enfeksiyöz, metabolik ve otoimmün etiyolojilere yönelik geniş panel incelemeleri yapılmış ve ileri analizler (sitokin, genetik) için örnekler ayrılmıştır (1, 2, 7). Ayrıca mitokondriyal sitopatiler açısından değerlendirme başlatılmıştır (8, 9). Dış merkezde yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sol presantral bölgede hiperintens alanlar, difüz ADC kısıtlılıkları ve bazal gangliyon düzeyinde (putamen anteriorunda) odaklar izlenmiş olup, bu bulgular akut sitotoksik hasar ve inflamatuvar süreçlerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir (3).



Dış merkez MRG



Tedavi sürecinde, hasta refrakter SE yönetimine uygun olarak sırasıyla midazolam, tiyopental ve ketamin infüzyonları ile tedavi edilmiş ve nöbet kontrolü yaklaşık 15. saatte sağlanmıştır. Takiben elektroensefalografide (EEG) burst-supresyon paterni izlenmiş olup, bu bulgu derin anestezi tedavisi altında süperrefrakter SE yönetimi ile uyumludur (10). Sedatif ajanların azaltılması sonrasında fokal nöbet aktivitesinin yeniden ortaya çıkması üzerine klinik tablo FIRES ile uyumlu olarak değerlendirilmiş ve intravenöz immünoglobulin (IVIg, toplam 2 g/kg) tedavisi başlanmıştır (1, 6). Yetersiz yanıt üzerine tedaviye IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra eklenmiştir; bu yaklaşım, NORSE/FIRES patogeneğinde rol oynayan nöroinflamatuvar mekanizmaları hedefleyen güncel tedavi stratejileri ile uyumludur (5).

Tedavi sürecinde gelişen fungal enfeksiyon nedeniyle anakinra kesilmiş ve ikinci basamak immünomodülatör tedavi olarak plazma değişimi (PLEX) uygulanmıştır. Bu yaklaşım, immün aracılı süreçlerin baskılanmasına yönelik önerilen alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (7). Takipte gelişen akut böbrek yetmezliği nedeniyle tedaviler yeniden düzenlenmiş, ampirik antiviral tedavi herpes serolojisinin negatif saptanması üzerine kesilmiştir.

İlerleyen dönemde hastanın nöbetleri dirençli seyretmiş ve fokal miyoklonik atımlar gözlenmiştir. Yatışın 90. gününde ketojenik diyet başlanmış, ancak yeterli nöbet kontrolü sağlanamamıştır. Antiepileptik tedaviye clobazam eklenmiş, ardından lakozamid başlanmış ve klinik yanıt gözlenmiştir. Genetik incelemede DNM1L (**Dynamine-1-like**) geninde saptanan patojenik mutasyon mitokondriyal dinamikler ile ilişkili epileptik ensefalopatilerle bağlantılı olabileceği açısından klinik olarak anlamlı bulunmuştur (11, 12).

Tartışma

Bu olgu, öncesinde belirgin bir etiyolojik neden saptanamaksızın gelişen ve tedaviye dirençli seyreden SE ile karakterize olması nedeniyle **NORSE/FIRES spektrumu** ile uyumludur. NORSE, altta yatan yapısal, metabolik veya toksik nedenlerin dışlanmasının ardından tanımlanan klinik bir sendrom olup, olguların yaklaşık yarısında etiyoloji saptanamamakta, önemli bir kısmında ise otoimmün veya inflamatuvar mekanizmalar suçlanmaktadır (1).

Sunulan olguda erken dönemde geniş enfeksiyöz, metabolik ve otoimmün değerlendirme yapılmış olması güncel önerilerle uyumludur. Özellikle ilk 24-48 saat içinde BOS, serum otoantikör panelleri ve görüntüleme yapılması, hem tedavi gecikmesini önlemek hem de geri dönüşümsüz nörolojik hasarı azaltmak açısından kritik öneme sahiptir (2). Olgumuzda erken dönemde MRG'de kortikal ve subkortikal difüzyon kısıtlılığının saptanması, NORSE olgularında sıklıkla bildirilen akut sitotoksik hasar bulgularıyla örtüşmektedir (3).

Tedavi açısından değerlendirildiğinde, olguda status epileptikus protokolüne uygun olarak midazolam, tiyopental ve ketamin infüzyonlarının kullanılması, süperrefrakter SE yönetiminde önerilen standart yaklaşımı yansıtmaktadır (10). Ancak NORSE/FIRES olgularında sadece antiepileptik tedavi çoğunlukla yetersiz kalmakta olup, erken dönemde immünomodülatör tedavi başlanması önerilmektedir (1, 5). Bu bağlamda olgumuzda IVIg ve ardından IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra kullanılması, özellikle sitokin aracılı nöroinflamasyon hipotezini destekleyen güncel literatür ile uyumludur (2).

Anakinra tedavisinin kesilmesini gerektiren fungal enfeksiyon gelişimi, bu hasta grubunda immünsupresyonun önemli komplikasyonlarından biridir. Literatürde, NORSE/FIRES hastalarında yoğun immün tedaviye bağlı enfeksiyon riskinin belirgin şekilde arttığı ve tedavi kararlarının bu dengenin gözetilerek verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (5). Bu nedenle olgumuzda plazma değişimi (PLEX) uygulanması, ikinci basamak immün tedavi seçenekleri arasında yer alan uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir (7).

Ketojenik diyetin geç dönemde başlanmış olmasına rağmen nöbet kontrolü sağlamaması dikkat çekicidir. FIRES olgularında ketojenik diyetin erken başlanmasının daha iyi nöbet kontrolü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). Bu durum, olgumuzda tedaviye dirençli seyrin nedenlerinden biri olabilir. Bununla birlikte, lakozamid eklenmesi sonrası klinik yanıt alınması, refrakter epilepsi tedavisinde çoklu mekanizmalarla etki eden ajanların önemini göstermektedir (14).

Genetik incelemede saptanan **DNM1L varyantı**, mitokondriyal dinamiklerde rol oynayan bir gen olup, epileptik ensefalopatiler ile ilişkisi tanımlanmıştır (11, 15, 16). Her ne kadar bu varyantın klinik önemi net olmasa da, NORSE olgularında genetik yatkınlık ve mitokondriyal disfonksiyonun rolü giderek daha fazla tartışılmaktadır (12, 17).

Sonuç olarak, bu olgu NORSE/FIRES sendromunun kompleks patofizyolojisini, erken ve agresif immün tedaviye rağmen dirençli seyrini ve multidisipliner yaklaşım gerekliliğini ortaya koymaktadır. Erken tanı, hızlı immünomodülasyon ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri prognozu iyileştirmede kritik öneme sahiptir.

SONUÇ

Bu olgu, NORSE / FIRES spektrumunun erken ve kapsamlı tanısal değerlendirme ile agresif tedavi yaklaşımlarına rağmen yüksek morbidite ile seyredildiğini göstermektedir. Klinik seyrinde standart status epileptikus protokollerine direnç gelişmesi, bu hasta grubunda altta yatan inflamatuvar ve otoimmün mekanizmaların belirleyici rolünü desteklemektedir.

Erken dönemde immünomodülatör tedavilerin (IVIg, sitokin hedefli ajanlar) uygulanması ve çoklu antiepileptik stratejilerin kullanılması tedavi yaklaşımının temelini oluşturmakla birlikte, olgumuzda görüldüğü üzere bu girişimler her zaman yeterli klinik yanıt sağlamayabilir. Immünsupresyon ilişkili komplikasyonlar ve tedaviye dirençli nöbet aktivitesi, hastalık yönetimini daha da komplike hale getirmektedir.

Bu bağlamda, NORSE/FIRES olgularında erken tanı, hızlı immün tedavi başlama, enfeksiyon komplikasyonlarının yakından izlenmesi ve bireyselleştirilmiş multidisipliner tedavi stratejilerinin uygulanması kritik öneme sahiptir. Ayrıca genetik ve nöroinflamatuvar mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik ileri çalışmalar hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu olgu NORSE/FIRES sendromunun nadir ancak klinik açıdan son derece zorlu bir tablo olduğunu vurgulamakta ve erken, agresif ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına rağmen prognozun sınırlı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculter C. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. 2018;59(4):745-52.



2. van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017;48(1):5-18.
3. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-65.
4. Wilder-Smith E, Lim E, Teoh H, Sharma V, Tan J, Chan B, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Annals-Academy Of Medicine Singapore*. 2005;34(7):417.
5. Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, LaFrance-Corey RG, Ho ML, Muskardin TW, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Annals of Neurology*. 2016;80(6):939-45.
6. Geng J, Dong J, Li Y, Ni H, Jiang K, Shi LL, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;7(7):Cd008557.
7. Wickström R, Taraschenko O, Dilella R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE), including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Summary and clinical tools. *Epilepsia*. 2022;63(11):2827-39.
8. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-22.
9. Meyer JN, Leuthner TC, Luz AL. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. *Toxicology*. 2017;391:42-53.
10. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
11. Vanstone JR, Smith AM, McBride S, Naas T, Holcik M, Antoun G, et al. DNM1L-related mitochondrial fission defect presenting as refractory epilepsy. *European Journal of Human Genetics*. 2015;24:1084-8.
12. De Souza Crippa AC, Franklin GL, Takeshita BT, Teive HAG. DNM1L mutation presenting as progressive myoclonic epilepsy associated with acute febrile infection-related epilepsy syndrome. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023;81(S 01):A228.
13. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010;51(10):2033-7.
14. Poddar K, Sharma R, Ng YT. Intravenous Lacosamide in Pediatric Status Epilepticus: An Open-Label Efficacy and Safety Study. *Pediatric neurology*. 2016;61:83-6.
15. Smirnova E, Griparic L, Shurland D-L, Van Der Bliek AM. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. *Molecular biology of the cell*. 2001;12(8):2245-56.
16. Fahrner JA, Liu R, Perry MS, Klein J, Chan DC. A novel de novo dominant negative mutation in DNM1L impairs mitochondrial fission and presents as childhood epileptic encephalopathy. *American journal of medical genetics Part A*. 2016;170(8):2002-11.
17. Wangler MF, Assia Batzir N, Robak LA, Koenig MK, Bacino CA, Scaglia F, et al. The expanding neurological phenotype of DNM1L-related disorders. *Brain: a journal of neurology*. 2018;141(4):e28-e.



PS - 305 HPDL ilişkili spastik paraplejide klinik spektrumun genişletilmesi: p.Thr263Met varyantı ile ilişkili fenotipik değişkenlik

Sevda ASADOVA¹, Sema Nur KIR², Neslihan ÇELİKOĞLU¹, Mehmet CANPOLAT², Munis DÜNDAR³, Hüseyin PER²

¹Yandal asistanı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD,

²Asistan Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD,

¹Yandal asistanı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD,

⁴Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD,

³Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD,

⁴Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nöroloji BD,

ÖZET

Amaç: Herediter spastik paraplejiler (HSP), alt ekstremitelerde ilerleyici spastisite ve kas güçsüzlüğü ile karakterize, genetik olarak heterojen nörodegeneratif hastalıklar grubudur. HPDL genindeki varyantlar yakın zamanda otozomal resesif herediter spastik parapleji alt tipi olan SPG83'ün nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada progresif yürüme bozukluğu ve alt ekstremitelerde spastisite ile başvuran, HPDL geninde homozigot c.788C>T (p.Thr263Met) varyantı taşıyan iki kardeş olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: Olgu 1'de yürüme bozukluğu yaklaşık 6,5 yaşında belirginleşirken, Olgu 2'de bağımsız yürüyüşün kazanılmasından kısa süre sonra progresif yürüme gücünü geliştirmiş ve hasta başlangıçta serebral palsi ön tanısı ile izlenmiştir. Her iki hastanın nörolojik muayenesinde belirgin alt ekstremitte spastisitesi ve hiperrefleksi saptanmıştır. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme genel olarak normal sınırlarda değerlendirilmiş, ancak Olgu 2'de sınırlı beyaz cevher sinyal değişikliği izlenmiştir. Olgu 1'de yapılan manyetik rezonans spektroskopisinde mitokondriyal metabolik etkilenebilir laktat pikleri saptanmıştır. Tüm ekzom dizilemesi analizi sonucunda her iki kardeşte aynı homozigot HPDL p.Thr263Met varyantı saptanmış ve ACMG/AMP kriterlerine göre muhtemelen patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

Sonuç: Bu olgular aynı HPDL patojenik varyantı ile ilişkili intrafamilial fenotipik değişkenliği göstermektedir. Bulgularımız HPDL ilişkili spastik paraplejinin klinik spektrumunu genişletmekte ve nedeni açıklanamayan progresif spastik yürüme bozukluğu olan çocuklarda erken genetik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Literatürde aynı varyantın daha ağır nörogelişimsel fenotiplerle bildirilmiş olmasına karşın, hastalarımızda spastik parapleji fenotipi ile seyretmesi, HPDL ilişkili hastalıklarda genotip-fenotip korelasyonunun mutlak olmadığını düşündürmektedir. Bu bulgu, HPDL ilişkili hastalıklarda gözlenen fenotipik değişkenliğin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik ileri çalışmaların önemini ortaya koymaktadır.

GİRİŞ

Herediter spastik paraplejiler (HSP), alt ekstremitelerde ilerleyici spastisite ve kas güçsüzlüğü ile karakterize edilen, genetik olarak heterojen nörodegeneratif hastalıklar grubudur (1, 2). Klinik olarak HSP'ler saf (pure) ve komplike (complex) formlar olarak sınıflandırılmaktadır (2). Saf HSP'de temel bulgular alt ekstremitelerde spastisite ve güçsüzlük olup, bazı hastalarda buna mesane disfonksiyonu, vibrasyon duyusunda azalma ve üst ekstremitelerde hiperrefleksi eşlik edebilmektedir. Buna karşılık komplike HSP'de spastisiteye ek olarak nöropati, serebellar ataksi, korpus kallozum incelmeleri, bilişsel etkilenebilirlik ve epilepsi gibi ek nörolojik bulgular görülebilmektedir (1, 2). Günümüze kadar HSP ile ilişkili 80'den fazla gen tanımlanmış olup, bu durum hastalığın belirgin genetik heterojenliğini yansıtmaktadır (1, 3). Otozomal resesif formlar sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkmakta ve saf ya da komplike klinik tablolarla seyredebilmektedir (1, 2).

HPDL (4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase-like) geni, yakın zamanda otozomal resesif herediter spastik parapleji alt tipi olan Spastic paraplegia 83 (SPG83)'ün nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (3, 4). HPDL, mitokondriyal lokalizasyon gösteren bir proteini kodlayan nükleer bir genidir ve protein yapısında metal bağımlı katalitik aktivite ile ilişkili vicinal oxygen chelate (VOC) domainleri bulunmaktadır (5). Son çalışmalar HPDL'nin tirozin metabolizması ile ilişkili bir metabolik yolakta görev aldığını ve koenzim Q10 biyosentezi ile bağlantılı olabileceğini göstermiştir (5).

HPDL varyantlarına bağlı klinik spektrum oldukça geniş olup, saf spastik paraplejiden beyaz cevher değişiklikleri ve bilişsel etkilenebilirliğin eşlik ettiği daha ağır nörogelişimsel tablolara kadar değişkenlik gösterebilmektedir (3, 4, 6). Bu spektrum içerisinde özellikle Neurodevelopmental disorder with progressive spasticity and brain white matter abnormalities (NEDSWMA) olarak tanımlanan erken başlangıçlı ve daha ağır seyirli nörogelişimsel tablolar da yer almaktadır (4, 6).

Bu çalışmada, HPDL geninde homozigot p.Thr263Met varyantı saptanan ve klinik özellikleri literatür ışığında değerlendirilen iki kardeş olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: Altı yaş yedi aylık erkek hasta olup ebeveynleri arasında birinci kuzen evliliği bulunan ailenin iki çocuğundan biridir. Prenatal ve perinatal öyküsünde özellik saptanmadı. Hastanın yaklaşık 15 aylıkken yürümeye başladığı öğrenildi. Başvuru öncesindeki iki ay içinde yürüyüşünde belirgin bozulma geliştiği, yürümeye başlamakta güçlük yaşadığı ve kısa mesafede yürüdükten sonra belirgin şekilde yorulduğu ifade edildi. Konuşma gelişiminin gecikmeli olduğu ve başvuru sırasında iki kelimeli ifadeler kullanabildiği, ancak cümle kurmakta zorlandığı öğrenildi.

Nörolojik muayenede alt ekstremitelerde belirgin spastisite artışı, hiperrefleksi ve bilateral aşıl klonusu saptandı; parmak ucu yürüyüşü gözlemlendi. Hastada uzun kirpikler, kalın ve dağınık kaşlar, geniş alın, bülböz burun ucu ve ince üst dudak ile karakterize dismorfik yüz özellikleri dikkati çekmekteydi. Konvansiyonel kraniyal manyetik rezonans görüntüleme normal sınırlarda değerlendirildi. Bununla birlikte, manyetik rezonans spektroskopisinde bazal gangliyon ve beyaz cevher bölgelerinden elde edilen ölçümlerde ters laktat pikleri saptandı. Bu bulgular mitokondriyal metabolik etkilenebilirlik ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Elektrofizyolojik inceleme (EMG) normal olarak değerlendirildi.



Olgu 2: Olgu 1'in dokuz yaşındaki kız kardeşi olup ailenin diğer çocuğudur. Perinatal dönemde asfiksi öyküsü olduğu ve bu nedenle uzun süre serebral palsi ön tanısı ile izlendiği öğrenildi. Yürümenin kazanıldığı dönemden itibaren yürüyüşünde bozukluk bulunduğu ve bu durumun zamanla belirginleştiği aile tarafından ifade edildi. Konuşma gelişiminin gecikmeli olduğu, yaklaşık üç yaş civarında iki kelimeli ifadeler kullanmaya başladığı ve başvuru sırasında akıcı cümle kurmakta zorlandığı öğrenildi. **Nörolojik muayenede** alt ekstremitelerde belirgin spastisite, derin tendon reflekslerinde artış ve kas gücünde azalma (3/5) saptandı. Dismorfik bulgular olarak geniş alın, kalın ve dağınık kaşlar, bülböz burun ucu, ince üst dudak ve sol gözde ezotrophia dikkati çekmekteydi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye beyin yapıları genel olarak normal izlenmekle birlikte, sol supraventriküler düzeyde sınırlı beyaz cevher FLAIR hiperintensitesi **izlendi**. Elektrofizyolojik inceleme normal olarak değerlendirildi.



Moleküler Genetik Bulgular

Genetik etiyolojiyi araştırmak amacıyla her iki kardeşe tüm ekzom dizilemesi (**whole exome sequencing, WES**) analizi uygulandı. Analiz sonucunda her iki hastada da *HPDL* geninde (NM_032756.3) homozigot c.788C>T (p.Thr263Met) varyantı saptandı. Saptanan varyant Sanger dizileme yöntemi ile doğrulandı.

Bu varyant, *HPDL* proteininin fonksiyonel açıdan önemli olan VOC2 (vicinal oxygen chelate) domeni içerisinde yer almaktadır (PM1). Popülasyon veritabanlarında (gnomAD) varyantın son derece düşük alel frekansına sahip olduğu saptanmıştır (PM2). Çoklu *in silico* tahmin araçları (PolyPhen-2, SIFT ve MutationTaster) varyantın protein fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceğini öngörmektedir (PP3). Ayrıca varyantın aynı ailede etkilenen iki kardeşte homozigot olarak saptanması, fenotip ile uyumlu segregasyon göstermesi nedeniyle PP1 kriterini desteklemektedir.

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ACMG/AMP varyant yorumlama kılavuzuna göre muhtemelen patojenik (likely pathogenic) olarak sınıflandırılmıştır.

TARTIŞMA

HPDL ilişkili hastalıklar, çocukluk çağında başlayan nörolojik gelişimsel tablolar ile herediter spastik parapleji fenotiplerini içeren geniş bir klinik spektrum ile karakterizedir. Literatürde herediter spastik parapleji bulgularına gelişimsel gerilik, beyaz cevher anomalileri ve farklı nörolojik bulguların eşlik edebileceği bildirilmiştir (3, 4, 6). İkinci olgumuzda erken dönemde HPDL ilişkili hastalığı düşündürecek spesifik klinik bulguların bulunmaması ve yürümeye başladıktan sonra gelişen parmak ucu yürüme nedeniyle hasta bir süre serebral palsi ön tanısı ile izlenmiş, spastik parapleji tanısı ise gecikmiştir.

Literatürde HPDL varyantlarının juvenil başlangıçlı saf herediter spastik paraplejiden infantil başlangıçlı daha ağır nörolojik fenotiplere kadar uzanan geniş bir klinik spektrum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3, 4, 6). Daha yeni çalışmalarda ise HPDL ilişkili hastalıkların klinik spektrumunun şiddetli, orta ve hafif olmak üzere üç fenotipik gruba ayrılabilirliği ve spastik parapleji fenotipi ile seyreden olguların genellikle daha hafif klinik spektrum içerisinde yer aldığı öne sürülmüştür (5). Bu çerçevede sunulan olgular spastik parapleji fenotipi ile uyumlu olmakla birlikte, klinik başlangıç yaşının literatürde bildirilen hafif fenotip



olgularına kıyasla daha erken olduğu dikkat çekmektedir. İlk olguda yürüme bozukluğu yaklaşık 6,5 yaşında belirginleşirken, ikinci olguda yürümeye başladıktan kısa süre sonra progresif yürüme gücünü geliştirmiştir. Nitekim aynı patojenik varyanta sahip iki kardeşle semptom başlangıç yaşının farklı olması, hastalığın intrafamiliar fenotipik değişkenlik gösterebileceğini desteklemektedir (7). Bu bulgular HPDL ilişkili herediter spastik paraplejide klinik başlangıç yaşı açısından fenotipik değişkenliğin literatürde tanımlanandan daha geniş olabileceğini düşündürmektedir.

HPDL proteini vicinal oxygen chelate (VOC) süperailisine ait bir protein olup katalitik aktivite için gerekli metal bağlanma merkezleri VOC domainleri içinde yer almaktadır (5). Özellikle VOC2 domaini çevresinde yer alan missense varyantların enzimin katalitik aktivitesini daha belirgin şekilde etkileyebileceği ve bu nedenle daha erken başlangıçlı ve ağır fenotiplerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (5). Nitekim Wiessner ve ark. (2021) çalışmasında bizim varyantımız ile aynı p.Thr263Met varyantına sahip bir hastada epileptik nöbetler, epizodik nörolojik kötüleşme, korpus kallozum hipoplazisi, frontal lob ağırlıklı serebral atrofi ve miyelinizasyon gecikmesi ile karakterize ağır bir nörogelişimsel fenotip bildirilmiştir (3). Benzer şekilde literatürde p.Thr263Arg varyantına sahip bir hastada da korpus kallozum agenezisi, global serebral atrofi ve ventrikülomegali ile karakterize erken başlangıçlı nörolojik bulgular tanımlanmıştır (6). Buna karşın, sunulan olgularımızda aynı p.Thr263Met varyantının literatürde bildirilen ağır nörogelişimsel fenotipten farklı olarak spastik parapleji fenotipi ile seyretmesi dikkat çekici bir bulgudur. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, HPDL ilişkili hastalıklarda genotip-fenotip korelasyonunun mutlak olmadığı ve aynı varyantın farklı klinik şiddetlerde fenotiplere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Her ne kadar HPDL ilişkili hastalıklar için standart bir tedavi bulunmasa da, mitokondriyal metabolizmayı hedefleyen yaklaşımlar umut verici görünmektedir (8, 9). Ketojenik diyetin belirli olgularda metabolik ve radyolojik iyileşme sağladığı bildirilmiştir (10). Ayrıca koenzim Q (KoQ) biyosentezi ile ilişkili yolların HPDL üzerinden etkilenebileceğine dair güncel deneysel veriler, KoQ ve türevlerinin potansiyel terapötik rolüne işaret etmektedir (11). Bu bağlamda, özellikle metabolik bulguların eşlik ettiği HPDL olgularında bireyselleştirilmiş mitokondriyal destek tedavilerinin (riboflavin, karnitin, KoQ) değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda hastalarımıza da mitokondriyal destek tedavisi başlanmıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada HPDL geninde aynı patojenik varyanta sahip iki kardeş hasta sunulmuştur. HPDL ilişkili hastalıklar geniş klinik spektrumları nedeniyle özellikle çocukluk çağında serebral palsy gibi nörolojik tablolarla karışabilmektedir. Bu nedenle çocukluk çağında nedeni açıklanamayan progresif spastik yürüme bozukluğu olan hastalarda erken dönemde genetik değerlendirme yapılması tanı ve klinik yönetim açısından büyük önem taşımaktadır.

Olgularımızda aynı patojenik varyantın kardeşlerde farklı semptom başlangıç yaşları ile ortaya çıkması intrafamiliar fenotipik değişkenliği desteklemekte olup, bu bulgu literatürde bildirilen benzer olgularla birlikte aile içi segregasyon analizinin önemini vurgulamaktadır (7).

Ayrıca varyantın literatürde daha ağır fenotiplerle ilişkilendirilen bir protein domaininde yer almasına ve aynı varyantın daha ağır klinik tablolarla da bildirilmiş olmasına rağmen, hastalarımızda spastik parapleji fenotipi ile seyretmesi, genotip-fenotip korelasyonunun mutlak olmadığını düşündürmektedir (12). Bu bulgular HPDL ilişkili hastalıkların klinik spektrumuna katkı sağlamakta ve fenotipik değişkenliğin altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik ileri çalışmaların önemine işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: HPDL, herediter spastik parapleji, mitokondriyal hastalık.

REFERANSLAR

1. Shribman S, Reid E, Crosby AH, Houlden H, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. 2019;18(12):1136-46.
2. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta neuropathologica*. 2013;126(3):307-28.
3. Wiessner M, Maroofian R, Ni MY, Pedroni A, Müller JS, Stucka R, et al. Biallelic variants in HPDL cause pure and complicated hereditary spastic paraplegia. 2021;144(5):1422-34.
4. Husain RA, Grimm M, Wagner M, Hennings JC, Marx C, Feichtinger RG, et al. Bi-allelic HPDL Variants Cause a Neurodegenerative Disease Ranging from Neonatal Encephalopathy to Adolescent-Onset Spastic Paraplegia. *Am J Hum Genet*. 2020;107(2):364-73.
5. Lee EH, Kim-Mcmanus O. HPDL Variant Type Correlates With Clinical Disease Onset and Severity. 2025;12(7):1360-7.
6. Micule I, Lace B, Wright NT, Chrestian N, Strautmanis J, Diriks M, et al. Case report: two families with HPDL-related neurodegeneration. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:780764.
7. Kojima F, Okamoto Y. A novel homozygous HPDL variant in Japanese siblings with autosomal recessive hereditary spastic paraplegia: case report and literature review. 2024;25(2):149-56.
8. Baggiani M, Desbats M, Naef V, Giacich M, Galatolo D, Mero S, et al. HPDL is critical in human cortical development via regulation of mitochondrial functional properties 2025.
9. Sun Y, Wei X, Fang F, Shen Y, Wei H, Li J, et al. HPDL deficiency causes a neuromuscular disease by impairing mitochondrial respiration. *Journal of Genetics and Genomics*. 2021;48(8):727-36.
10. Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Yamamoto T, Saitsu H, Katata Y, Oikawa Y, et al. Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic HPDL variants treated with a ketogenic diet. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;29:100800.
11. Shi G, Miller C, Kuno S, Rey Hipolito AG, El Nagar S, Riboldi GM, et al. Coenzyme Q headgroup intermediates can ameliorate a mitochondrial encephalopathy. *Nature*. 2025;645(8080):466-74.
12. Mero S, Satolli S, Galatolo D, Canto FD, Armando M, Astrea G, et al. HPDL Biallelic Variants in Cerebral Palsy and Childhood-Onset Hereditary Spastic Paraplegia: Human and Zebrafish Insights. *Movement Disorders*. 2025;40(10):2085-101.



PS - 306 Pediatrik Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri: İç Anadolu'da Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

Sevda ASADOVA¹, Aydan YEKEDÜZ², Mehmet CANPOLAT³, H.GÜMÜŞ⁴, Zehra Filiz KARAMAN⁵, Sümeyra ÖZDEMİR³, Ayşenur PAÇ KISAARSLAN⁴, Hüseyin PER⁶

¹Yandal asistanı, EÜTF Çocuk Nörolojisi BD,

²Çocuk Romatoloğu, Kayseri ŞH,

³Dr. Öğr. Görevlisi, EÜTF, Çocuk Romatoloji BD,

⁴Doç. Dr., EÜTF, Ç. Romatoloji BD,

⁵Prof. Dr., EÜTF, Çocuk Radyoloji BD,

⁶Prof. Dr. EÜTF Çocuk Nöroloji BD,

⁶Prof. Dr. EÜTF Çocuk Nöroloji BD,

⁶Prof. Dr. EÜTF Çocuk Nöroloji BD,

Giriş

Primer santral sinir sistemi vaskülitleri (PSSSV), sistemik vaskülit bulguları olmayan, yalnızca santral sinir sistemi ile sınırlı vaskülitir (1). Çocukluk çağında nadir görülmekle birlikte ciddi morbidite riski taşıyan, tanı ve tedavisi güç inflamatuvar hastalıklardır. Damar kalibrasyonuna göre orta-büyük damar ve küçük damar PSSSV olarak sınıflandırılmaktadır (2). Orta ve büyük damar tutulumu olan olgular genellikle anjiyografide saptanabilirken, küçük damar PSSSV'de anjiyografi normal olabilir (3). Kalıcı motor defisit daha çok anjiyo pozitif hastalarda, bilişsel disfonksiyon anjiyo negatif vakalarda görülür. Olgular genellikle fokal nörolojik defisit tablosu ile başvurur. Ensefalopati ve nöbet eşlik edebilir. Baş ağrısı sık, ancak spesifik değildir (4). Tanıda en önemli basamak görüntülemidir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve MRG-anjiyografisi ilk tercihtir; gerektiğinde dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA) yapılır. Reversibl Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu (RSVS) ve diğer inme nedenleri (embolik inme, enfeksiyon) mutlaka dışlanmalıdır (5).

Amaç

Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen PSSSV olgularının klinik, radyolojik ve tedavi özelliklerinin sunulması ve güncel tanı-tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Merkezimizde PSSSV tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Sekonder vaskülit ve enfeksiyon ilişkili olgular dışlandı. Demografik veriler, başvuru klinik bulguları, inme skorları, beyin MRG, MR-anjiyografi ve DSA bulguları, uygulanan tedaviler ve klinik sonuçlar hasta dosyalarından elde edildi. Olgular damar kalibrasyonuna göre sınıflandırıldı. Fonksiyonel sonuçlar modifiye Rankin Skalası ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 5–16 yaş arası 6 olgunun, 5'i kız (%83,3), 1'i erkek (%16,7) idi. Ortalama tanı yaşı: ~8,7 yıl (5–16 yıl) idi. Tüm olgular akut iskemik inme ile başvurmuş (%100), fokal nörolojik defisit ve ensefalopati sırasıyla %83,3 (5/6) oranında saptanırken, nöbet öyküsü %66,7 (4/6) olguda mevcuttu.

Görüntüleme bulgularında büyük damar tutulumu ön plandaydı. İnternal karotis arter (ICA) tutulumu %83,3 (5/6), orta serebral arter (MCA) tutulumu %66,7 (4/6) ve posterior dolaşım (PCA) tutulumu %33,3 (2/6) oranında izlendi. Olguların hepsinde stenoz saptanırken, tromboz %50 (3/6) oranında mevcuttu. Bu bulgular PSSSV lehine değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar akut iskemik inme (%100'ü) ile başvurup baş ağrısı (spesifik değil) tarif ediyordu. Bu bulguya sırasıyla fokal nörolojik defisit (%83,3), ensefalopati (%83,3), nöbet (%66,7), yoğun bakım gereksinimi (%33,3) eşlik ediyordu.

Olguların tamamı anjiyografi-pozitif orta-büyük damar PSSSV olarak sınıflandırıldı. Hepsine steroid indüksiyon tedavisi (%100) verilmiş, bunların %66,7'si IV pulse steroid almıştır. İdame tedavide tüm hastalara immünsüpresif tedavi verilmiş olup, hepsinde steroid ve mikofenolat mofetil tercih edilmiştir. Antitrombotik tedavi tüm olgularda (%100) uygulanmıştır. Girişimsel tedavi gereksinimi %16,7 oranında olmuştur.

İzlemde hastaların %50'sinde (3/6) tam iyileşme, %50'sinde (3/6) hafif sekel saptanmıştır. Relaps %16,7 (1/6) oranında, kalıcı epilepsi %50 (3/6) olguda gelişmiştir. Kalıcı epilepsi ve kognitif etkilene ise olguların %50'sinde izlenmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada sunulan pediatrik PSSSV olguları, literatürde tanımlanan klinik ve radyolojik özelliklerle büyük ölçüde uyumludur. Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğunun kız olması (%83,3), bazı serilerde bildirilen erkek predominansından farklılık göstermektedir. Bensele ve arkadaşlarının öncü çalışmalarında pediatrik PSSSV olgularında cinsiyet dağılımının daha dengeli olduğu veya hafif erkek predominansı gösterdiği bildirilmiştir (2, 3). Bu farklılık, küçük örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir.

Ortalama tanı yaşının (~8,7 yıl) literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Pediatrik PSSSV için bildirilen ortalama başlangıç yaşı genellikle 7–10 yıl aralığındadır (6). Bu durum, hastalığın özellikle okul çağı çocuklarında daha sık tanı aldığını desteklemektedir.

Çalışmamızda tüm olguların akut iskemik inme ile başvurması (%100) dikkat çekicidir. Literatürde PSSSV'nin en sık prezentasyonu akut nörolojik defisit olup, özellikle anjiyografi-pozitif orta-büyük damar PSSSV olgularında iskemik inme baskın klinik tabloyu oluşturur (2, 6). Pediatrik inme serilerinde bu oran %60–80 arasında bildirilmektedir (7). Bizim serimizde bu oranın %100 olması, seçilmiş hasta grubuna bağlı olabilir.

Fokal nörolojik defisit (%83,3), ensefalopati (%83,3) ve nöbet (%66,7) oranları da literatür ile uyumludur. Özellikle nöbetlerin pediatrik popülasyonda erişkinlere göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Amerikan Kalp Derneği kılavuzlarında, çocukluk çağı serebral vaskülopatilerinde nöbet oranlarının %40–70 arasında değiştiği bildirilmektedir (7).



Görüntüleme bulgularında büyük damar tutulumu (ICA %83,3, MCA %66,7) ön planda olup, tüm olguların anjiyografi pozitif PSSSV olarak sınıflandırılması dikkat çekicidir. Bu durum, literatürde tanımlanan “ilerleyici büyük damar PSSSV”i fenotipi ile uyumludur (8, 9). Büyük damar tutulumu olan olgularda daha belirgin fokal defisit ve yüksek inme riski bildirilmektedir.

Çalışmamızda tüm olgularda stenoz ve %50 oranında tromboz saptanması, vasküler inflamasyonun yanı sıra protrombotik süreçlerin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde özellikle büyük damar tutulumunda tromboz oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10).

Ayırıcı tanı açısından, özellikle RSVS ve posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ile ayırıcı kritik öneme sahiptir. Reversibl Serebral Vazokons-triksiyon Sendromunda tipik olarak “şimşek çakma” baş ağrısı ve normal beyin omurga sıvısı (BOS) beklenirken, PSSSV’de inflamatuvar BOS ve progresif seyir ön plandadır (5, 11). Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu ise daha çok hipertansiyon ve posterior vazojenik ödem ile karakterizedir (12, 13). Bu ayırıcı, özellikle yanlışlıkla steroid başlanması RSVS’de kötü sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle klinik açıdan önemlidir (11).

Tedavi yaklaşımı değerlendirildiğinde, tüm hastalara steroid indüksiyonunun (%100) uygulanmış olması ve çoğunluğuna pulse steroidin (%66,7) verilmesi önerilen tedavi protokolleri ile uyumludur (8, 9). Uluslararası konsensüslerde orta-büyük damar PSSSV’de yüksek doz steroid ve ardından immünsüpresif tedavi standart yaklaşım olarak önerilmektedir (14, 15).

İdame tedavide tüm hastalarda mikofenolat mofetil (MMF) kullanılmış olması dikkat çekicidir. Literatürde MMF, özellikle uzun dönem idame tedavisinde azatioprine alternatif olarak giderek daha fazla tercih edilmektedir (8, 10).

İzlem sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların %50’sinde tam iyileşme, %50’sinde hafif sekel saptanması literatür ile uyumludur (6). Ancak çalışmamızda kalıcı epilepsi (%50) ve kognitif etkilene (%50) oranlarının yüksek olması dikkat çekmektedir. Bu durum, erken dönemde gelişen kortikal hasarın uzun dönem nörolojik sonuçlar üzerindeki etkisini göstermektedir.

Relaps oranının %16,7 olması literatürde bildirilen %10–30 aralığı ile uyumludur (6). Bu durum, PSSSV’nin kronik ve tekrarlayıcı doğasını desteklemektedir.

Sonuç: Çalışmamızda PSSSV olgularının büyük çoğunluğunun orta-büyük damar tutulumu ile seyrettiği ve erken tanı ile başlanan immünsüpresif tedavinin prognozu belirgin şekilde iyileştirdiği görülmüştür. Çocukluk çağında akut inme ile başvuran olgularda PSSSV mutlaka akılda tutulmalı; erken tanı, uygun tedavi ve yakın izlem ile kalıcı nörolojik hasar azaltılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik vaskülit, primer santral sinir sistemi vaskülit, çocukluk çağı inmesi

Referans

1. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al. Swaiman’s pediatric neurology e-book: Principles and practice: Elsevier Health Sciences; 2017.
2. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(4):1291-7.
3. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, Schneider R, Tyrrell PN, Aviv RI, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(7):2159-67.
4. Arslan M, Yiş U, Akın R. Çocuklarda Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011;25(3):201-8.
5. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *The Lancet Neurology*. 2012;11(10):906-17.
6. Cellucci T, Tyrrell PN, Sheikh S, Benseler SM. Childhood primary angiitis of the central nervous system: identifying disease trajectories and early risk factors for persistently higher disease activity. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(5):1665-72.
7. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, et al. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(3):e51-e96.
8. Cellucci T, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22(5):590-7.
9. Twilt M, Benseler SM. CNS vasculitis in children. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2013;2(3):162-71.
10. Bernard TJ, Goldenberg NA, Armstrong-Wells J, Amlie-Lefond C, Fullerton HJ. Treatment of childhood arterial ischemic stroke. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2008;63(6):679-96.
11. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Archives of Neurology*. 2011;68(8):1005-12.
12. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *The Lancet Neurology*. 2015;14(9):914-25.
13. Thavamani A, Umamathi KK, Puliyel M, Super D, Allareddy V, Ghori A. Epidemiology, comorbidities, and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome in children in the United States. *Pediatric neurology*. 2020;103:21-6.
14. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRerS endorsed consensus criteria * for the classification of childhood vasculi-tides. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(7):936-41.
15. Beelen J, Benseler SM, Dropol A, Ghali B, Twilt M. Strategies for treatment of childhood primary angiitis of the central nervous system. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2019;6(4):e567.



PS - 307 Pediatrik Hastada Transvers Miyeliti Taklit Eden Vaka: Foix-Alajouanine Sendromu

Sevda ASADOVA¹, Hüseyin PER³, Mehmet CANPOLAT³, Duran TAVUT², Hüseyin Saruhan ÇEKİRGE⁴, Hakan GÜMÜŞ³

¹Uzm.Dr, EÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

²Prof. Dr, EÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

³Prof.Dr., EÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

⁴Uzm. Radyolog, Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi

⁵Prof. Dr., HÜTF, Radyoloji ABD

⁶Prof. Dr., EÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi BD

Özet

Amaç: Foix–Alajouanine sendromu, dural arteriovenöz fistül (AVF) kaynaklı kronik miyelopatiye yol açan nadir vasküler hastalıktır. Çoğunlukla transvers miyelit veya demiyelinizan hastalık olarak yanlış tanı alır. Bu olgunun klinik ve radyolojik olarak transvers miyelit düşünülen pediatrik hastada dikkatli değerlendirme sonucunda Foix–Alajouanine sendromu tanısına ulaşıldığını ve endovasküler tedavi ile tam iyileşme sağlandığını göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Foix–Alajouanine sendromu, dural arteriovenöz fistül, transvers miyelit, pediatri, spinal AVM

Giriş

Foix–Alajouanine sendromu (FAS), ilk olarak 1926 yılında Charles Foix ve Théophile Alajouanine tarafından tanımlanmıştır. Patofizyolojik olarak omuriliğin dura mater tabakasında arteriovenöz fistül oluşmasıyla arteriyel kan doğrudan venöz sisteme geçer, bu da venöz hipertansiyon ve sekonder iskemiye yol açar. Klinik tablo genellikle ilerleyici paraparezi, duyu kusurları ve sfinkter disfonksiyonu ile karakterizedir. Radyolojik olarak spinal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG’de) T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı ve venöz genişlemeler tipiktir. Kesin tanı spinal anjiyografi ile konur.

Bu olgu, başlangıçta transvers miyelit düşünülen bir çocuk hastada FAS’ın tanı ve tedavi sürecini sunmaktadır.

Olgu Sunumu

Daha önce bilinen kronik hastalığı olmayan 11 yaşında erkek hasta, dış merkeze karın ve göğüs ağrısı şikayetiyle başvurmuş. Göğüs ağrısı için çekilen elektrokardiogramda (EKG’de) sinüs ritmi görülmüş. Karın ağrısı kabızlığa bağlanarak lavman uygulanmış. Takiben her iki bacakta güçsüzlük gelişmesi üzerine transvers miyelit ön tanısıyla hastaya beyin ve spinal MRG çekilmiş.

Çekilen spinal MRG’de C3–T7 düzeyinde T2A heterojen sinyal artışı izlenmiş ve “Transvers miyelit ile uyumlu” olarak raporlanmış; bu bulgular doğrultusunda hastaya 5 doz puls metilprednizolon (PMP) ve 4 doz intravenöz immüno globulin uygulanmıştır. Tedaviye dirençli seyir izlenince, plazmaferez amacıyla merkezimize yönlendirilir. Kabul sırasında hastaya tedavi sırasında gelişen hipertansiyon nedeniyle amlodipin başlandığı da öğrenildi.

Geliş Nörolojik Muayenesinde: Bilinç açık, oryante, koopereydi. Kas gücü üst ekstremitelerde 4/5, alt ekstremitelerde 0/5. Derin tendon refleksi sağ aşılda alınamadı. Patolojik refleks yoktu. Duyu muayenesinde karın cildi, kremaster ve anal refleks alınamadı. Ense sertliği şüpheliydi. Sistemik değerlendirmede suprapubik hassasiyeti ve idrar retansiyonu mevcuttu. Sigmoid kolon palpabl, ekstremiteleri soğuktu.

Laboratuvar tetkiklerinde Anti-MOG ve Anti-NMO antikorları negatif bulundu.

Radyolojik Bulgular

Hastanın dış merkezdeki MRG’de transvers miyelit ile uyumlu sinyal değişiklikleri izlenmiş,

kliniğimizde çekilen torakolomber MRG’de ise “Spinal kordda C3–T7 düzeylerine uzanan segment boyunca T2A heterojen sinyal artışları, kontrast sonrası ince lineer yapılar; özellikle üst torakal bölgede perimedüller alanda kontrast tutulumu izlendi.” Bu bulgular spinal dural arteriovenöz fistül (FAS) lehine değerlendirildi. Ancak girişimsel radyoloji ve beyin cerrahisi konsültasyonlarında ilk aşamada miyelit/intramedüller ödem olasılığı da tartışıldı. Plazmaferez sonrası takip MRG’de lezyonun belirgin regresyonu, T2A’da yer yer kistik sinyal artışları izlendi. Önceki incelemeye göre kontrast tutulumları azalmıştı.





Tedavi ve Klinik Seyir

Hastanın dış merkezde başlanan PMP tedavisi 7 günde tamamlandı ve hastaya 7 seans gūnaşırı plazmaferez uygulandı. Amlodipin tedavisine çocuk nefrolojisi önerisiyle devam edildi. Sfinkter disfonksiyonu nedeniyle idrar sondası takıldı.

Takipte reflekslerin geri gelmeye başladığı, üriner ve rektal sfinkter kusurunun düzeldiği ve hastanın destekli yürüyebildiği gözlemlendi.

Hastanın kontrol MRG'sinde lezyonun belirgin regresyonu izlense de tanı konusunda radyoloji, beyin cerrahisi ve girişimsel radyoloji arasında görüş farklılığı olması nedeniyle hasta ileri tetkik için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Radyoloji Kliniği'ne yönlendirildi.

Orada yapılan spinal anjiyografi sonucunda sol T6 ve T7'den dolan, T3 seviyesinde glomus tipi spinal AVM saptanmış, lezyonun kaudal ve kranial venlere drenaj gösterdiği ve belirgin venöz hipertansiyona neden olduğu belirlenmiştir. Aile onamı alınarak hastaya dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) eşliğinde endovasküler embolizasyon uygulanmış, işlem komplikasyonsuz tamamlanmış ve hasta tam nörolojik iyileşme ile taburcu edilmiştir.

Tartışma

Foix-Alajouanine sendromu genellikle orta yaş erişkinlerde görülür; pediatrik olgular son derece nadirdir (1). Klinik tablo subakut ilerleyici paraparezi, duyu kusuru ve idrar-gaita retansiyon ile karakterizedir (2). Bu olgu, başlangıçta transvers miyelit olarak değerlendirilmiş, ancak dikkatli radyolojik inceleme sonucu spinal dural arteriovenöz fistül tanısına ulaşılmıştır. Foix-Alajouanine sendromu tanısında MRG yol gösterici olsa da, spinal anjiyografi altın standarttır (3). Erken tanı konulamayan olgularda geri dönüşsüz omurilik hasarı gelişebilir. Endovasküler embolizasyon, cerrahiye göre daha az invaziv olup ilk tercih edilen tedavi yöntemidir (4). Bizim hastamızda da embolizasyon sonrası nörolojik düzelme sağlanmıştır. Adı geçen sendromla ilgili literatürde bugüne kadar yaklaşık 27 olgu bildirilmiştir (5). Olgumuz pediatrik yaşta görülmesi, transvers miyelit ile karışması ve sekel kalmadan iyileşmesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

Sonuç

Foix-Alajouanine sendromu, çocuk hastalarda dahi transvers miyelit benzeri tablo ile prezente olabilir. Uzun segment tutulumu gösteren, tedaviye dirençli miyelit olgularında spinal dural arteriovenöz fistül mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Erken tanı ve endovasküler tedavi kalıcı nörolojik sekellerin önlenmesinde hayati önem taşır.

Kaynak

1. Atallah O, Almealawy YF, Arian R, Dwebi A, Badary A, Abdul Hussein AF, et al. Foix-Alajouanine syndrome: a comprehensive overview of rare but relevant diagnosis. 2024;86(11):6636-44.
2. Rathnam AS, Memon AB. Foix-Alajouanine Syndrome Mimicking Longitudinally Extensive Transverse Myelitis. European journal of case reports in internal medicine. 2020;7(12):002063.
3. Dijk JMCv, terBrugge KG, Willinsky RA, Farb RI, Wallace MC. Multidisciplinary Management of Spinal Dural Arteriovenous Fistulas: Clinical Presentation and Long-Term Follow-Up in 49 Patients. Stroke: Journal of the American Heart Association. 2002;33:1578-83.
4. Kim LJ, Spetzler RF. Classification and Surgical Management of Spinal Arteriovenous Lesions: Arteriovenous Fistulae and Arteriovenous Malformations. Neurosurgery. 2006;59:S3-195-S3-201.
5. O'Leary S, Fredricks N, Odias P, Pulido S, AlDallal U, Robledo A, et al. Foix-Alajouanine syndrome: A systematic review and meta-analysis of presentation, management, and outcomes. Neuro-Chirurgie. 2025;71(5):101710.



PS - 308 Pediatrik Başlangıçlı Multipl Sklerozda Gizli Psikososyal Yük: Yeme Bozukluğu ile Depresyon-Anksiyete Belirtilerinin Özbidirim ve Ebeveyn Değerlendirmesine Dayalı Vaka-Kontrol Analizi

Sevinç Keskin Keçecioğlu¹, Ayşegül Neşe Çıtak Kurt¹, Elif Akçay², Esra Çöp²

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Amaç: Pediatrik başlangıçlı multipl skleroz(MS) hastalarında kronik nörolojik etkilenmeye eşlik eden yeme bozukluğu ve emosyonel belirtiler izlemde gözden kaçabilmektedir. Erişkin MS'de obezite/beslenme örüntülerinin klinik ve psikiyatrik yükü ilişkili olabileceği gösterilmiş olup pediatrik olgularda bu alan yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışma, pediatrik başlangıçlı MS'li hastalarda gizli psikososyal yükü ortaya koymak; yeme bozukluğu belirtilerini depresyon, anksiyete ve ebeveyn bildirimine dayalı güçlüklerle birlikte değerlendirmek ve belirtilerin antropometrik göstergelerle ilişkisini incelemek amacıyla planlandı.

Yöntem: Çalışmaya pediatrik başlangıçlı MS tanılı 35 hasta ve yaş-cinsiyet açısından benzer 70 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Yeme bozukluğu belirtileri Yeme Bozukluğu Değerlendirme Ölçeğiyle, depresyon-anksiyete-stres belirtileri Depresyon Anksiyete Stres Ölçeğiyle değerlendirildi. Ebeveyn bildirimine dayalı psikososyal güçlükler Güçler ve Güçlükler Anketiyle, kaçınmacı/kısıtlayıcı yeme örüntüleri Dokuz Maddeli Kaçınan/ Kısıtlayıcı Gıda Alım Bozukluğu Tarama Ölçeğiyle incelendi. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi, Hedges g ve Spearman korelasyonu kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 17,37±1,62 yıl olup hastaların 24'ü kız (%68,6), 11'i erkekti(%31,4); ortalama VKİ 24,7±4,3 kg/m²'di. Hastaların tanı yaşı ortalama 177,5±18,7 ay olarak bulundu. Hasta grubunda yeme bozukluğu belirtileri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Depresyon,anksiyete ve stres düzeyleri artmıştı.Ebeveyn bildirimine dayalı psikososyal güçlükler de yüksekti. Kaçınan/ Kısıtlayıcı Gıda Alım Bozukluğu Tarama Ölçeği toplam skorlarında fark saptanmadı.Hasta grubunda Yeme Bozukluğu Değerlendirme Ölçeği toplam skoruyla depresyon,anksiyete ve stres skorları arasında belirgin bir ilişki gözlenmezken;VKİ ile arasında pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç: Çalışmamız, pediatrik MS'te psikososyal değerlendirmenin klinik izlemde daha fazla yer alması gerektiğini destekleyerek, yeme bozukluğu belirtilerinin emosyonel sorunların yanı sıra metabolik durumla da ilişkili olabileceğini ve klinik takipte erken taramanın önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: pediatrik multipl skleroz , psikososyal değerlendirme , yeme bozukluğu



PS - 309 Opsoklonus-Miyoklonus-Ataksi Sendromu ile Başvuran Yüksek Risk Nöroblastom Olgusu

Sevinç Keskin Keçecioğlu¹, Ayşegül Neşe Çıtak Kurt¹, Neriman Sarı², Emrah Şenel³

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

²Ankara Bilkent Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Cerrahisi

Amaç: Opsoklonus-miyoklonus-ataksi sendromu (OMAS), nadir görülen ve sıklıkla paraneoplastik mekanizmalarla ilişkili olabilen nöroimmün bir sendromdur. Bu bildiride anti-Hu pozitifliği ile seyreden nöroblastom ilişkili OMAS olgusu sunulmuştur.

Yöntem: Opsoklonus-miyoklonus-ataksi sendromu ile başvuran olgu klinik, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve görüntüleme bulguları ile değerlendirildi.

Bulgular: İki buçuk yaşında kız hasta, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen yürüme bozukluğu ve konuşmada gerileme ile başvurdu. Nörolojik muayenede belirgin irritabilite, telkin edilemeyen ağlama, kaotik sıçrayıcı göz hareketleri (opsoklonus), titübasyon ve gövde ataksisi saptandı. Hasta yürüyemiyor ve anlamsız sesler çıkarıyordu. BOS incelemesinde hücre izlenmedi, biyokimyasal parametreler normaldi ve enfeksiyon paneli negatifti. Kraniyal nörogörüntüleme normal bulundu. Paraneoplastik değerlendirmede anti-Hu antikor pozitif saptandı. Etiyoloji araştırmasında abdominal kitle tespit edilerek nöroblastom tanısı doğrulandı. Hastaya intravenöz immünglobulin ve yüksek doz steroid tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci ayında nörolojik bulgular düzelme gözlendi. Altıncı kür sonunda hasta bağımsız yürümeye başladı.

Sonuç: Özellikle çocuklarda OMAS, opsoklonus ve akut ataksi ile başvuran çocuklarda nöroblastom açısından uyarıcı olmalıdır. Anti-Hu pozitifliği immün aracılı patogenezi desteklemekte olup erken immünoterapi nörolojik iyileşmeyi artırabilir.

Anahtar Kelimeler: anti-Hu antikorları , nöroblastom , opsoklonus-miyoklonus-ataksi sendromu



PS - 310 Tanıdan Tedaviye Pediatrik Başlangıçlı Multipl Skleroz: Tek Merkez Deneyimi

Sevinç Keskin Keçecioğlu¹, Meryem Hilal Altaş², Ayşegül Neşe Çıtak Kurt¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

²İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

Amaç: Pediatrik başlangıçlı multipl skleroz (POMS), çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan, yüksek inflamatuvar aktivite ile seyreden demiyelinizan bir hastalıktır. Bu çalışmada merkezimizde izlenen POMS olgularının demografik, klinik, radyolojik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Pediatrik başlangıçlı MS tanısı alan 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, takip süresi, yıllık atak oranı, klinik başlangıç bulguları, lezyon lokalizasyonları, laboratuvar verileri (Oligoklonal bant (OKB), IgG indeksi, D vitamini, Epstein-Barr virüsü (EBV) serolojisi ve hastalık modifiye edici tedavileri, tedavi geçişleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %72.2'si kız (n=52) ve %27.8'i erkekti (n=20). Ortalama tanı yaşı 15.22 yıl idi. Ortalama takip süresi 22.08 ay olarak bulundu. Yıllık atak sayısı ortalaması 1.04 yıldır. Klinik başlangıçta en sık duyuşal yakınmalar izlenirken, görsel semptomlar ikinci sıklıkta görüldü. Radyolojik tutulum değerlendirildiğinde spinal tutulum %81.9 (n=59), optik sinir tutulumu %37.5 (n=27) ve beyin sapı tutulumu %26.4 (n=19) oranında saptandı. Hastaların %91.7'sinde çoklu lokalizasyon mevcuttu (n=66). Laboratuvar incelemelerinde OKB tip 2 pozitifliği hastaların çoğunda mevcuttu. IgG indeksi ölçülen hastalarda ortalama 2.80 ± 1.97 idi. D vitamini düzeyi ortalama 40.27 ± 25.98 nmol/L bulundu. EBV IgG pozitifliği yüksek orandaydı. Tedavi dağılımında interferon beta ve teriflunamid en sık kullanılan ilk basamak tedavilerdi. Tedavi değişikliği gereksinimi %36.1 (n=26) hastada saptandı. Tedavi değişikliği yapılan hastaların çoğunun başlangıç tedavisi interferon betaydı. Yüksek etkinlikli tedavilere geçişte en sık fingolimod ve okrelizumab kullanıldığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamız, POMS hastalarında takip sürecinde önemli oranda tedavi basamak yükseltme ihtiyacı olduğunu ve olguların belirgin inflamatuvar hastalık yükü ile yaygın santral sinir sistemi tutulumuna sahip olduğunu göstermektedir. Erken tanı ve uygun hastalık tedavi seçimi hastalık kontrolü açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: pediatrik başlangıçlı MS, radyolojik tutulum, tedavi yönetimi



PS - 312 Ateşle Tetiklenen Kümelenen Nöbetler ve HHV-6 Pozitifliği Eşliğinde PCDH19 İlişkili Epilepsi: İnfant Olgu Sunumu

Sonay Arslan Şahan, Burçin Gönüllü Polat, Edanur Yeşil, Meltem Çobanoğulları Direk, Mustafa Kömür, Çetin Okuyaz

Giriş/Amaç: PCDH19 ilişkili epilepsi, çoğunlukla kız çocuklarında erken başlangıçlı, ateşle tetiklenen ve kümelenme eğilimli nöbetlerle seyreden; akut dönemde febril konvülsiyon, status epileptikus veya ensefalit ile karışabilen bir genetik epilepsi nedenidir. Bu olgu sunumu, febril nöbet ve ensefalit ön tanılarıyla izlenirken PCDH19 ilişkili epilepsi tanısı alan bir infant olgu üzerinden, erken çocuklukta ateşle tetiklenen ve kümelenme gösteren nöbetlerde PCDH19'un ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamayı amaçlamaktadır.

Olgu Sunumu: Dokuz aylık kız hasta, başvurdan ~30 dk önce ateşle başlayan; kasılma, göz kayması, sabit bakış ve siyanozun eşlik ettiği 3-4 dk süren jeneralize tonik nöbet nedeniyle getirildi. Bir hafta önce febril hastalık sırasında antibiyotik kullanımı ve geçici döküntü öyküsü vardı. Özgeçmiş/soygeçmişte belirgin özellik yoktu; kuzeninde konvülsiyon öyküsü mevcuttu. İlk değerlendirmede basit febril konvülsiyon kabul edilerek gözleme alındı. İzlemin 2. saatinde akut seri nöbetler gelişti; serebral görüntüleme normaldi. Enfeksiyöz etiyoloji için yapılan lomber ponksiyonda BOS menenjit panelinde HHV-6 saptandı.

Bulgular: Akut seri nöbet nedeni ile midazolam infüzyonu ve fenitoin tedavisi verilerek çocuk YBÜ'de takip edildi. Nöbetleri üçlü antinöbet ilaç tedavisi ile kontrol altına alındı. Klinik seyir doğrultusunda yapılan WES'te PCDH19 heterozigot patojenik varyant saptandı.

Sonuç: Erken çocukluk döneminde ateşle tetiklenen, kısa aralıklarla kümelenen ve akut dönemde tedaviye dirençli nöbetler görüldüğünde, klinik tablo enfeksiyonla ilişkilendirilebilse dahi PCDH19 ilişkili epilepsi ayırıcı tanıda öncelikli olarak düşünülmalıdır. Erken şüphe, tanısal süreci hızlandırarak uygun tedavi ve izlem kararlarının zamanında alınmasına katkı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, HHV-6 (roseola infantum), PCDH19



PS - 313 Çocukluk Çağında Otoimmün Ensefalit Spektrumu: Seronegatif ve anti-NMDA Reseptör Ensefaliti Olan İki Olgu

Sule İNCİ YOLAL¹ , Merve Deniz MUFTU¹ , Tugba DOĞANC¹ , Rabia TUTUNCU TOKER¹ , Muhittin BODUR¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Pediatrik otoimmün ensefalit tanısı alan iki olguyu sunarak, çocukluk çağında seronegatif olgularda manyetik rezonans görüntülemenin, klinik ve EEG bulgularının ve anti-NMDA pozitif olguda ise antikor testlerinin tanısal süreçteki önemini vurgulamak

Yöntem: Otoimmün ensefalit tanısı ile çocuk nöroloji kliniğimizde izlenen iki olgunun klinik özellikleri; EEG, MR görüntüleme ve BOS bulguları ve otoantikor sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Her iki olgu da subakut başlangıçlı nörolojik ve nöropsikiyatrik bulgular ile başvurdu. 1. olguda BOS antikorları negatif olup, kranyal MR görüntülemesinde bilateral bazal ganglionlar, hipokampus ve çoklu kortikal alanlarda T2/FLAIR hiperintens sinyal artışı saptanarak klinik ve EEG bulguları eşliğinde seronegatif otoimmün ensefalit tanısı konuldu. İkinci olguda BOS'ta anti-NMDA antikor pozitifliği tespit edilerek tanı doğrulandı.

Sonuç: Otoimmün ensefalit çocuklarda genellikle erken tanı konulduğunda tam veya tama yakın iyileşme sağlanabilen önemli bir nörolojik acildir. Daha önce sağlıklı olan; akut veya subakut başlangıçlı yeni fokal veya diffüz nörolojik defisitler, bilişsel güçlükler, gelişimsel gerileme, hareket bozuklukları, psikiyatrik semptomlar ve/veya nöbetler gösteren çocuklarda otoimmün ensefalit tanısı düşünülmelidir. BOS ve MRG bazen normal olabilir. Antikor negatifliği tanıyı dışlamaz. Erken immünoterapi nörolojik sekel riskini azaltır, prognozu belirgin şekilde iyileştirmektedir

Anahtar Kelimeler : anti-NMDA reseptör ensefaliti , immünoterapi , Otoimmün ensefalit



PS - 315 De novo CSNK2B mutasyonu olan Poirier-Bienvenu Nörogelişimsel Sendromlu bir Hasta

Şeyda Besen¹, Serdar Ceylaner², İlknur Erol³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Intergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi, Klinik Genetik Birimi

³Özel Muayenehane, Emekli Öğretim Üyesi

Giriş:

Poirier-Bienvenu nörogelişimsel sendromu (MIM618732) (POBİNDS), erken başlangıçlı nöbetler ve değişken derecede nörogelişimsel gerilik ile karakterize, çok nadir görülen otozomal dominant bir bozukluktur ve kazein kinaz 2b (CSNK2B) eksikliğinden kaynaklanır. CSNK2B geni, 6p21.33 kromozomunda yer alır ve kazein kinaz II (CK2) protein kompleksinin b alt birimini kodlar. Bu protein sinyal iletimi, metabolik süreçler, replikasyon, transkripsiyon ve translasyon dahil olmak üzere biyolojik olaylara katılır. CSNK2B, özellikle nöronlarda ve nöroepitel hücrelerde olmak üzere beyinde bol miktarda eksprese edilir. CSNK2B eksikliği nöron gelişimini ve sinaptik iletimi bozarak ciddi nörogelişimsel yetersizliğe yol açar. Hastalık fenotipi oldukça heterojen olup, tedavi edilebilir veya dirençli nöbetleri, hafif ila şiddetli zihinsel engelliliği ve/veya öğrenme güçlüklerini, dil gecikmesi ve diğer semptomları içerir. Bugüne kadar literatürde 80'e yakın hasta bildirilmiştir.

Yöntem

Bu yazıda de novo CSNK2B mutasyonu olan Poirier-Bienvenu Nörogelişimsel Sendromlu bir olgu çok nadir olması nedeniyle sunulmuştur.

Bulgular:

Bir yaşında kız hasta, ilk olarak 4 aylıkken fokal nöbet şikâyeti ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde hafif derecede aksiyal hipotonisi, EEG incelemesinde sol hemisfer oksipitotemporal bölgede epileptik bozukluk mevcuttu. WES'inde CSNK2B geni; Nm_001320.7 c.367+2t>c (ivs5+2t>c) (heterozigot) patojenik mutasyon saptanan hastanın, anne ve baba taramasında varyant saptanmadı. Karyotip ve mikroarrayi normaldi. İzlemde hastaya nöbetlerine yönelik olarak levetiracetam ve fenitoin başlandı. Nöbetleri kontrol altına alındı.

Tartışma:

Poirier-Bienvenu nörogelişimsel sendromu, çok nadir görülen otozomal dominant genetik bir bozukluktur. Poirier ve ark.2017 yılında, nörogelişimsel bozukluk ve epilepsisi olan iki ilişkisiz hastada ilk olarak tanımlamıştır; o zamandan beri, CSNK2B patojenik varyantları yaklaşık 80 hastada tanımlanmıştır. En sık görülen fenotip epilepsi ve nörogelişimsel gecikmedir. Konuşma problemleri de sık görülür. Hastalar genellikle yaşamın ilk 2 yılında tanı alır ve klinik şiddet oldukça değişkendir. Literatürdeki olguların çoğu epilepsi ve gelişimsel gerilik etiyolojisi araştırılırken WES ile tanı almıştır. Olgumuzun şikâyetleri 4 aylıkken başlamış olup 1 yaşında yapılan değerlendirmesinde minimal gelişim geriliği ve ilaçla kontrollü epilepsisi vardı. İlk bulgular klinik yelpazenin hafif tarafında yer alacak bir hasta gibi görünmekle birlikte takibi devam etmektedir. POBİNDS'in genotipik ve fenotipik belirleyicilerini ve etki mekanizmalarını tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Gelişimsel gecikme ve epilepsi etiyolojisi araştırılırken WES önemlidir ve tanımlanan varyantların klinik ve genetik yelpazesi bu şekilde genişleyecektir, daha ayrıntılı olarak tanımlanacaktır.

Anahtar kelimeler:



PS - 316 MPDZ ilişkili Hidrosefali Fenotipin Spektrumunu Genişleten Bir Olgu

Şeyda Besen¹, Serdar Ceylaner², İlknur Erol³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü

²İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi, Klinik Genetik Birimi

³Özel Muayenehane, Emekli Öğretim Üyesi

Giriş:

9p23 kromozomunda yer alan aynı zamanda MUPP1 olarak da bilinen MPDZ geni, çoklu PDZ alanlı proteini kodlar; bu protein, beyin, kalp, karaciğer ve diğer dokularda yaygın doku ekspresyonuna sahip, temel bir sıkı bağlantı proteinidir. MPDZ mutasyonlarının, koroid pleksustaki sıkı bağlantı dağılımını ve geçirgenliğini değiştirdiği ve subependimal bölgede astrogliyoza yol açtığı gösterilmiştir; bu da anormal beyin omurilik sıvısı dinamiklerine, akuadukt stenozuna ve ventriküloomegaliye neden olur.

Yöntem

Bu çalışmada, MPDZ ilişkili daha karmaşık merkezi sinir sistemi malformasyonları ve kardiyovasküler anomaliler gösteren bir olgu sunulmuştur.

Bulgular:

Halen 11 yaşında erkek hasta, kuzen evliliğinden intrauterin saptanan hidrosefali nedeni ile 37 haftalık olarak sorunsuz gebelik sonrası doğmuş, ilk hafta şant operasyonu geçirmiş. Hastada ventriküler ve atrial septal defekt tespit edilmiş. Beyin MRG'de Bilateral serebellar tonsiller herniasyon, vermiste ve serebellum superior kesiminde dismorfik, lateral ventriküllerde overdrenaj bulguları ve deforme görünüm, verteks düzeyinde bilateral frontoparietelde posterioriorda parietel-okspitalde polimikrogri ile uyumlu görünüm, supraventriküler düzeyde sağ frontoparietelde şizensefali, bilateral frontal-parietel-okspitalde beyaz cevherde volüm kaybı ve gliotik lezyonlar saptanmış. Takiplerinde nöbetleri gözlenen hastaya değişik antiepileptikler kullanılmış, karbamazepin tedavisi ile nöbetleri kontrol altına alınmış. WES'inde MPDZ geni; Nm_001378778. 1c. 3464g>a p. (trp1155ter)- rs1203880334 homozigot yüksek olasılıkla patojenik mutasyon saptandı anne ve baba taşıyıcıydı. Karyotip ve mikroarrayi normaldi.

Tartışma:

MPDZ patojenik varyantları, ilk olarak 2013'de göz anomalileri olsun olmasın, doğuştan hidrosefali tip 2 ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum genellikle izole hidrosefali olarak görüldüğü bildirilmiştir. Ancak, sıkı bağlantı proteini kodlayan MPDZ, sadece beyin ve gözlerde değil, aynı zamanda karaciğer, kalp ve akciğerlerde de yaygın olarak ekprese edilmektedir. Bu nedenle patolojik varyantları multisistem tutulumları ve izole hidrosefaliden daha karmaşık beyin gelişim anomalileri ile birlikte görülebilir. Bizim olgumuzda da kardiyak anomaliler ile birlikte birden çok beyin gelişim anomalisi ve konjenital hidrosefali saptanmıştır.

Sonuç:

MPDZ'nin beyin, göz karaciğer, kalp ve akciğerlerde de yaygın olarak ekprese edilmesi nedeniyle birçok ortak morfogenetik yolları etkilediğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler:



PS - 317 NSF İLE İLİŞKİLİ GELİŞİMSEL VE EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ'DE mTOR İNHİBİTÖRÜ DENEYİMİ

Şeyda Besen¹, Serdar Ceylaner², İlknur Erol³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü

²İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi, Klinik Genetik Birimi

³Özel Muayenehane, Emekli Öğretim Üyesi

Giriş:

NSF (N-Etilmaleimid Duyarlı Faktör, Vezikül Füzyon ATPaz) geni homohexamerik bir ATPaz olan NSF yi kodlamakta ve SNARE proteinlerinin geri dönüştürülmesinde görev almaktadır. Son zamanlarda, patojenik NSF varyantları ile gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE) arasındaki ilişki bildirilmiştir. Hayashi T ve arkadaşları NSF ile ilişkili DEE'nin moleküler patomekanizmasında aktifleşmiş mTORC1 yolunun etkili olduğunu göstermişlerdir.

Yöntem

Bu yazıda NSF ilişkili DEE tanısı ile izlenmekte olan hastada everolimus kullanımı deneyimi sunulmuştur.

Bulgular:

Halen 8 yaşında erkek hasta, yenidoğan döneminde başlayan nöbetler, hipoglisemi nedeniyle dış merkezde izlenmiş. Beyin MRG'de sol oksipital sekel lezyon saptanmış. Takiplerinde nöbetleri ve EEG bozukluğu devam ettiği için değişik antiepileptikler kullanılmış, ACTH tedavisi verilmiş, nöbetleri devam ettiği için 7 yaşında başvurdu. WES'inde NSF geni; NM_006178.4 c.283A>G (p.Met95Val) heterozigot VUS saptanan hastanın, mutasyon bölgesi yoğun psödogen içerdiğinden anne ve baba taraması yapılamadı. Karyotip ve mikroyarray normal olan hastanın reanalizlerinde de başka mutasyon gösterilemedi. İzlemde prednizolon ve IVIG tedavileri de kullanılan hastanın EEG incelemeleri ESES ile uyumluydu. Genetik ile görüşülerek NSF'nin kliniği açıklayacağı düşünüldü. Literatürde NSF ile ilişkili DEE'nin moleküler patomekanizmasında aktifleşmiş mTORC1 yolunun etkili olduğunu gösterilmiş olduğundan, Sağlık Bakanlığından endikasyon dışı onayı alınarak everolimus tedavisi başlandı. Tedavi sonrası nöbet sıklığında belirgin azalma ve klinik bulgularında düzelme görüldü.

Tartışma

DEE 96, yaşamın ilk günlerinde nöbetlerin başlamasıyla karakterize, otozomal dominant erken başlangıçlı epileptik ensefalopatidir ve NSF geni ile ilişkilidir. Bu gen homohexamerik bir ATPaz olan NSF'yi kodlamakta ve SNARE proteinlerinin geri dönüştürülmesinde görev almaktadır. SNARE proteinleri nöronal dokuda veziküler taşıma, hücre içi trafik, egzozitoz ve nörotransmitter salınımı gibi birçok fonksiyonda yer alır. Ayrıca NSF ile ilişkili DEE'nin moleküler patomekanizmasında aktifleşmiş mTORC1 yolunun etkili olduğu da gösterilmiştir. mTOR yolağı, nöronal fonksiyonun, büyümenin, hayatta kalmanın ve epileptogenezele ilgili diğer hücresel süreçlerin düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Son yapılan klinik çalışmalar, en iyi bilinen mTOR yolak hastalığı olan tüberosklerozda mTOR inhibitörlerinin nöbet sıklığını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir.

NSF ilişkili DEE'de EEG'de burst supresyon paterni ve ilişkili tonik veya miyoklonik nöbetler görülür. Nöbet başlangıcından önce gelişim normalken sonrasında, ilerleyici bilişsel ve motor bozuklukla birlikte dirençli nöbetler gelişir ve hayatta kalanlarda ciddi gelişimsel gecikmeye yol açar. Olgumuzda da klinik bu şekilde olup çoklu AEİ, steroid ve IVIG tedavilerine rağmen nöbetleri devam etmekteydi. İlgili gen bozukluğunun altta yatan patomekanizmasına ve TSC da bağlı görülen dirençli epilepside etkinliğinin gösterilmiş olması bilgisine dayanarak hastaya mTOR inhibitörü başlandı, nöbet sıklığında belirgin azalma ve klinik bulgularında düzelme görüldü.

Sonuç

Gelecekteki çalışmalar, mTOR inhibitörlerinin hastalığı önleyici ve modifiye edici tedaviler de dahil olmak üzere çeşitli genetik ve edinilmiş epilepsi türlerinde etkili bir tedavi sağlayıp sağlayamayacağını ortaya koyacaktır. Olgumuzda da mTOR inhibitörünün etkili olduğu gözlenmiştir.



PS - 320 Mitokondriyal Ensefalopatilerde Refrakter Epilepsi: MT-ATP6 ile İlişkili Bir Leigh Sendromu Olgusu

Şule İNCİ YOLAL¹, Merve Deniz MUFTU¹, Tugba DOĞANC¹, Rabia TUTUNCU TOKER¹, Muhittin BODUR¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Dirençli epilepsi ile seyreden Leigh sendromu olgusunu nörolojik bulgular ışığında değerlendirmek

Yöntem: Dirençli epilepsi ve nörogelişimsel gerileme ile başvurun hastanın klinik bulguları, nöbet semiyolojisi, EEG ve MRG, metabolik incelemeleri ve genetik test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi

Bulgular: Hastada erken çocukluk çağında başlayan epilepsi, nöromotor gerilik mevcuttu. Elektroensefalografide tüm trase boyunca epileptik olduğu düşünülen keskin-yavaş dalga kompleksleri izlendi. Metabolik testlerinde Laktatı yüksek; laktat/pirüvat oranı 32 idi. Kraniyal MR görüntülemesinde ağır frontotemporal atrofi, bilateral kaudat-putamen nekrozu, ventriküler genişleme, korpus kallosum incilmesi, mezensefalonda kortikospinal traktusta hiperintensite, MR Spektroskopinde Laktat piki izlendi. Hastadan gönderilen Mitokondriyal DNA analizinde MT-ATP6 geninde chrM:8993T > G varyantı saptandı.

Sonuç: Mitokondriyal hastalıklarda epilepsi, enerji yetersizliğine bağlı nöronal instabilite sonucu gelişmekte olup çoğu zaman tedaviye dirençli bir seyir gösterir. Epileptik deşarjlar, mitokondriyal fonksiyonları daha da bozarak klinik kötüleşmeyi hızlandırır ve nörogelişimsel kaybı artırır. Bu nedenle: erken başlangıçlı ve progresif nöromotor gerilik, epilepsi tedavisine dirençli nöbetler, bazal ganglion tutulumu (MRG), BOS ve/veya kanda laktat yüksekliği durumlarında mitokondriyal ensefalopatiler mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler : Epilepsi , Leigh Sendromu , Mitokondriyal ensefalopati



PS - 323 Okülomotor Sinir Felci ve Anevrizma: Bir olgu sunumu.

Müjgan Arslan¹ , Duygu Baykal² , **Talat Sürücü**¹ , Feyza Kabar³ , Bahattin Hakyemez⁴

¹Bursa Şehir Hastanesi, Pediatri AD, Çocuk Nörolojisi BD, Bursa

²Bursa Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Bursa

³Bursa Şehir Hastanesi, Radyoloji AD, Bursa

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji AD, Bursa

Amaç: Üçüncü sinir felçleri, orta beyindeki nükleus orbital segmente kadar olan nöroanatomik lokalizasyonlarda, sinire etki eden çeşitli nedenlere bağlı olarak farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. İzole okülomotor sinir felcinin nedenleri arasında vasküler patolojiler önemli yer tutmaktadır. Anevrizma, pupilla tutulumunun da olduğu izole 3. sinir felcinin en önemli sebebidir.

Yöntem: 10 yaş erkek hasta, üç aydır sol göz kapağındaki düşüklük yakınması ile başvurdu. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Yakınmanın sürekli olduğu, günlük değişkenlik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede; karanlıkta belirginleşen anizokori, sol göz kapağında düşüklük, içe ve yukarı bakışta kısıtlılık saptandı.

Bulgular: Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve anjiyografi ile değerlendirilen hastada; sol karotis arter kafa tabanına yakın kesimde karotid kanal segmenti ve klinoid process segmentinde arter çapı geniş, sol petroz apekte kemikte remodelling ve erozyona neden olan 24*19 mm lezyon izlendi, tromboze anevrizma olarak değerlendirildi ve enoxaparin tedavisi başlandı. Cerrahi müdahale yapılmadı.

Sonuç: Pupil tutulumu ile birlikte olan okülomotor sinir paralizilerinde kraniyal görüntüleme ile anevrizma tanısı doğrulanmalı, gerekirse anjiyografi ile değerlendirme yapılmalıdır. Anevrizma belirlendiğinde ise derhal tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler : anevrizma , okülomotor sinir felci , pediatrik



PS - 324 Paraneoplastik ataksi: Nadir bir olgu.

Müjgan Arslan¹, Kübra Sobay¹, Talat Sürücü¹, Rüstem Gökalp Aksoy², Feyza Kabar³, Kanay Yazarbaş⁴

¹Bursa Şehir Hastanesi, Pediatri AD, Çocuk Nörolojisi BD, Bursa.

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatri AD, Çocuk Hematolojisi BD, Bursa.

³Bursa Şehir Hastanesi, Radyoloji AD, Bursa.

⁴İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Genetik Hastalıkları AD, İstanbul

Amaç: Kansere ilişkili metastaz, enfeksiyon, metabolik nedenler dışında, kanserin uzak etkileri dediğimiz, immün reaksiyon aracılı gelişen sendromlara paraneoplastik sendromlar(PS) denir. Birçok kanserle ilişkili olarak, serebellar ataksi sendromları nadir olarak görülebilmektedir. Etiyopatogeneizde rol oynayan mekanizma, kanser hücrelerine karşı gelişen immün yanıtın vücudun kendi hücrelerine karşı da gelişmesidir. PS 'nin tüm kanserlerin %0.01'inde görüldüğü bilinmektedir.

Yöntem: 2 yaşında kız hasta, dengesiz yürüme yakınması ile başvurdu. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. 1 ay önce gribal enfeksiyon geçirme öyküsü mevcuttu, yakınmaları enfeksiyon sonrasında başlamış, giderek artmıştı. Fizik muayenede; ataksik yürüyüşü, başta titubasyonu, disdiadokinezi mevcuttu. Yapılan kraniyal görüntüleme, beyin omurilik sıvısı incelemesinde, hematolojik, biyokimyasal ve metabolik tetkiklerde özellik yoktu.

Bulgular: Postenfeksiyöz ataksi tanısı ile ivig tedavisi verildi, fizik tedavi programına alındı, klinik iyileşme sağlandı, ancak 3 ay sonra tekrar eden gribal enfeksiyonla birlikte yakınmalar tekrar etti. Bos ve serumda daha ayrıntılı inceleme yapıldı. IgG indexi zayıf pozitif, oligoklonal band negatif, bos ve serum anti-hu antikoru pozitif saptandı. İdrarda vanilmandelik asit ve serumda nöron spesifik enolaz yüksek saptandı. PS açısından yapılan toraks değerlendirilmesinde patoloji saptanmazken, batin değerlendirmesinde sol böbrek hilus komşuluğunda, paraaortik alanda 17*10 mm boyutlu kontrast tutulumu gösteren yumuşak doku lezyonu izlendi. Kitle total olarak çıkarıldı, patolojik değerlendirmede malign küçük hücreli tümör tanısı aldı. Kitlenin çıkarılması ile birlikte klinik bulgulara gerileme oldu. Hasta yakınmasız olarak takip edilmektedir.

Sonuç: PS'da, erken tanı ve etkili tedavi prognozu belirler. Bazı hastalarda, kanser tanısından yıllar önce, hastalık kendisini PS bulguları ile gösterebilir. Nörolojik bulguların paraneoplastik olarak tanınması tümörün erken tespitini ve tedavisini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli tümör , Paraneoplastik sendrom , Pediatrik ataksi



PS - 325 Metakromatik Lökodistrofi Tanısı Alan İki Kardeşte Fenotipik Farklılık

Müjgan Arslan¹, Talat Sürücü¹, Sena Adaloğlu², Aydan Sezgin Ersoy³, Feyza Kabar⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Pediatri AD, Çocuk Nörolojisi BD, Bursa

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Nöroloji AD, Bursa

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Pediatri AD, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Bursa

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Radyoloji AD, Çocuk Radyolojisi BD, Bursa

Amaç: Metakromatik Lökodistrofi (MLD), nadir görülen, otozomal resesif, büyük klinik değişkenliğe sahip bir lizozomal depo hastalığıdır. Arilsülfataz A (ARSA) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. ARSA enziminin eksikliği, sülfatidlerin sinir sisteminde birikimine, ilerleyici demiyelinizasyona neden olur. Nörodejenerasyon sonucu ilerleyici motor ve bilişsel bozukluk, sonrasında ise ölüme kadar ilerleyen işlev kaybıyla sonuçlanmaktadır. Klinik seyir; normal gelişimle seyreden semptom öncesi dönem, ilk semptomların ortaya çıktığı dönem ve düşük bir fonksiyonel seviyede nihai bir stabilizasyon gelişir. Metakromatik Lökodistrofi tanısı alan iki kardeş hastamızı sunmak istedik.

Yöntem: Polikliniğimize başvuran 3 yaş ve 4,5 yaş iki erkek kardeş; yürüyememe, dengesizlik ve konuşmada gerileme şikayetiyle başvurdu. Akraba olmayan, sağlıklı anne-babanın sağlıklı doğmuş çocuklarıydı. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Küçük kardeş 7. ayına kadar; büyük kardeş 1.5 yaşına kadar gelişim basamaklarını zamanında kazanmıştı. Ailenin ifadesine göre iki hastada şikayetler çok farklı hızda ve dönemde gelişmişti.

Bulgular: Muayenede; babinski ekstansördü, spontan çekiç pamak ve aşıl gerginliği vardı, derin tendon refleksleri canlı idi. Bağımsız ve ataksik yürüyorlardı, destekle ayağa kalkıyorlardı. Nörogörüntüleme, dismiyelinizan hastalıklarla uyumlu beyaz cevher tutulumu saptandı. Sinir ileti çalışması, karpal tünelde tuzaklanma dışında normaldi. Arilsülfataz A düzeyi düşük, diğer tetkikleri normaldi. ARSA geninde birleşik heterozigot patojenik değişiklik saptandı, geç infantil tip MLD tanısını ile aileye genetik danışma verildi.

Sonuç: Kardeşlerdeki hastalığın doğal seyriyle ilgili olarak, yalnızca vaka raporları mevcuttur. Bunlardan bazıları çok benzer bir klinik seyir gösterirken, bazı kardeşler arasında daha fazla değişkenlik görülmektedir. Genotip-fenotip korelasyonu, aynı genotipe sahip kardeşlerde akraba olmayan çocuklara göre daha yüksek olmadığından, bu durum ek biyokimyasal ve epigenetik faktörlerin klinik fenotipi etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Depo Hastalığı, Gelişim Geriliği, Metakromatik Lökodistrofi



PS - 326 OPSOKLONUS-MİYOKLONUS SENDROMU VE NÖROBLASTOM İLİŞKİSİ:

Tuğba DOĞANÇ¹, Merve Deniz MÜFTÜ¹, Şule İNCİ YOLAL¹, Rabia TÜTÜNCÜ TOKER¹, Muhittin BODUR¹, Aytül TEMUROĞLU², Gökalp Rüstem AKSOY², Haluk TOPALOĞLU³

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Amaç: OMS ile başvuran ve etyolojide nöroblastom saptanan pediatrik hastaların klinik, radyolojik ve tedavi özelliklerini sunmak ve bulguları literatür eşliğinde değerlendirmektir.

Yöntem: Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran OMS tanısı alan ve nöroblastom saptanan beş pediatrik hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, nörolojik bulguları, manyetik rezonans görüntüleme sonuçları, serum nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri, genetik özellikleri, uygulanan tedaviler ve klinik sonuçları analiz edildi

Bulgular: Hastalarımızın hepsi kız cinsiyet olup, şikayetlerin başlangıç yaşı 14–19 ay arasında değişmekteydi. En sık başvuru şikayetleri dengesizlik, sık düşme ve anormal göz hareketleriydi. Nörolojik muayenede tüm hastalarda opsoklonus-miyoklonus, dört hastamızda ataksi saptandı. Tüm olguların etyolojisinde nöroblastom tespit edildi; kitlenin lokalizasyonu 3 hastamızda paravertebral ve 2 hastamızda sümrenal yerleşimliydi. Serum NSE düzeyleri tüm hastalarda yüksek bulundu. Tedavide immünmodülatör ajanlar (IVIg, kortikosteroidler, dirençli olguda ritüksimab) ile cerrahi ve gerekli olgularda kemoterapi uygulandı. İzlem süresi 5–35 ay arasında değişmekte olup, dört hastada normal nörogelişim sağlanırken, bir hastada hafif ataksinin devam ettiği görüldü

Sonuç: Literatürde OMS pediatrik hastalarda genellikle paraneoplastik bir bulgudur. Olguların yaklaşık %40–50'sinde altta yatan etyolojide nöroblastom saptanmaktadır. Bazı çalışmalarda, OMS'nin nöroblastomun erken veya tek klinik bulgusu olabilmektedir. Tanı geciktiğinde kalıcı nörolojik sekellere neden olduğu bilinmektedir. Erken tanı ile immünmodülatör tedavilerin cerrahi ve onkolojik yaklaşımlarla kombine edilmesi, uzun dönem nörolojik ve nörogelişimsel süreci iyileştirmektedir. OMS ile başvuran pediatrik hastalarda, eşlik eden malignite bulguları olmasada nöroblastom göz önünde bulundurulmalı ve buna yönelik testler yapılmalıdır. Erken dönemde tanı konulması ve bölümler arası iş birliği immün aracılı patofizyolojiyi hedefleyen tedavilerin düzenlenerek nörolojik hasarın ilerlemesini önlemektedir.

Anahtar Kelimeler : ataksi , nöroblastom , opsoklonus-miyoklonus



PS - 327 HEPATİK TUTULUM BULGUSU OLMADAN NÖROLOJİK PREZENTASYON GÖSTEREN PEDIATRİK WILSON HASTALIĞI

Tuğba DOĞANÇ¹ , Merve Deniz MÜFTÜ¹ , Şule İNCİ YOLAL¹ , Muhittin BODUR¹ , Rabia TÜTÜNCÜ TOKER¹ , Taner ÖZGÜR² , Sertaç Argun KIVANÇ³

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Çocukluk çağında hepatik bulgu olmaksızın izole nörolojik semptomlarla seyreden Wilson hastalığı nadir görülmekte olup, bu durum tanısız gecikmelere ve geri dönüşü olmayan nörolojik hasarlara yol açabilmektedir. Bu vakada hareket bozukluklarında karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda wilson hastalığı taranması gerektiği anlatılmaktadır

Yöntem: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde kore ve distoni şikayetiyle başvuran tek hasta alınmıştır.

Bulgular: On iki yaş beş aylık erkek hasta; son bir buçuk yıldır giderek artan okul başarısında düşme, el yazısında bozulma, davranış değişiklikleri ve dizatri öyküsü ile, son dört gündür belirginleşen istemsiz kol hareketleri (kore) nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede hepatomegali ve splenomegali saptanmadı. Nörolojik muayenede dizatrik konuşma, koreiform hareketler, distoni, bradikinezi ve ataksi izlendi. Karaciğer fonksiyon testleri ve abdominal ultrasonografi normal sınırlardaydı. Laboratuvar incelemelerinde serum serüloplazmin düzeyi düşük (4 mg/dL), serum bakır düzeyi düşük (22 µg/dL) ve 24 saatlik idrar bakır atılımı belirgin yüksek (520 µg/gün) olarak saptandı. Göz hastalıkları değerlendirmesinde bilateral Kayser–Fleischer halkası izlendi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral bazal ganglionlar ve beyin sapında simetrik sinyal değişiklikleri mevcuttu. Genetik analizde ATP7B geninde homozigot patojenik mutasyon saptandı ve Leipzig skoru 7 olarak hesaplanarak Wilson hastalığı tanısı konuldu. Hastaya D-penisilamin, çinko ve vitamin B6 tedavisi başlandı; eşlik eden hiperkinetik hareket bozuklukları için semptomatik tedavi verildi. Tedavinin birinci ayında kore ve distoni bulgularında tam düzelme, dizatri de belirgin klinik iyileşme gözlemlendi.

Sonuç: Bu olgu, açıklanamayan progresif nörolojik semptomlarla başvuran çocuk hastalarda, hepatik tutulum bulguları olmasa dahi Wilson hastalığının ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi ile nörolojik sekellerin önlenmesi mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Kayser-Fleischer halkası , Koreiform hareketler , Wilson



PS - 329 PIGT-CDG: Gelişimsel epileptik ensefalopatilerin kalıtsal metabolik hastalıklar ile örtüşen yüzü

Usve Şen¹, Nagihan Şener², Serap Ketenci İşlek³, Gizem Ürel Demir³, Ülkühan Öztoprak², Rahşan Göçmen⁴, Pelin Özlem Şimşek Kiper³, Dilek Yalnızoğlu², Gökür Haliloğlu²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş

PIGT-CDG glikozil fosfatidilinozitol çapasını ilgilendiren, ağır hipotoni, gelişimsel gerilik, epilepsi ile karakterize nadir bir nörogelişimsel hastalıktır. Klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik bulgular geniş bir yelpazede farklılık gösterebilir.

Vaka sunumu

19 aylık erkek; 2 aylıktan başlayan fokal motor nöbetler ve 8 aylıktan status epileptikus öyküsü ile başvurdu. Prenatal fetal hareketlerin az olduğu, 36. gestasyonel haftada ikiz eşi C/S ile 2590 gr olarak doğduğu, postnatal bir hafta yoğun bakım ünitesinde izlendiği, anne ve babanın kuzen olduğu, gelişim basamaklarını kazanamadığı, ikizinin ise sağlıklı olduğu öğrenildi. Baş çevresi 44 cm (10-25p), alında hipertrikozis, yüksek damak, epikantus, geniş ve yukarı eğimli palpebral aralıklar, geniş burun kökü ve el parmaklarında distal *tapering* olduğu, obje ve yüz izlemi olmayan bebeğin, baş kontrolünün olmadığı, aksiyal hipotoniye periferik hipertonsitenin eşlik ettiği, DTR alınamadığı ve patolojik refleks olmadığı görüldü. Pigmenter retinopati, medüller nefrokalsinozis ve hepatomegali ve kraniyal MRG incelemesinde ince korpus kallozum, elektroensefalografide yaşına göre yavaş zemin aktivitesi ve sol frontal fokal diken deşarjlar gözlemlendi. Levetirasetam tedavisi ile klinik ve elektrofizyolojik nöbet kontrolü sağlandı. Tüm ekzom dizileme analizinde *PIGT* geninde homozigot NM_015937.6:c.1519C>T, p.(Arg507Trp) varyantı saptandı. Literatürde hipomorfik olduğu gösterilen bu varyant, *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) kriterleri (PM2, PM5, PS3) doğrultusunda muhtemel patojenik olarak sınıflandırıldı.

Sonuç

PIGT-CDG, dismorfik bulgular, dirençli nöbetler, çoklu sistem tutulumu, ağır hipotoni, gelişimsel gerilik ve kortikal körlük ile seyreden gelişimsel epileptik ensefalopatiler ile kalıtsal metabolik hastalıkların kesiştiği hastalık grubunda yer alan nadir hastalıklardan birisidir. Özgül olmayan bulguların varlığında, sistemik, elektrofizyolojik, radyolojik ve genetik verilerin birlikte değerlendirilmesi ile genotip-fenotip korelasyonunun yapılması tanısal yaklaşımdan önemlidir.



PS - 330 KBG Sendromu İle İlişkili Yeni Bir De Novo Genetik Varyant: Olgu Sunumu

Ümran POTA¹, Ceren Ceylan KIRAÇ¹, Olcay GÜNGÖR², Pınar GENÇPINAR¹

¹SBÜ İZMİR ŞEHİR HASTANESİ

²PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KBG sendromu, *ANKRD11* genindeki mutasyondan kaynaklanan işitme kaybı, beslenme güçlükleri, kraniofasiyal anormallikler, diş deformiteleri, nöroge-lişimsel gecikme ve nöbetlerle karakterizedir. Sendromun ismi 1975 yılında, Opitz'in etkilenen hastaların soyadlarının baş harflerini kullanmasıyla ortaya çıkmıştır. Bugüne kadar 400'den fazla hasta bildirilmiş, ancak etkilenen bireylerin genellikle hafif ve spesifik olmayan özellikler göstermesi nedeniyle sendromun yetersiz teşhis edildiği düşünülmektedir.

Olgumuzda patolojik muayene bulguları; üçgen yüz, sivri çene, düşük kulak, düşük ön saç çizgisi, yüksek damak basık burun kökü ve hipertelorizm idi. Makrodonti, sakral dimple ve lomber bölgede 3*3 cm operasyon skarı (tethered kord operasyon öyküsü) mevcuttu. Büyüme gelişme geriliği ve atipik yüz görünümü nedeni ile gönderilen NGS tetkikinde *ANKRD11* c.5866 C>T p.Q1956* heterozigot otozomal dominant varyant saptandı, KBG sendromu tanısı aldı. Hastamız daha önce bildirilen KBG sendromu fenotipik özellikleri ile uyumlu idi. KBG sendromu tanılı literatürde 400 den fazla hasta bildirilmiş olup Türkiye'den de vakalar mevcuttu. *ANKRD11* c.5866 C>T p.Q1956* varyantı bildiğimiz kadarı ile daha önce bildirilmemişti. KBG sendromunun çeşitli fenotipleri göz önüne alındığında, kısa boylulukla birlikte *ANKRD11* genini içeren bir NGS paneli, teşhis edilmemiş KBG sendromlu hastaları belirlemede yardımcı olabilir. Vakamız, KBG hastalarında *ANKRD11* varyant spektrumunu genişletmektedir.



PS - 331 Nükleer Benek Ekleme Düzenleyici Protein 1 NSRP1 geni geni, ökaryotik hücre çekirdeğinde yer alan nükleusta işlev gören bir RNA bağlayıcı ve alternatif splicing düzenleyicisidir.

NSRP1 mutasyonlarında; belirgin gelişim geriliği, aksiyal hipotoni, periferik spastisite, çeşitli tip ve şiddette erken başlangıçlı nöbetler, gelişim geriliği, epilepsi, değişken mikrosefali (Z -skorları -0,95 ila -5,60), hipotoni ve spastik serebral palsy; beyin anormallikleri arasında giruslarda azalma, yetersiz operkülerizasyon ve/veya vermian hipoplazi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bu yazıda, NSRP1 bozukluğu olan bir hastada hipsaritmi ile seyreden epileptik ensefalopatiji bildiriyoruz. Hastamız, yenidoğan döneminde başlayan hipotoni nedeni ile tetkik edilmeye başlandığı, 3 aylıkken nöbet geçirmesi nedeni ile dış merkezde tetkik edilmeye başlamış;tarafımıza başvurdu. Fizik muayenede; hipotoni, nöromotor gelişim geriliği, malnutrisyon (ağırlık sds: -3,9, boy sds:-3,9 baş çevresi:sds:-6,5) yutma disfonksiyonu, el parmaklarında ve sol dizde kontraktür, mikrosefali retrognati, düşük kulak, düşük ön saç çizgisi, yüksek damak ve sol elinde simian çizgi mevcuttu. Anne baba arasında ikinci derece akrabalık mevcuttu. Hastaya WES tetkikiyle de novo NSRP1 homozigot c.1405C>T patojenik varyant saptanması ile NEDSSBA (spastisite, nöbetler ve beyin anormallikleriyle seyreden nörogelişimsel bozukluk) tanısı konuldu. EEG'de: Trase süresince sürekli yüksek amplitüdlü yavaş dalga deşarjları izlendi. Bildiğimiz kadarıyla, olgumuz, NSRP1 bozukluğu ile ilişkili ilk hipsaritmi olgusudur.



PS - 332 KAT6A Gen Mutasyonu ve Arboleda-Tham Sendromu: Nadir Bir Olgu Sunumu

Mehmet Semiz¹, Ümran Pota¹, Pınar Gençpınar²

¹ İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Arboleda-Tham Sendromu (ATS), *KAT6A* genindeki mutasyonlara bağlı gelişen; ağır global gelişimsel gerilik, belirgin konuşma gecikmesi, dismorfik yüz bulguları ve değişken nörolojik tutulumla seyreden nadir bir otozomal dominant nörogelişimsel bozukluktur. Bu olguda, de novo patojenik varyant saptanan 8 yaşında erkek hasta sunulmakta; literatürde nadir bildirilen seri MRG bulgularındaki kısmi regresyon fenomeni tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Arboleda-Tham Sendromu, *KAT6A*, nörogelişimsel bozukluk, beyaz cevher, seri MRG

GİRİŞ

Arboleda-Tham Sendromu (ATS; OMIM #616268), lizin asetiltransferaz ailesinin bir üyesi olan *KAT6A* (MOZ/MYST3 olarak da bilinir) genindeki heterozigot *de novo* mutasyonlardan kaynaklanan nadir bir nörogelişimsel hastalıktır. 2015 yılında ilk tanımlanmasından bu yana dünya genelinde 200’ü aşkın olgu bildirilmiştir. Hastalık; ağır global gelişimsel gerilik, belirgin ve orantısız konuşma/dil gecikmesi, beslenme güçlükleri, kardiyak anomaliler ve dismorfik yüz bulgularıyla karakterizedir. İştih kaybı, görme sorunları ve epilepsi eşlik eden klinik bulgular arasında yer alabilir.

KAT6A proteini, histon H3 lizin 9 (H3K9) asetilasyonunu katalize eden bir histon asetiltransferazdır; bu özelliğiyle erken nöronal gelişim ve kraniofasiyal oluşum süreçlerinde kritik epigenetik düzenleyici işlev üstlenir. Gendeki truncating varyantlar (nonsense, frameshift) ile missense varyantların fenotipik şiddet açısından farklılık gösterebileceği ileri sürülmektedir.

Bu yazıda, ptozis, konuşma gecikmesi ve yürüme güçlüğü ile başvuran, tam ekzom dizileme (WES) ile de novo patojenik *KAT6A* varyantı tanımlanan ve seri beyin MRG’lerinde beyaz cevher lezyonlarında kısmi regresyon gözlemlenen bir olgu sunulmakta; bu radyolojik fenomenin klinik önemi tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

Başvuru ve Özgeçmiş

Sekiz yaşında erkek hasta; belirgin ptozis, konuşma gecikmesi ve yürüme güçlüğü yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde perinatal hipoksi ve neonatal hipotoni öyküsü mevcuttu. Ailede benzer nörogelişimsel sorun ya da akraba evliliği tanımlanmadı.

Fizik ve Nörolojik Muayene

Genel muayenede bilinç açık, koopere olmayan, ancak çevreyle ilgili bir çocuk görünümü mevcuttu. Dismorfik bulgular olarak bilateral ptozis, mikroretrognati, bitemporal daralma, düşük yerleşimli kulaklar ve epikantal katlantı saptandı. Nörolojik muayenede psikomotor gelişim yaşa göre ağır düzeyde geri, kas tonusu hafif azalmış, derin tendon refleksleri alınabilir düzeyde ve serebellar bulgular değerlendirilemeyecek düzeyde işbirliği kısıtlıydı. Yürüyüş: desteksiz, yavaş ve ataktik görünümdeydi.

Genetik İnceleme

Tüm ekzom dizileme (WES) analizinde *KAT6A* geninde *de novo*, fenotiple uyumlu patojenik varyant saptandı; bulgu Sanger dizileme ile doğrulandı. Anne ve baba örneklemeğinde aynı varyant gösterilmedi. Eş zamanlı olarak *NSRP1* ve *FLG* genlerinde klinik önemi belirsiz (VUS) varyantlar da raporlandı; bu varyantların mevcut fenotiple ilişkisi net değildir.

Radyolojik Bulgular

2019 yılında çekilen beyin MRG’sinde bilateral serebral hemisferlerde, özellikle frontal ve parietal loblarda yaygın T2/FLAIR hiperintensiteleri izlendi. Difüzyon kısıtlaması saptanmadı; kontrast tutulumu gözlemlenmedi. 2023 yılındaki kontrol MRG’sinde aynı bölgelerde lezyonlarda belirgin kısmi regresyon dikkati çekti; bu bulgu, gecikmiş miyelinizasyonun tamamlanması veya matürasyon süreci ile yorumlandı.

Ek Sistem Değerlendirmeleri

Kardiyoloji değerlendirmesinde EKO normal bulundu. İştih taraması normal sınırlardaydı. Göz muayenesinde ptozis dışında ek patoloji saptanmadı. Epilepsi öyküsü ya da EEG’de nöbet aktivitesi belgelenmedi. Beslenme güçlüğü nedeniyle beslenme uzmanı ile birlikte izlenmektedir.

Tedavi ve İzlem

Hastaya yönelik hastalık modifiye edici bir tedavi mevcut değildir. Konuşma ve dil terapisi, özel eğitim programları ve fizyoterapi içeren multidisipliner rehabilitasyon planı oluşturuldu. Aile; kalıtım örüntüsü (de novo, tekrarlama riski düşük), olası seyreden klinik bulgular ve genetik danışmanlık açısından bilgilendirildi.

TARTIŞMA

KAT6A mutasyonlarına bağlı ATS, geniş bir fenotipik yelpaze sergilemektedir. Literatürdeki olgularda konuşma gecikmesi, entellektüel yetersizlik ve davranış sorunları en sabit bulgular olarak öne çıkmaktadır. Ptozis ise daha az sıklıkla tanımlanan ancak bu olguda başvuruya yol açan belirgin bir klinik ipucuydu. Belirgin konuşma gecikmesiyle birlikte ptozis varlığı, klinisyenleri ATS konusunda uyarmalı ve genetik incelemeyi yönlendirmelidir.

Bu olgunun en dikkat çekici yönü, seri MRG’lerde belgelenen beyaz cevher sinyal değişikliklerindeki kısmi regresyondur. ATS’de serebral MRG bulguları değişken olmakla birlikte; beyaz cevher hiperintensiteleri, korpus kallozum inceliği ve kortikal atrofi bildirilen başlıca bulgular arasındadır. Ancak bu lezyon-



ların zamanla gerileyebileceğini gösteren seri MRG verileri literatürde oldukça sınırlıdır. Söz konusu radyolojik iyileşme, gecikmiş miyelinizasyon sürecinin kısmi tamamlanmasıyla açıklanabilir; bu durum, ATS'deki nöroplastisiteye ilişkin önemli bir ipucu sunmaktadır.

NSR1 ve *FLG* genlerindeki VUS bulguları, bu olgudaki fenotipik ağırlığı tam olarak açıklamasa da çok genli analiz platformlarının klinik tanı süreçlerine katkısını hatırlatmaktadır. Bu varyantların klinik önemi, ailedeki segregasyon analizleri ve işlevsel çalışmalarla ilerleyen dönemde netleşebilir.

WES, etiyojisi belirsiz nörogelişimsel bozukluklarda yüksek tanı verimliliği sunmaktadır. Özellikle de novo varyantların saptanmasında aile triosu (anne-baba-hasta) tabanlı WES stratejisi, yanlış negatiflik riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu olguda Sanger doğrulaması ile teyit edilen de novo patojenik varyant, tanıyı kesinleştirmiş ve aileye yönelik genetik danışmanlığın temelini oluşturmuştur.

SONUÇ

Belirgin konuşma gecikmesi, ağır global gelişimsel gerilik ve ptozis bir arada bulunduğu Arboleda–Tham Sendromu ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Tam ekzom dizileme, bu tür olgularda etiyolojik tanının konulmasında kritik öneme sahiptir. Seri MRG takibi; beyaz cevher lezyonlarında zaman içinde kısmi regresyon gösterilebileceğini ortaya koymakta, bu da ATS'deki nörogelişimsel süreçlere ilişkin yeni perspektifler sunmaktadır. Erken tanı; multidisipliner rehabilitasyon planlaması, eğitim desteği ve kapsamlı genetik danışmanlık için vazgeçilmezdir.

KAYNAKLAR

1. Arboleda VA, Lee H, Dorrani N, et al. De novo nonsense mutations in KAT6A, a lysine acetyl-transferase gene, cause a syndrome including microcephaly and global developmental delay. *Am J Hum Genet.* 2015;96(3):498–506.
2. Kennedy J, Goudie D, Blair E, et al. KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants. *Genet Med.* 2019;21(4):850–860.
3. Murray CR, Abel SN, McClure MB, et al. Novel pathogenic variants and quantification of KAT6A haploinsufficiency. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(4):371–383.
4. Tham E, Lindstrand A, Santani A, et al. Dominant mutations in KAT6A cause intellectual disability with recognizable syndromic features. *Am J Hum Genet.* 2015;96(3):507–513.
5. Cheon CK, Lim SH, Kim YM, et al. Autosomal dominant transmission of complicated hereditary spastic paraplegia due to a dominant negative mutation of KAT6A, a major lysine acetyltransferase. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):107.
6. Voss AK, Thomas T. MOZ and MORF: a tale of two closely related histone acetyltransferases. *Bioessays.* 2017;39(11).



PS - 333 PERCHING sendromu nöro-gelişimsel gerilik, dismorfik yüz özellikleri, beslenme ve solunum güçlükleri, aksiyal hipotoni ve artrogripoz ile karakterize otozomal resesif hastalıktır. Esas olarak CRLF1 ve nadiren CLCF1 ile ilişkili olup KLHL7 ilişkili Perching syndromu <1/1.000.000'dır (orphonet). Genotipik ve fenotipik özellikleri hakkında veriler kısıtlıdır.

PERCHING kısaltmasının her harfi 2 önemli fenotipik unsuru temsil eder:

P:Postüral ve damak anomalileri

E:Ekzoftalmi ve enteral tüp bağımlılığı/beslenme sorunları

R:Solunum güçlüğü ve Retinitis pigmentosa;

C:Kontraktürler ve Kamptodaktili

H:Hipertelorizm ve Hirsutizm

İ: İntrauterin büyüme geriliği (IUGR)/büyüme yetersizliği ve Zihinsel engellilik/gelişimsel gecikme

N:Nevus flammeus ve Nörolojik malformasyonlar;

G: Yüz ve Genitoüriner anomaliler.

Bu çalışma, KLHL7 genotipindeki vakamızın fenotipik özelliklerini sunmaktadır. Hastamızda hipotoni, mikrosefali, büyüme gelişme geriliği, düz burun köprüsü, yukarı doğru kalkık burun delikleri, burun ile üst dudak arasında uzun filtrum, yüksek kemerli damak, mikro-retrognati, düşük yerleşimli kulaklar, hipertelorizm, tragus üzerinde çentik mevcuttu. KLHL7 geni ekzon 8'de c.1022del değişimi homozigot olarak saptanmıştır. ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilmiş olup ClinVar veri tabanında PERCHING sendromu için patojenik olarak yer almaktadır (ClinVar ID:226129, rs879255557) (Pubmed ID: 30997404). Dünyada oldukça nadir olan bu hastalığı sunmak istedik.



PS - 334 SMA TAKLİTÇİSİ EXOSC3 GEN İLİŞKİLİ PONTOSEREBELLAR HİPOPLAZİ TİP 1 OLGUSU-TÜRKİYEDEN İLK VAKA

Uzm.Dr.Ümran POTA¹, DR Gürkan GÜRBÜZ, Prof.Dr Pinar GENÇPINAR¹

Pontoserebellar hipoplazi (PCH), pons ve serebellumun gelişmemesi/atrofisiyle karakterize, posterior fossa anormallikleri, ön boynuz hücrelerinin dejenerasyonu; nadir görülen hastalıktır. Spinal musküler atrofinin ayırıcı tanısında yer alır. PCH1, EXOSC3, EXOSC8, VRK1 ve SLC25A46 olmak üzere dört genle ilişkilidir. EXOSC3 en yaygın saptanan genidir, tüm PCH1 vakalarının %60-70 nedenidir. Literatür tarandığında EXOSC3 homozigot c.92G>C(p.Gly31Ala) varyantı bildirilen 26 olgu olduğu görüldü. Olgumuzu Türkiye'den bildirilen ilk vaka olarak bildiriyoruz. EXOSC3 homozigot c.92G>C(p.Gly31Ala) varyantı bildirilen tüm olgularda doğumda hipotoni, beslenme zorluğu mevcuttu; bu bulgu EXOSC3 varyantlarına bağlı pontoserebellar hipoplazi olgular ile uyumluydu. Bildirilen EXOSC3 homozigot c.92G>C(p.Gly31Ala) olgularda mortalite yaşı ortalaması 5,52 ay (4 gün-17 ay) ; hastamız 5 aylık olup takibine devam ediliyordu. Hastamızın 3 aylıkken çekilen beyin MR'ında serebellar yada pontin hipoplazi saptanmadı, blake pouch kisti ve mega siterna magna vardı mevcut literatür ile uyumlu idi. EXOSC3 homozigot c.92G>C (p.Gly31Ala) saptanan olguların diğer EXOSC3 varyantlara göre daha ağır ve erken başlangıçlı klinik seyir gösterdiği; ortalama yaşamlarının diğer varyantlarından kısa olduğu görüldü. Bu varyantın daha şiddetli bir fenotipe neden olabileceği düşünülmüştür. Olgumuzu EXOSC3 homozigot c.92G>C(p.Gly31Ala) pontoserebellar hipoplazi tanılı Türkiye'den ilk olgu olarak sunuyoruz.



PS - 335 Kranial nöropatiler, inflamatuvar, enfeksiyöz, vasküler, neoplastik ve travmatik etiyolojilere bağlı gelişebilir, yıllık insidans yaklaşık 5–15 /100.000'dir. En sık fasial ve glossofaringeal sinir tutulumu görülür. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen kranial nöropati olgularımızın klinik bulguları, etiyolojik özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

1.olgumuzda üst solunum yolu enfeksiyonundan bir hafta sonra gelişen halüsinasyon, tükürüğünü yutamama şikayeti mevcuttu; muayenesinde öğürme refleksi alınamadı. Beyin ve spinal MR olağan idi. Glossofaringeal sinirlerde tutulum lehine değerlendirildi. Etiyolojik neden olarak enfeksiyöz süreçler düşünüldü.

2.olgumuz sol göz içe bakış kısıtlılığı şikayetiyle başvurdu; sol göz içe bakış kısıtlılığı ve bilateral vertikal nistagmus mevcuttu. Beyin ve orbita MR olağan; BOS basıncı:25 mmH2O saptandı. Asetozolamid tedavisiyle şikayetleri geriledi. Papilödeme sekonder N.oculomotorius paralizisi düşünüldü.

3.olgumuz 2 gündür çift görme, dışa bakış kısıtlılığı şikayetiyle başvurdu; göz muayenesinde binoküler diplopi, kontrastsız beyin MR'da sinüzit mevcuttu; KIBAS bulgusu yoktu. Antibiyoterapi sonrası şikayetleri geriledi, enfeksiyona sekonder N.abducens paralizisi düşünüldü.

4.olgumuz üç gündür sağ gözde ağrı, bulanık görme şikayetiyle başvurdu; sağ gözde grade 1 papil ödem, beyin MR'da: Sağ frontalde korona radiata düzeyinde ventriküler sisteme dik yerleşimli diffüzyon kısıtlılığı göstermeyen ve kontrastlanmayan T2 yüksek sinyalli demiyelinizan plak açısından kuşkulu görünüm vardı. BOS basıncı 35,5cmH2O ölçüldü. Asetozolamid tedavisiyle görme şikayetleri geriledi. Tanısal süreci devam etmektedir.

Tanıda MR ve elektrofizyolojik incelemeler tanısal süreçte belirleyici rol oynadı. Bulgularımız, kranial nöropatilerde ayrıntılı nörolojik muayene ve hedefe yönelik görüntülemenin, altta yatan nedenin saptanması ve prognozun iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir.



PS - 337 Manyetik Rezonans Görüntülemesinde Vaşak Kulağı Görünümünün Nadir Bir Nedeni: Lunapark-ilişkili Nörogelişimsel Bozukluk

Zeliha Demirci¹, Mert Altıntaş², Miraç Yıldırım², Ömer Bektaş², Serap Teber²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Vaşak kulağı görünümü lateral ventriküllerin frontal hornlarındaki koni biçimli anormal T2/FLAIR hiperintensite alanları olarak tanımlanan özel bir manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulgusudur. Vaşak kulağı görünümü hereditör spastik parapleji için karakteristik bir bulgu olarak tanımlanır, ancak Marchiafava-Bignami hastalığı gibi hereditör spastik parapleji dışı nedenlere bağlı da görülebilir.

Burada ağır bilişsel gerilik etiyojisine yönelik çekilen MR görüntülemesinde vaşak kulağı görünümü saptanan ve yapılan genetik değerlendirmesi sonucunda Lunapark-ilişkili nörogelişimsel bozukluk tanısı alan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu sunumu: On sekiz yaşında erkek hasta nöromotor gelişim geriliği ve kognitif regresyonun eşlik ettiği ağır bilişsel gerilik ile başvurdu. Hastanın ebeveynleri arasında akrabalık mevcut olup ailede bilişsel gerilik ve epilepsi öyküsü mevcuttu. Nörolojik muayenede yüzde hipopigmente lezyonları, artmış patellar refleksleri, ekstansör taban derisi refleksleri, aşıl tendon gerginliği ve geniş tabanlı yürüyüş paterni mevcuttu. Etiyolojiye yönelik yapılan değerlendirmelerde, temel biyokimyasal ve metabolik laboratuvar testleri normal sınırlar içerisindeydi. Elektroensefalografide (EEG) multifokal ve jeneralize epileptiform deşarjları mevcuttu. Beyin MR görüntülemesinde ince korpus kallozum ve bilateral lateral ventrikül frontal hornlarında anormal T2/FLAIR hiperintensite alanları (vaşak kulağı görünümü) izlendi. Nörometabolik hastalıklar açısından yapılan MR spektroskopisi analizi normaldi. Hastada ebeveyn akrabalığı ve aile öyküsü olması nedeniyle ön planda genetik bilişsel gerilik nedenleri düşünüldü. Yapılan tüm ekzom sekanslama (WES) analizinde LNPK (Lunapark) geninde (NM_030650.3):c.27+1G>T homozigot olası patojen varyant saptanması ile hasta Lunapark-ilişkili nörogelişimsel bozukluk tanısı aldı.

Sonuç: Lunapark-ilişkili nörogelişimsel bozukluk, LNPK genindeki biallelik fonksiyon kaybı (loss-of-function; LoF) mutasyonları sonucu ortaya çıkan nöromotor gelişim geriliği, bilişsel gerilik, psikomotor regresyon ve MR görüntülemesinde vaşak kulağı görünümü ile karakterize yeni tanımlanmış bir genetik bozukluktur. Literatürde bugüne kadar bildirilmiş yalnızca 21 olgu bulunmakta olup son derece nadir bir klinik tablodur. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte LNPK geninin santral sinir gelişimi sırasında internöron migrasyonunun düzenlenmesinde kritik bir role sahip olduğu ve bu genin biallelik fonksiyon kaybı durumunda anormal migrasyona bağlı bozulmuş kortikal eksitasyon/inhibisyon dengesinin patogeneizde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Ayrıca LNPK geninin nöronlarda veziküler transport ve presinaptik proteinlerin doğru lokalizasyonunda da rol oynadığı gösterilmiş olup genin biallelik fonksiyon kaybına bağlı bozulmuş sinaptogenezin hastalığın oluşum mekanizmaları arasında değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Vaşak kulağı görünümü hereditör spastik parapleji için karakteristik bir nörogörüntüleme bulgusu olarak tanımlanmaktadır. Lunapark-ilişkili nörogelişimsel bozukluk olgularında şu ana kadar yapılmış bu şekilde bir çalışma olmamakla birlikte hereditör spastik parapleji olgularında yapılan ileri nörogörüntüleme ve traktografi çalışmaları bu görünümün korpus kallozum minör forsepsinde bulunan prefrontal kortikal ve interhemisferik bağlantıların etkilenimini gösterdiğini ve kognitif problemler ve yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak, Lunapark-ilişkili nörogelişimsel bozukluk yakın zamanda tanımlanmış, son derece nadir ve henüz bilinmezliklerle dolu bir nörojenetik bozukluk olup bu bozukluğun MR görüntülemesinde vaşak kulağı görünümü saptanan olguların ayırtıcı tanıları arasında yer alabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Accogli A, Zaki MS, Al-Owain M, et al. Lunapark deficiency leads to an autosomal recessive neurodevelopmental phenotype with a degenerative course, epilepsy and distinct brain anomalies. Brain Commun. 2023;5(5):fcad222. doi:10.1093/braincomms/fcad222
2. Breuss MW, Nguyen A, Song Q, et al. Mutations in LNPK, Encoding the Endoplasmic Reticulum Junction Stabilizer Lunapark, Cause a Recessive Neurodevelopmental Syndrome. Am J Hum Genet. 2018;103(2):296-304. doi:10.1016/j.ajhg.2018.06.011
3. Doss RM, Wirth SA, Pitsch JW, Dias CM, Gropman AL, Breuss MW. Exon-skipping due to bi-allelic splice site mutations in the neurodevelopmental disease gene LNPK. HGG Adv. 2026;7(1):100543. doi:10.1016/j.xhgg.2025.100543
4. Meng X, Yao D, Imaizumi K, et al. Assembloid CRISPR screens reveal impact of disease genes in human neurodevelopment. Nature. 2023;622(7982):359-366. doi:10.1038/s41586-023-06564-w
5. Riverol M, Samaranch L, Pascual B, et al. Forceps minor region signal abnormality "ears of the lynx": an early MRI finding in spastic paraparesis with thin corpus callosum and mutations in the SPG11 on chromosome 15. J Neuroimaging. 2009;19(1):52-60. doi:10.1111/j.1552-6569.2008.00327.x
6. Türkyılmaz A, Sağer SG, Günbey HP, Akın Y. Novel LNPK variant causes progressive cerebral atrophy: Expanding the clinical phenotype. Clin Genet. 2022;102(3):218-222. doi:10.1111/cge.14166
7. Yu Z, Wang R, Yu S, Wang X. Ears of the Lynx on Neuroimaging in a Patient with COQ4-Associated Hereditary Spastic Paraplegia. Mov Disord Clin Pract. 2025;12(3):386-388. doi:10.1002/mdc3.14282



PS - 338 Çocukluk Çağı Multipl Skleroz Olgularının Klinik, Radyolojik ve İmmünolojik Özellikleri: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma

Amaç:

Bu çalışmada, çocukluk çağında multipl skleroz (MS) tanısı alan hastaların demografik, klinik, radyolojik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

Hastanemiz Çocuk Nöroloji Kliniği'nde Mayıs 2020–Ekim 2024 tarihleri arasında izlenen ve McDonald kriterlerine göre relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) tanısı alan 18 yaş altı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Anti-MOG ve anti-NMO pozitif hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, ilk başvuru semptomları, atak sayıları, manyetik rezonans görüntüleme bulguları, laboratuvar verileri ve tedavi basamakları incelendi. İstatistiksel analizde tanımlayıcı yöntemler kullanıldı.

Bulgular:

Çalışmaya toplam 28 hasta dahil edildi. Hastaların %57,1'i kız (n=16), %42,9'u erkekti (n=12). Ortalama tanı yaşı $14,7 \pm 2,2$ yıl, ortalama hastalık süresi 28,9 ay ve ortalama atak sayısı 1,5 idi. En sık başvuru semptomu optik nörit (%46,4) olup, bunu hipoestezi/parestesi (%32,1) izledi. Manyetik rezonans görüntülemesinde en sık juxtakortikal (%90) ve periventriküler (%86,7) tutulum saptandı; spinal tutulum %63,3, infratentorial tutulum %40 oranında izlendi. İlk başvuruda kontrast tutan lezyon oranı %70 idi. İlk basamak tedavide en sık interferon beta ve teriflunomid kullanılırken, hastalık aktivitesi devam eden olgularda fingolimod gibi daha yüksek etkinlikli tedavilere geçiş gereksinimi doğdu. Doğrudan fingolimod başlanan hastalarda ham atak sayısı daha düşük saptansa da (0,91'e karşı 1,94), takip süresine göre düzeltilmiş analizlerde bu farkın hastalık aktivitesi yüksek olguların seçilimine bağlı olabileceği değerlendirildi.

Sonuç:

Çocukluk çağı MS, heterojen klinik ve radyolojik özellikler gösteren, düzenli izlem ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı gerektiren bir hastalıktır. Optik nöritin sık başvuru bulgusu olması ve görüntülemesinde juxtakortikal/periventriküler tutulumun ön planda bulunması dikkat çekicidir. Tedavi eskalasyonu gereksiniminin sık olması, pediatrik MS'te hastalık aktivitesinin yakından izlenmesinin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı multipl skleroz, pediatrik MS, optik nörit, demiyelinizan hastalıklar, fingolimod



PS - 339 AMAN Alt Tipi Guillain-Barré Sendromu Her Zaman Kötü Seyirli midir? Erken Plazmaferez Yanıtı Gösteren Bir Olgu

Özet

Guillain-Barré sendromu (GBS), sıklıkla enfeksiyon sonrası gelişen, akut başlangıçlı immün aracılı polinöropatidir. Acute Motor Axonal Neuropathy (AMAN) alt tipi, daha ağır klinik seyir ve gecikmiş iyileşme ile ilişkilendirilmekte olup prognozu genellikle olumsuz kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda bazı AMAN olgularında aksonal dejenerasyondan ziyade reversibl nodal/paranodal disfonksiyonun ön planda olabileceği ve erken immünomodülatör tedavi ile hızlı klinik iyileşme sağlanabileceği bildirilmiştir.

Bu yazıda, AMAN alt tipi ile uyumlu elektrofizyolojik bulgulara sahip, ancak erken dönemde uygulanan plazmaferez tedavisine belirgin ve hızlı yanıt veren 15 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Özellikle üçüncü plazmaferez seansından sonra derin tendon reflekslerinin geri dönmesi, patofizyolojide fonksiyonel akson blokajının ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Guillain-Barré sendromu, AMAN, plazmaferez, çocukluk çağı, aksonal nöropati

Giriş

Guillain-Barré sendromu, periferik sinir sisteminin en sık görülen akut paralitik hastalığıdır ve çocukluk çağında önemli morbidite nedenleri arasında yer alır. Klinik ve elektrofizyolojik özelliklerine göre farklı alt tiplere ayrılmakta olup, AMAN alt tipi saf motor tutulum, aksonal hasar ve genellikle daha kötü prognoz ile karakterizedir.

Bununla birlikte, son dönemde yapılan çalışmalar AMAN olgularının tamamında geri dönüşümsüz aksonal dejenerasyonun bulunmadığını, bazı olgularda immün aracılı nodal/paranodal disfonksiyonun baskın olabileceğini göstermektedir. Bu alt grupta erken ve agresif immünomodülasyon ile hızlı klinik iyileşme mümkün olabilmektedir.

Bu makalede, ağır klinik seyirli AMAN alt tipi GBS tanısı alan ancak plazmaferez tedavisine erken ve belirgin yanıt gösteren bir pediatrik olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

15 yaşında, daha önce sağlıklı olan erkek hasta, akut başlangıçlı ekstremitte güçsüzlüğü ve yürüme güçlüğü şikâyetleri ile başvurdu. İki hafta önce AGE öyküsü olduğu öğrenildi. Klinik seyirde semptomların **asimetrik başlangıç göstermesi ve hızlı progresyonu** nedeniyle hasta çocuk nöroloji servisine yatırıldı. Nörolojik muayenesinde üst ve alt ekstremitelerde belirgin motor güç kaybı mevcut olup, duyu muayenesi normaldi. Derin tendon refleksleri alınamıyordu. Kranial sinir muayenesi normaldi. Lomber ponksiyon sonucunda BOS protein düzeyi **116 mg/dL** olarak saptandı, BOS glukozu ve hücre sayısı normaldi. Bulgular **albuminositolojik disosiyasyon** ile uyumluydu. Kontrastlı kraniyal MRG normaldi. Kontrastlı kraniyospinal MRG'de lomber düzeyde **kauda ekuina sinir köklerinde bilateral simetrik kontrast tutulumu** izlendi. Elektromiyografi incelemesinde duysal iletimlerin korunmuş olduğu, motor sinirlerde ise aksonal ağırlıklı tutulum bulunduğu saptandı. Bulgular **AMAN alt tipi Guillain-Barré sendromu** ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Hastaya başlangıçta **IVIG (2 g/kg, 5 gün)** tedavisi planlandı. Semptomların asimetrik seyri nedeniyle, santral sinir sistemi tutulumu dışlanana kadar kısa süreli **pulse steroid** tedavisi başlandı. Klinik bulguların hızla progresyon göstermesi üzerine IVIG tedavisinin 3.gününde **terapötik plazmaferez** tedavisi başlandı. Toplam **5 seans plazmaferez** uygulandı. **Üçüncü plazmaferez seansından sonra derin tendon reflekslerinin geri dönmesi** dikkat çekici bulundu. Tedavi sonrası motor fonksiyonlarda hızlı ve belirgin iyileşme gözlemlendi. Hasta bağımsız mobilize hale geldikten sonra taburcu edildi.

Antigangliozid panel, mog ve nmo negatif saptandı. Tetkiklerde Primer otoimmün nöropati lehine bulgu izlenmedi. Akut aktif enfeksiyon saptanmadı.

Taburculuk sonrası kontrolde nörolojik muayenesi tamamen normaldi. Kas gücü 5/5, derin tendon refleksleri normoaktif ve hasta desteksiz yürüyebiliyordu. Klinik olarak sekelsiz iyileşme saptandı.

Tartışma

AMAN alt tipi GBS genellikle ağır klinik seyir ve gecikmiş iyileşme ile ilişkilendirilse de, olgumuzda erken dönemde başlanan plazmaferez tedavisine hızlı ve dramatik yanıt alınmıştır. Özellikle üçüncü plazmaferez seansından sonra reflekslerin geri dönmesi, klasik aksonal dejenerasyon modelinden ziyade **reversibl nodal/paranodal disfonksiyon** mekanizmasını düşündürmektedir.

Bu durum, AMAN alt tipinin heterojen bir patofizyolojiye sahip olduğunu ve uygun hastalarda erken immünomodülasyonun prognozu belirgin şekilde iyileştirebileceğini göstermektedir. Olgumuz, çocukluk çağında ağır seyirli AMAN olgularında plazmaferezin gecikmeden düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir.

Sonuç

AMAN alt tipi Guillain-Barré sendromu her zaman kötü prognoz ile seyretmeyebilir. Erken tanı ve zamanında uygulanan plazmaferez tedavisi, seçilmiş pediatrik olgularda hızlı ve tam klinik iyileşme sağlayabilir. Bu olgu, AMAN patofizyolojisinde reversibl immün aracılı mekanizmaların önemini vurgulamaktadır.



PS - 340 Akut Hemiparezi ile Başvuran Epilepsili Hastada Moyamoya Hastalığı: Olgu Sunumu
Epilepsili Çocukta Tekrarlayan Geçici Hemiparezi ve Progresif İskemi: Moyamoya Tanısına Gidiş

YAZARLAR / MERKEZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafs Sultan Hastanesi, Çocuk Nöroloji Servisi, Manisa, Türkiye

GİRİŞ ve AMAÇ

Moyamoya hastalığı, internal karotid arter ve proksimal serebral arterlerde progresif stenoz/oklüzyon ile seyreden, çocuklarda iskemik inme ve tekrarlayan geçici nörolojik defisitlerle prezente olabilen nadir bir serebrovasküler hastalıktır. **Akut hemiparezi ile gelen epilepsili çocukta postiktal değişiklik-iskemik inme ayrımı** tanı sürecini zorlaştırabilir. Bu posterde, akut hemiparezi ile başvuran ve görüntüleme ile moyamoya lehine değerlendirilen olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında erkek hasta; prematüre doğum, intrauterin kardiyak arrest nedeni ile hie sekeli, epilepsi tanıları ile takipli olup levitirasetam ve valproat kullanmakta iken ani başlayan sol kol ve sol bacakta güçsüzlük yakınması ile acil servise başvurdu. Acil servise başvurusundan 4 gün önce dikkat/hiperaktivite şikâyetleri nedeniyle çocuk psikiyatrisi değerlendirmesi yapılarak guanfasin başlanmış. Ailenin öyküsünde yaklaşık 3 ay önce benzer bir epizodun olduğu ancak bu kez şikâyetin daha uzun sürdüğü belirtildi. Başvuru öncesinde çenede başlayan ve sol ekstremitelere yayılan "kitlenme/nöbet" benzeri yakınma şikâyeti mevcuttu. 2 ay önce çekilen kraniyel mr da frontal bölgede nonspesifik milimetrik birkaç adet hiperintens odak dışında özellik bulunmuyordu. akut nörolojik defisit nedeniyle yapılan difüzyon mrg'de bilateral frontal bölgelerde difüzyon kısıtlılıkları ve sağ aca sulama alanına uyan yeni akut iskemik lezyon saptanması üzerine çocuk nöroloji servisine yatırılarak izlem ve etiyoloji araştırması başlatıldı. Acil servise başvuru anında sol üst ve alt ekstremitelerde belirgin güç kaybı (ilk değerlendirmede 1/5) olan hastanın servis yatışında sol üst ve alt ekstremitelerde kas gücü 4/5 saptandı. Diğer sistem bakıları olağandı. Akut dönemde postiktal değişiklik-iskemi ayrımı tartışıldı; klinik/görüntüleme progresyonu nedeniyle antikoagülasyon (dmah) başlandı. radyolojik olarak progresif iskemi ve vaskülit ayırıcı tanısı nedeniyle pulse steroid tedavisine eklendi. dmah 10.günde tek doza düşülerek antikoagülan tedavisine asa (3-5 mg/kg/gün) eklendi. kontrastlı kraniyal mr (19.12.2025) bilateral frontal bölgelerde kortikal/subkortikal difüzyon kısıtlılıklarının devamı, yer yer hemorajik transformasyon ile uyumlu milimetrik odaklar mevcut olup moyamoya ve vaskülitik süreçler açısından klinik değerlendirme, bt anjiyo korelasyonu önerildi. beyin-boyun bt anjiyografi (22.12.2025) sağ ica kavernöz segmentten itibaren, sol ica petröz segmentten itibaren; bilateral mca/aca ve distal dallarda fokal darlıklar ve ince kalibrasyon saptanarak moyamoya hastalığı lehine değerlendirildi. Etiyoloji taramasında eko: yapısal olarak belirgin patoloji yok (aorta isthmus distalinde 17 mmhg gradient notu). hematolojik ve romatolojik tetkikleri devam etmekte. Ada2 eksikliği / interferonopatiler ve otoinflamatuvar panel açısından değerlendirme planlandı. Olgu sekelsiz mevcut tedavisi ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bu olguda epilepsi öyküsü nedeniyle başlangıçta **postiktal difüzyon değişiklikleri** düşünülmüş olsa da, seri görüntülemelerdeki bulgular ve BT anjiyografide bilateral ICA-MCA/ACA düzeyinde darlıkların gösterilmesi **moyamoya hastalığı** tanısını güçlendirmiştir. Çocukluk çağında moyamoya; tekrarlayan TIA benzeri ataklar, akut iskemik inme ve nöbetlerle prezente olabilir. Özellikle epilepsili çocuklarda akut fokal defisit varlığında **inme ekartasyonu ve erken damar görüntüleme** kritik önemdedir. Ayrıca eşlik edebilecek **vaskülit/monogenik inflamatuvar nedenler (ör. ADA2 eksikliği)** açısından değerlendirme, yönetimi ve prognozu etkileyebilir.

SONUÇ / MESAJLAR

Epilepsili çocukta akut hemiparezi **postiktal** kabul edilmeden önce **inme** mutlaka dışlanmalıdır.

Seri MRG + damar görüntüleme (MRA/CTA) tanıda belirleyicidir.

Moyamoya şüphesinde erken multidisipliner yaklaşım (nöroloji-hematoloji-romatoloji-radyoloji) ve antitrombotik strateji önemlidir.

Otoinflamatuvar/monogenik nedenler açısından tarama, özellikle atipik/progresif olgularda düşünülmelidir.

ANAHTAR KELİMELE: Moyamoya, çocukluk çağı inme, akut hemiparezi, difüzyon MRG, BT anjiyografi, epilepsi, vaskülit ayırıcı tanı

POSTER GÖRSEL ÖNERİSİ (tek bakışta)

Posterine 3 kutu koy:

Timeline: 15.12 (başvuru + DWI) → 19.12 (kontrast MR) → 22.12 (CTA) → 24.12 (kontrol DWI)

Görüntüleme Paneli: DWI lezyon (sağ ACA) + CTA stenoz örneği (ICA/MCA/ACA)

Yönetim Algoritması: "Akut hemiparezi + epilepsi" → DWI/MRA/CTA → postiktal vs iskemi → antitrombotik ± steroid (vaskülit şüphesi)



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

POSTER BİLDİRİLER



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

POSTER BİLDİRİLER



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

POSTER BİLDİRİLER



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026
• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

POSTER BİLDİRİLER



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026
Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

POSTER BİLDİRİLER



27. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

29 Nisan - 03 Mayıs 2026

• Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC