



Türkiye
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
Derneği

24. ULUSAL ÇOCUK NÖROLOJİSİ KONGRESİ

17-21 Mayıs 2023

Hilton Dalaman Sarıgerme Resort Otel, Muğla



Nöbet ve hareket bozukluğu ile gelen olgu

Dr. Hilal Aydın

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Şikayet

- 11 yaş 6 ay, kız hasta
- Gözlerini bir noktaya diktiği, jeneralize tonik vasıfta, bilincin kaybolduğu 5 dk süren atak nedeni ile 112 aracılığı ile tarafımıza sevk
- Travma, enfeksiyon, ishal, kusma, ilaç kullanım öyküsü yok

Özgeçmiş-Soygeçmiş

- **Özgeçmiş**

Prenatal: özellik yok

Natal: 3000 gr, 38 hafta, C/S ile

Postnatal: Özellik yok, nöromotor gelişim basamakları normal

Okul başarısı çok iyi

- **Soygeçmiş**

Anne: 38 yaş, sağlıklı, üniversite mezunu

Baba: 40 yaş, sağlıklı, üniversite mezunu

Akrabalık yok

Ailede nörolojik ve metabolik hastalık öyküsü olan kimse yok

Fizik muayane

- VA: 56 kg (90-95p), Boy: 163 cm (>97p), BÇ: 55 cm (0,+2 SD)
- TA: 110/70 (50p)
- Genel durumu iyi, koopere, oryante
- Pupiller izokorik, göz hareketleri her yöne serbest, DIR-IIR: ++/++,
- Göz dibi muayanesi olağan,
- Ense sertliği yok, meningeal irritasyon bulguları yok
- Pitozis yok, fasial asimetri yok
- Diğer kranial sinirler intakt
- Kas gücü ve tonus doğal,
- DTR normoaktif, klonus yok, babinski negatif
- Duyu defisiti yok
- Hepatosplenomegalisi yok,
- Ciltte leke yok
- S1+, S2+, kalp sesleri ritmik, **1-2/6 sistolik üfürüm**, ek ses yok

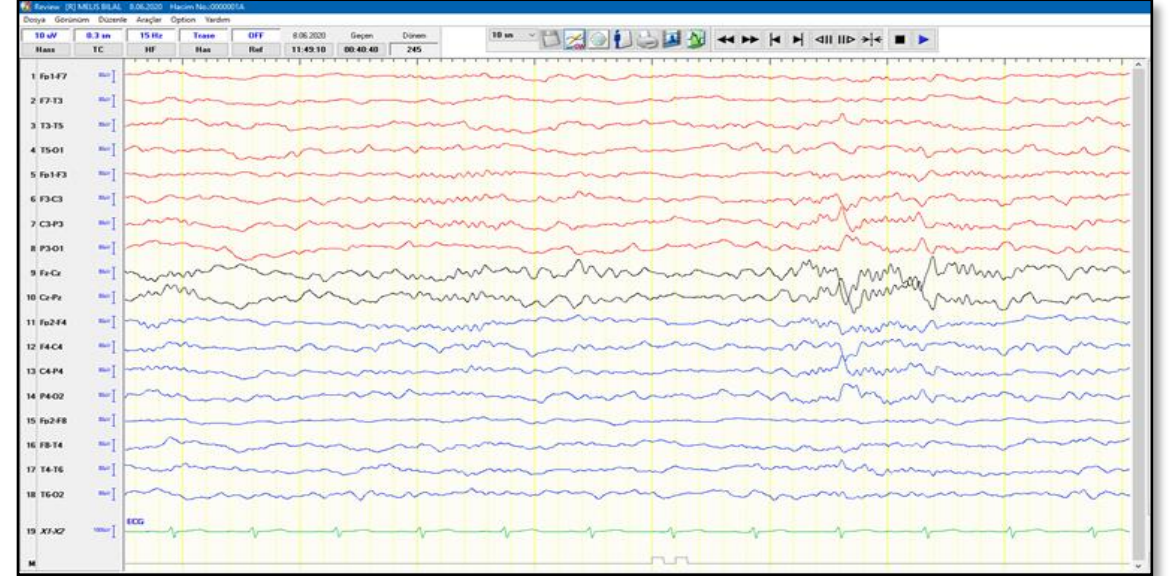
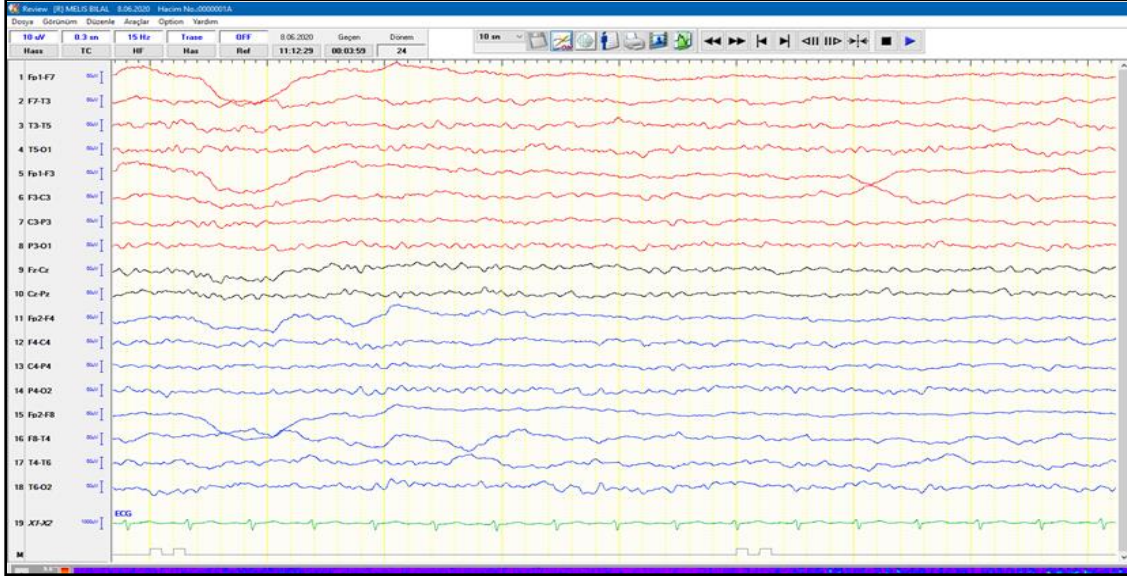
Tetkikler

- Tam kan sayımı
- Parmak ucu KŞ
- Kan gazı
- Rutin biyokimya
- TİT
- CRP
- ESR
- TORCH
- Koagulasyon profili
- Metabolik tarama testleri (amonyak, laktat, idrar kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, Tandem MS, biyotidinaz)
- Kan kültürü
- İdrar kültürü
- T4, TSH, anti TPO
- Vitamin B12
- D vitamini
- Ferritin
- Folik asit



NORMAL

İnteriktal EEG (uyanıklık-uyku)



NORMAL

Kranial MRG

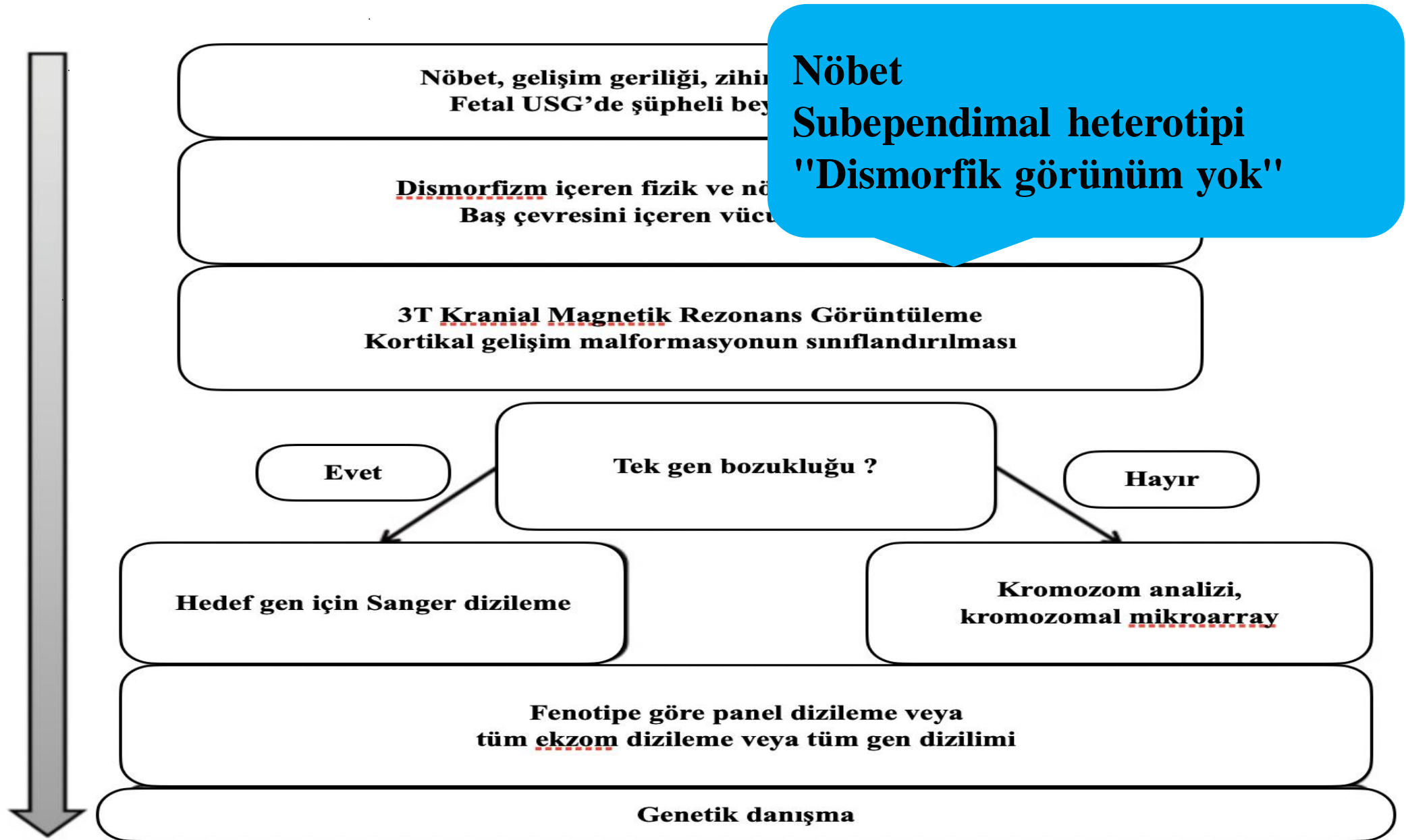


Tedavi

- Seftriakson (100 mg/kg/gün 2 doz)
- Asiklovir (10 mg/kg 3 doz) 7 gün (Aile LP yapılmasına onam vermedi)
- Levetirasetam yükleme (30 mg/kg) sonrası; 20 mg/kg/gün 2 doz

Seyir

- Yakın klinik izlem
- Kardiyak muayane ve EKO: Normal
- Tüm Abdomen USG: Normal



**Test Adı : Mikrodizileme (Microarray),
Periferik Kan**

İŞLEM: Hastaya ait örnekten izole edilen DNA Illumina CytoSNP-12 v2.1, 205703790106 no'lu barkodun R05C02 lokasyonunda HumanCytoSNP-12v2-1_LM.bpm SNP manifest file, HumanCytoSNP-12v2-1_LM.egt SNP cluster file kullanılarak çalışılmıştır. BlueFuse Multi v4.5(32178) ve Beadarray v2-Standard algoritması kullanılarak analiz yapılmıştır. BG_Annotation_Ens74_20160909.db, Ensembl version 74, GRCh37 Genome build name kullanılarak anote edilmiştir.

SONUÇ: arr[GRCh37]1q21.2(147165238_147714052)x1

YORUM: Hastada yapılan analiz sonucu elde edilen veriler DGV*1, DECIPHER*1, OMIM*1 ve diğer ilgili veritabanlarında literatürde önerilen yöntemlerle*2-3-4 araştırılmış ve saptanan varyantlarla ilgili aşağıdaki yorumlara ulaşılmıştır.

Etkilenen bölge	Tip	Kopya sayısı	Büyükük (bç)	Marker Sayısı	Morbid OMIM Genleri	Yorum
Chr1q21.2(147165238_147714052)x1	Kayıp	1	548,815	86	GJA5, GJA8	Muhtemel Patojenik

Common CNV/Benign CNV: Toplumda sık görülen, klinik ilişkili olmadığı düşünülen kopya sayısı değişikliği.

Likely Benign CNV: Klinik ilişkili olmadığına dair veriler bulunan fakat iyi huylu olduğu kesin kanıtlanamamış kopya sayısı değişikliği.

Variant of uncertain significance (VUS): Önemi bilinmeyen kopya sayısı değişikliği.

Likely Pathogenic: Klinik ilişkili olduğuna dair veriler bulunan fakat patolojiye sebep olduğu kesin kanıtlanamamış kopya sayısı değişikliği.

Pathogenic: Klinik ilişkili olduğu düşünülen/patolojiye yol açtığı kesin kanıtlanan kopya sayısı değişikliği.

DGV ve DECIPHER veritabanlarında bildirilen, incelenen örneklerin en az %50'si ile örtüşen, örtüşmeyen alanı 100kb'nin altında olan olan bildirimler tabloda verilmiştir.

Clingen Dosage Sensitivity HI(Haploinsufficiency)/TS(Triplosensitivity) Puanlama: 3 - Sufficient Evidence - Pathogenic; 2 - Emerging/Some Evidence - Likely Pathogenic or Uncertain; 1 - Little/Limited Evidence - Uncertain; 0 - No/Insufficient Evidence - Uncertain or Likely Benign; 40 (DSU) - Dosage Sensitivity Unlikely - Benign; 30 (AR) - Autosomal Recessive - Autosomal Recessive

AÇIKLAMA: 1 kromozomunun q21.2 bölgesinde 548,815 bç büyüklüğünde kopya sayısı kaybı muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Delesyon "GJA5 ve GJA8 " morbid OMIM genlerini içermektedir. Kopya sayısı değişikliği saptanan bölge "1q21.1 recurrent microdeletion (susceptibility locus for neurodevelopmental disorders)" CNV sendromu ile kısmi örtüşmektedir.

Kromozomal analiz: 46 XX
SEGREGASYON:
Anne geçişli

1q21.1 Rekurren Mikrodelesyon

1q21.1 Rekurren Mikrodelesyon

- OD
 - %18-%50 de novo
- %50-75 Hafif-orta gelişimsel gerilik (konuşma ve motor gecikmeyi içeren)
- %25-50 Göz anormallikleri (strabismus, korioretinal ve iris kolobomu, mikroftalmi, hipermetropi, Duane anomalisi ve kataraktın çeşitli tipleri)
Zihinsel yetersizlik
Mikrosefali
Kısa boy
- %10-25 Hipotoni
Nöbetler (tonik-klonik, absans,1 yaşında sıklıkla başlangıç)
Kardiyak anormallikler (PDA, TA, VSD, ASD, Fallot tetralojisi, AY, vs...)
DEHAB
- <%10 Otizm/otistik özellikler
Beyin malformasyonları (hidrosefali, CC agenezisi)
Genitoüriner anormallikler (reflü, hidronefroz, inguinal herni, kriptorşidizm)
Sensorinöral işitme kaybı



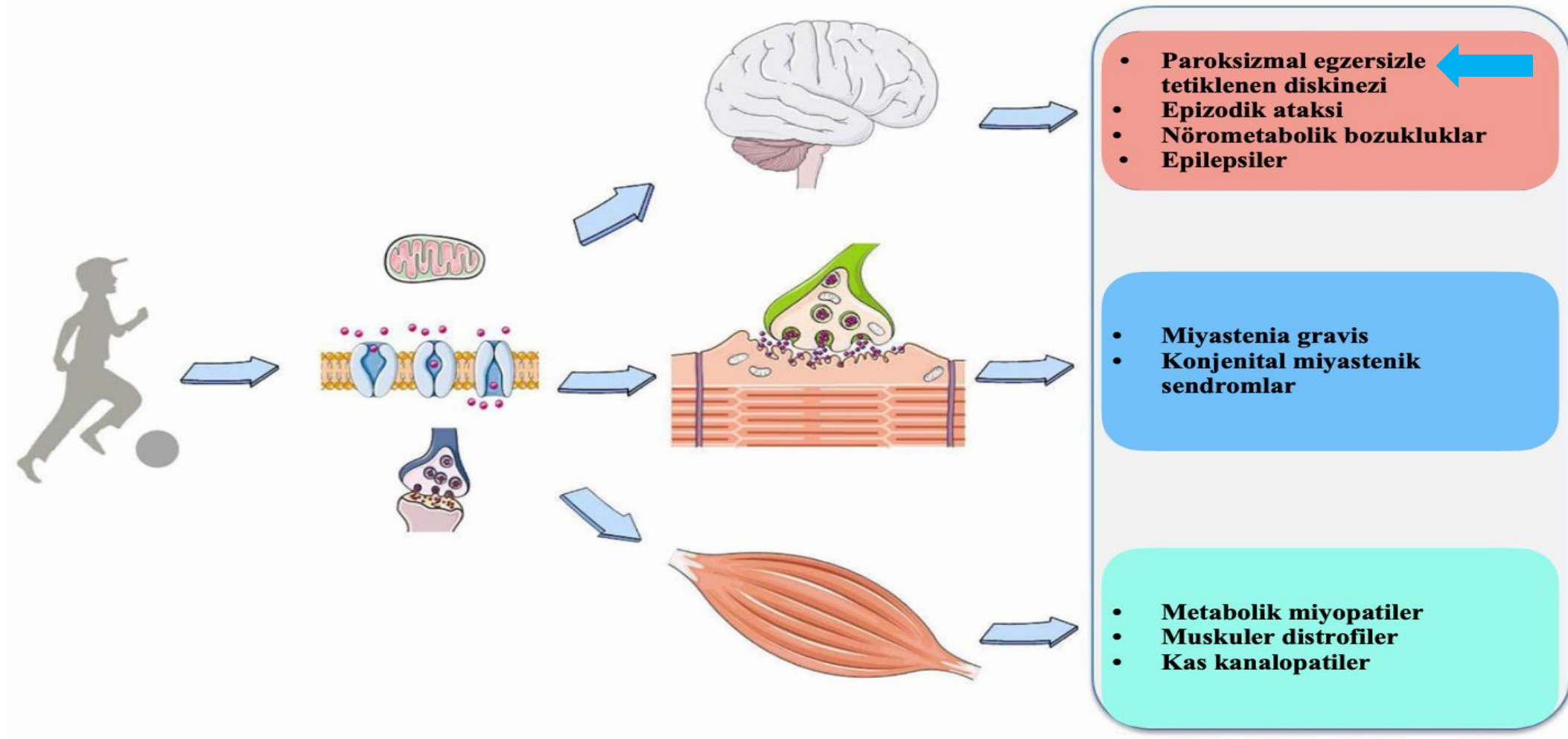
Klinik Seyir-2

- **Açlıkla ve yoğun egzersiz ile** tetiklenen ataklar.
- Ataklar; 5-30 dk
- Beraberinde uyuşma ve güçsüzlük şikayetleri

Bu hareket bozukluğu sizce nedir?

- A. Epizodik ataksi
- B. Paroksizmal kinezijenik dizkinezi
- C. Paroksizmal non-kinezijenik diskinezi
- D. Paroksizmal egzersiz ile tetiklenen diskinezi






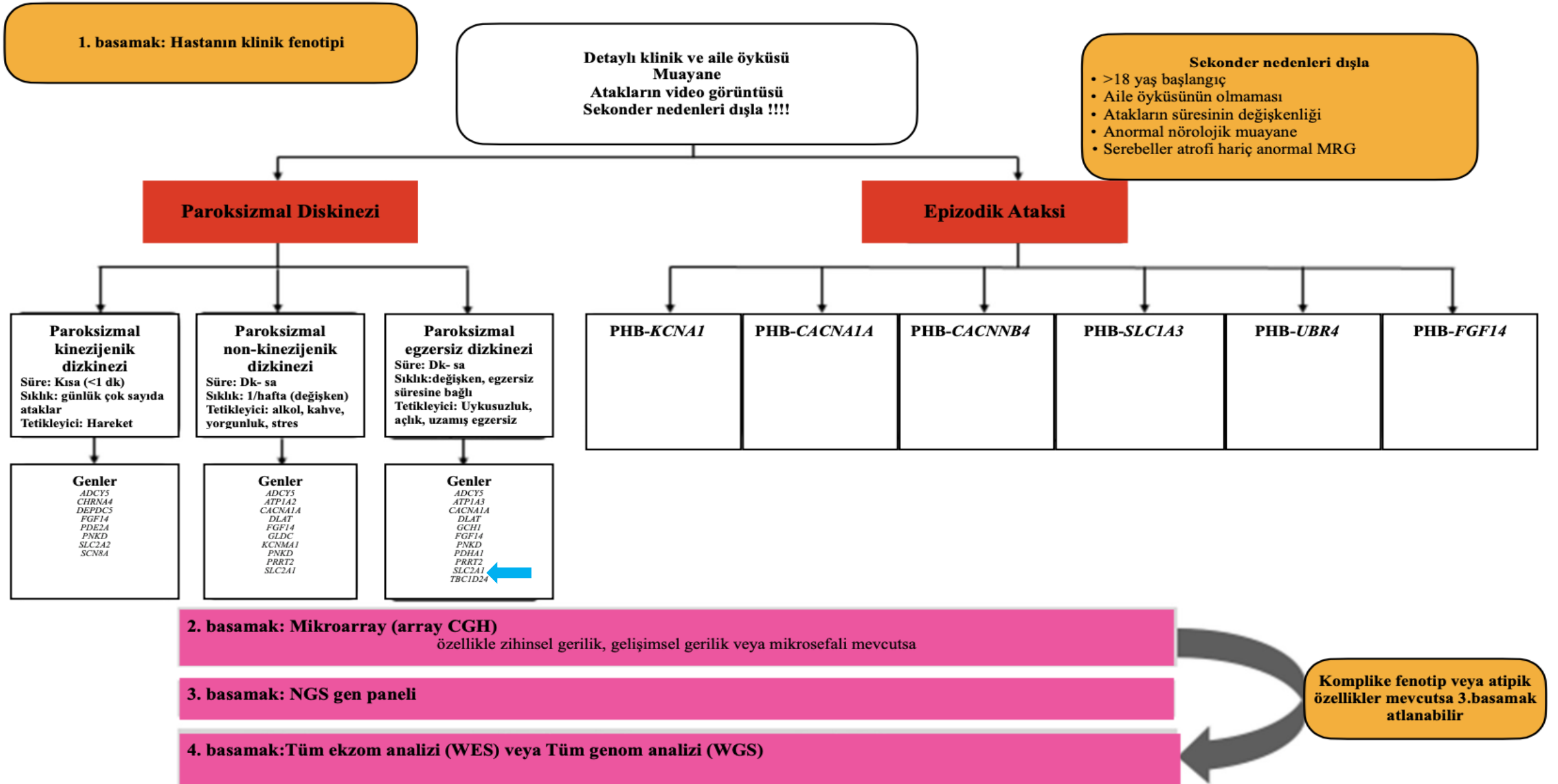
Bu hastada paroksizmal egzersiz ile tetiklenen diskinezi için hangi etyolojiyi düşünürsünüz?

A. Juvenil Parkinsonizm

B. Dopa yanıtı distoni

C. DOORS sendromu

 D. GLUT-1 eksikliği sendromu



Test Adı : **Klinik Ekzom Dizileme (KED) 5. Aşama**

İŞLEM: Hastanın periferik kanından elde edilen DNA örneğinde, Klinik Ekzom Dizileme (KED) 5. Aşama'ya ait varyasyonlar, dizi analizi yöntemi ile araştırılmıştır. Ortalama 117,4x okuma derinliğinde ve %99,6 kaplam oranı ile analiz edilmiştir. Ekzon-intron bağlantı noktaları (± 10 bç) analize dahil edilmiştir. Elde edilen verilerin patojenisite sınıflaması "ACMG Guideline*" a göre yapılmıştır.

SONUÇ: SLC2A1 c.1208C>T HETEROZİGOT

KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİLİ VARYANT(LAR)

GEN	VARYANT	AMİNO ASİT DEĞİŞİMİ	ZİGOSİTE	ACMG SINIFLAMASI*	İLİŞKİLİ FENOTİP(LER)
SLC2A1 (NM_006516.4)	c.1208C>T	Missense p.Ala403Val	HETEROZİGOT	LIKELY PATOJENİK (PM1,PM2,PP2,PP3)	Dystonia 9, AD GLUT1 deficiency syndrome 1, infantile onset, severe AD, AR GLUT1 deficiency syndrome 2, childhood onset AD Stomatin-deficient cryohydrocytosis with neurologic defects, AD

*Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL. AC MG 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;17:405-23.

YORUM/AÇIKLAMA: Hastaya MR'da heterotopi ve epilepsi öyküsü nedeniyle yapılan Klinik Ekzom Dizileme (KED) 5. Aşama analizinde **klirik tabloyu açıklayan, heterozigot SLC2A1 (NM_006516.4) c.1208C>T değişimi saptanmıştır.** Hastanın takibi önerilir.

Anne SLC2A1: Normal
Baba SLC2A1: Normal

Gen	Kalıtım	Hastalık	Paroksizmal klinik özellikler	Tetikleyiciler	Diğer klinik özellikler	Biyokimyasal/histolojik bulgular	Görüntüleme	Spesifik Tedavi
<i>SLC2A1</i>	OD	Glukoz transport 1 eksikliği	PED, EA, hemiplejik migren	Egzersiz, açlık, ateş	Mikrosefali, hipotoni, spastisite, GG/ZY, distoni, ataksi	BOS glc düşüklüğü, anemi		Ketojenik diyet
<i>PARKIN</i>	OR	PARK2	PED	Egzersiz	Parkinsonizm			L-DOPA
<i>GCH</i>	OD	DYT5	PED, ağrılı katılık veya kas krampları	Egzersiz	Distoni ve parkinsonizm, diürinal fluktuasyon	BH4, HVA ve 5 HIAA düşüklüğü		L-DOPA
<i>TBC1D24</i>	OR	Yazıcı krampı ve distoniye içeren PED	PED	Egzersiz	Nöbetler, GG/ZY, miyoklonus, ataksi, ektranörolojik anormallikler		Normal/serebral ve/veya serebeller atrofi	AEİ
<i>ADCY5</i>	OD	Benign herediter kore, diskineziler	PED, PKD, PNKD, Nokturnal PD	Egzersiz	GG/ZY, Aksiyal hipotoni, orofasiyal miyoklonus, nonparoksizmal distoni ve kore			AEİ, DBS?
<i>ECHS1</i>	OR	Mitokondriyal kısa zincirli enol-CoA hidrataz 1 eksikliği	PED	Egzersiz	Leigh Sendromu	2-karboksipropil sistein ve N asetil-S- (2-karboksipropil) sistein ve idrar organik asitlerinin artışı	Pallidal hiperintensite Leigh benzeri anormallikler	Valin kısıtlı diyet ? Detoksidiye ilaçlar
<i>PDHA1/ PDHX/ DLAT (PDH complex)</i>	OR	Piruvat dehidrogenaz kompleks eksikliği	PED, PNKD, EA	Egzersiz	GG/ZY, epilepsi, progressif distoni	kan ve BOS laktat ve piruvat artışı, kan alanin artışı, amonyemi	Bazal gangliada T2A hiperintensiteleri, corpus callosum agenezisi, MRS'de laktat artışı	Tiamin, ketojenik diyet
<i>HIBCH</i>	OR	3 hidroksiisobutiril CoA hidrolaz eksikliği	PED	Egzersiz	GG/ZY, Nöbetler, progressif distoni	CK artışı, amonyak, laktat artışı; lökositlerde solunumsal zincir kompleks V eksikliği	Hiperintensitelerden Leigh benzeri anormallikler	Valin kısıtlı diyet ? Detoksifiye ilaçlar
<i>ALDH5A1</i>	OR	Süksinit semialdehit dehidrogenaz eksikliği	PED	Egzersiz	GG/ZY, epilepsi	Biyolojik sıvılarda 4 hidroksibütirik asit artışı	Bilateral T2A pallidum ve dentatum hiperintensiteleri	VGB

GLUT1 eksikliği sendromu

GLUT1 ES;

- Glukozun kan beyin bariyerinden geçişindeki bozukluğa bağlı ortaya çıkan beyin enerji metabolizması bozukluğudur.
- **SLC2A1 geni;**
- ilk tanımlama De Vivo ve ark., 1991
- %90'ı "de novo" ve yanlış okuma mutasyonu

Klinik

- **Nöbetler**

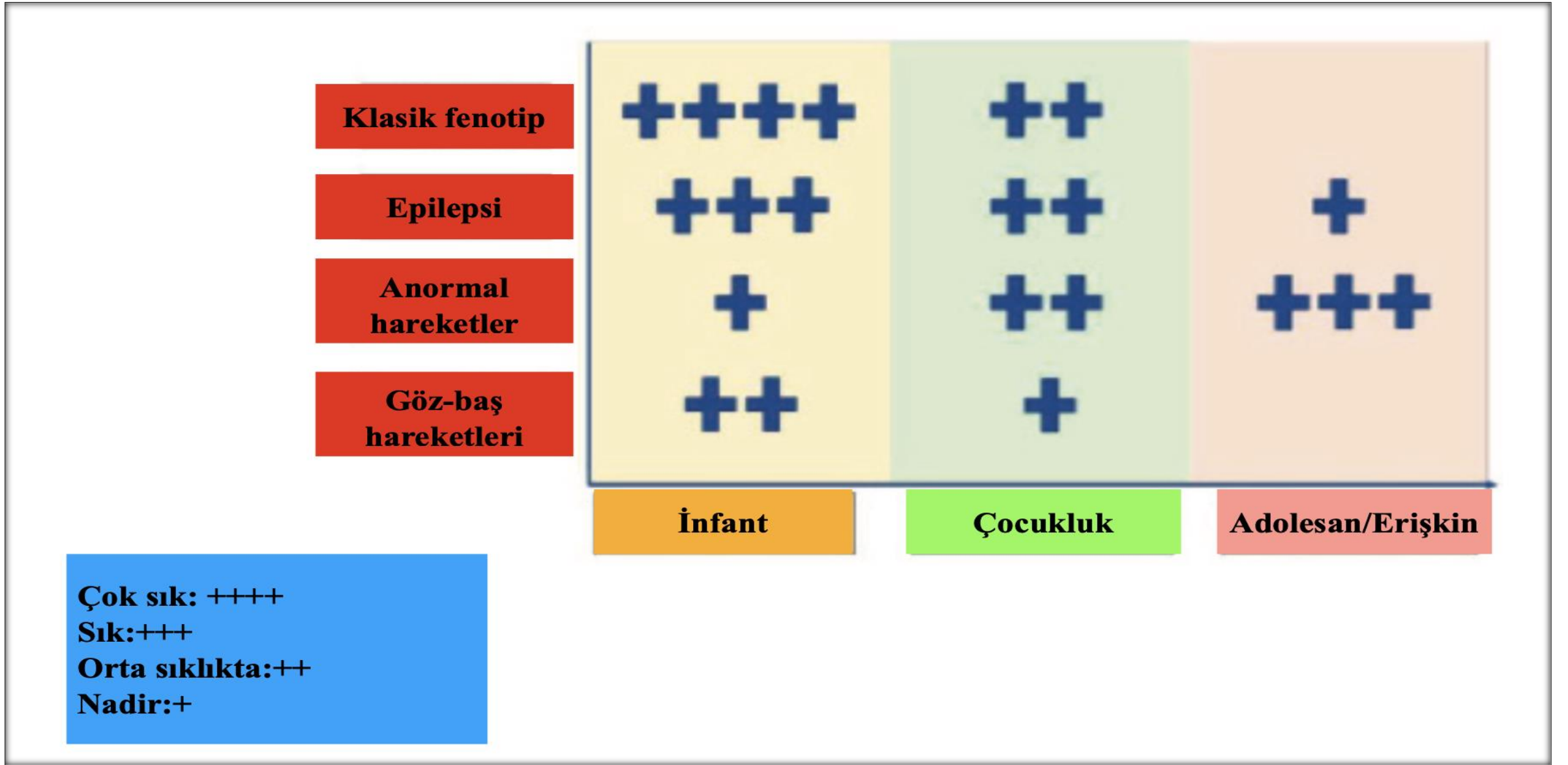
- ✓ Jeneralize nöbetler; tonik, klonik, miyoklonik, atonik, spazm, absans
- ✓ Fokal nöbetler

- **Hareket Bozuklukları**

- ✓ Distoni
- ✓ Dizartri
- ✓ Ataksi
- ✓ Opsoklonus
- ✓ Koreatetoz

- **Paroksizmal nonepileptik ataklar**

- ✓ Çocukluk çağı alternan hemipleji
- ✓ Miyoklonus
- ✓ Paroksizmal egzersizin tetiklediği diskineziler



De Giorgis V, Varesio C, Baldassari C, Piazza E, Olivotto S, Macasaet J, Balottin U, Veggiotti P. Atypical Manifestations in Glut1 Deficiency Syndrome. J Child Neurol. 2016 Aug;31(9):1174-80.

Veneruzzo GM, Loos MA, Armeno M, AlonsCN, Caraballo RH. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment. Arch Argent Pediatr. 2023 Feb 1;121(1):e202202677.

SÜPHELEN:

Dirençli çocukluk epilepsisi
Erken başlangıçlı absans epilepsisi
Kompleks hareket bozukluğu
Egzersiz/açlık ile tetiklenen paroksizmal olaylar
Global gelişim geriliği (Tanımlanmamış)

TANI

LP (4-6 saat açlık)
BOS glc (< 40 mg/dl)
(status epileptikus/hipoglisemi yok)
BOS hücre, protein ve laktat: Normal

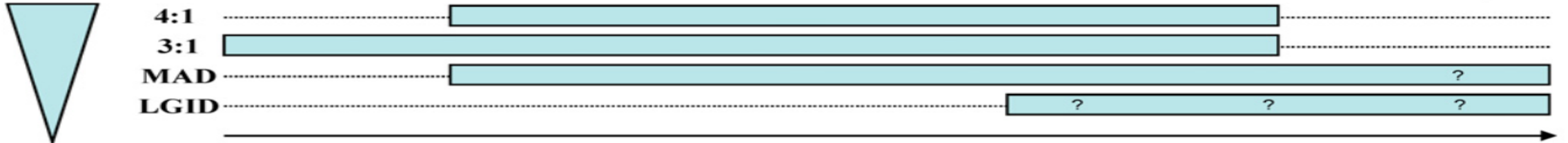
BOS laktat artışı

GLUT1 değil

GENETİK: SLC2A1
PCR: patojenik mutasyon
MLPA/SNP: delesyon, duplikasyon

Glukoz alımı

KETOJENİK DİYET



Ketozis

İnfant

Okul öncesi dönem

Okul çağı

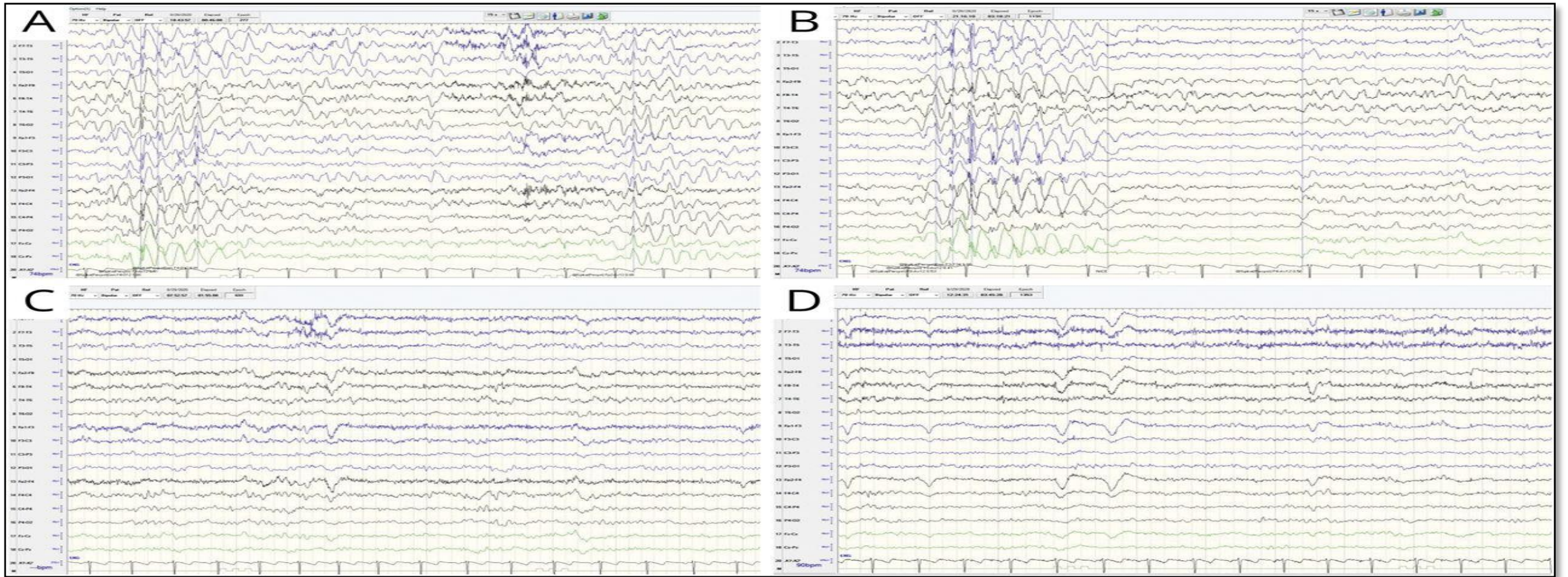
Adolesan

Erişkin

Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012 Jul;100(3):272-7.

Pawlik W, Okulewicz P, Pawlik J, Krzywińska-Zdeb E. Diagnostic and Clinical Manifestation Differences of Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome in a Family with SLC2A1 Gene Mutation. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3279.

EEG



GLUT1-ES'de KETOJENİK DİYET

- Triheptanoin
- Asetazolamid
- Koenzim Q
- Oral keton ve keton esterleri
- Gen tedavisi

GLUT 1 ES'den hangi durumlardan şüphelenilmeli?

Erken başlangıçlı (<4 yaş) absans epilepsisi (özellikle anormal gelişimsel veya nörolojik özellikler, tonik klonik nöbetler ve miyoklonik nöbetler tabloya eşlik ederse!!!)

Egzersiz, efor ve açlıkla tetiklenen paroksizmal olaylar

PED

Hareket Bozukluğu

Epilepsi

Jeneralize epilepsi

Epilepsi ve Hareket Bozukluğu

Fokal epilepsi

Ataksi

Dirençli epilepsi

Özellikle psödoataksi/ataksik yürüyüş, koreiform hareketler eşlik ediyorsa

Edinsel mikrosefali

Miyoklonik atonik epilepsi

Global gelişim geriliği (özellikle konuşma)

GLUT-1 ES

İlk 6 ayda dirençli epilepsi, ardından global gelişim geriliği

Özellikle süt çocukluğu döneminde opsoklonus benzeri göz hareketleri

Kompleks motor bozuklukları

Dirençli infantil nöbetler



TEŐEKKÜRLER

Saygı, minnet ve özlemlerle