

Primer nörotransmitter metabolizma kusurları

Primary neurotransmitter metabolism disorders

Melis KÖSE¹, Mahmut ÇOKER²

¹Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümü, İzmir
²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümü, İzmir

ÖZ

Nörotransmitter metabolizma kusurları, nörotransmitter sentezi, yıkımı ve/veya taşınımındaki bozukluklardan kaynaklanan kalıtsal metabolik hastalık grubudur. Bu grup hastalıklar kolaylıkla hipoksik iskemik ensefalopati veya serebral palsy gibi yanlış tanımlanabilir. Yeterli klinik değerlendirme, fizik muayene ve beyin omurilik sıvısı analizleri olmadan tanı koyulması olası olmayabilir. Klinik şüpheli tanılarda süreçteki en önemli basamaktır. Bu derlemede, primer monoamine nörotransmitter metabolizma bozuklukları alanında günümüze kadar edinilmiş bilgilerin ve tedavi stratejilerindeki yeni gelişmelerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Distoni, konvülsiyon, hipoksik iskemik ensefalopati, hiperfenilalaninemi, status epileptikus, epileptik ensefalopati, nörotransmitter metabolizma bozuklukları

ABSTRACT

The neurotransmitter metabolism disorders are a group of inherited metabolic disorders that are caused by defective synthesis, breakdown and/or transport of neurotransmitters. These diseases may be easily misdiagnosed as hypoxic ischemic encephalopathy and cerebral palsy. Without sufficient physical examination, clinical assessment and further cerebrospinal fluid analysis the correct diagnosis may not be possible. Clinical suspicion is the most important step in the diagnostic process. In this review, we aimed to summarize the current knowledge about primary monoamine neurotransmitter disorders and recent advances in therapeutic strategies.

Keywords: Dystonia, convulsion, hypoxic ischemic encephalopathy, hyperphenylalaninemia, status epilepticus, epileptic encephalopathy, neurotransmitter metabolism disorders

Alındığı tarih: 26.12.2016

Kabul tarihi: 17.08.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Melis Köse, Kazım Dirik Mahallesi, Bornova 35100 İzmir / Türkiye
e-mail: drmelisdemir@gmail.com

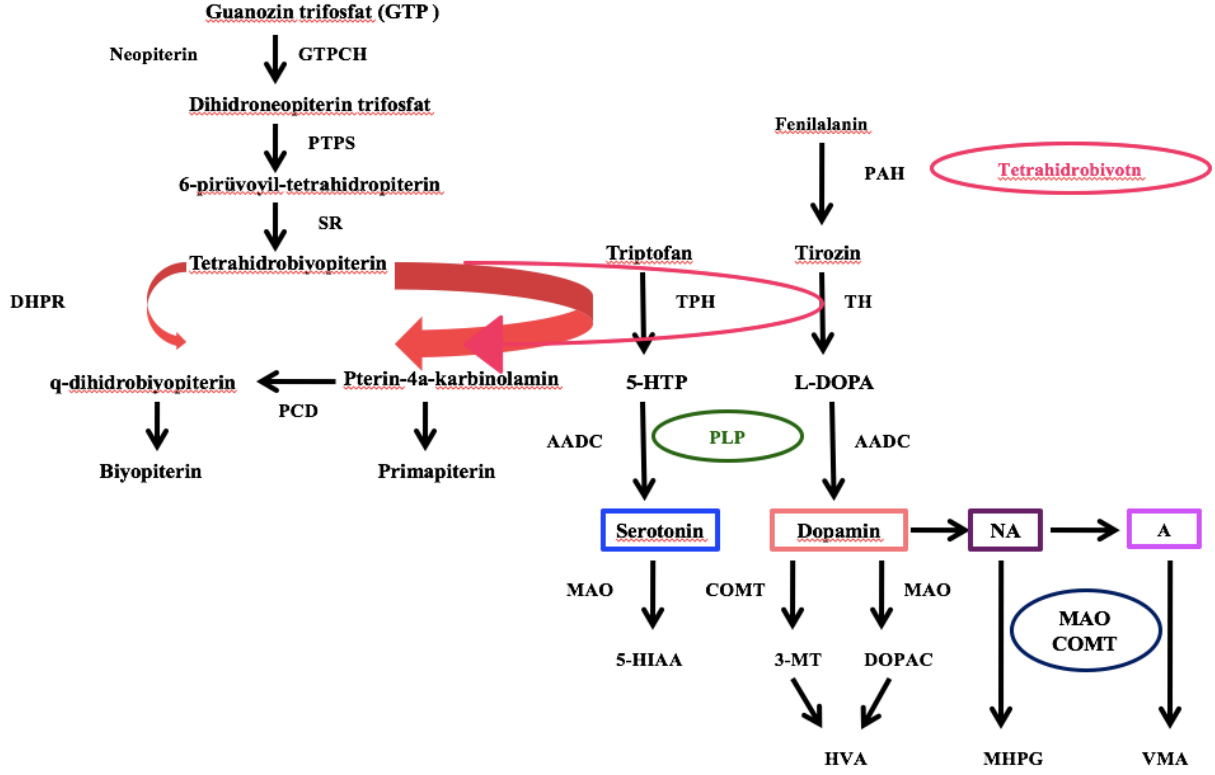
GİRİŞ

Primer nörotransmitter metabolizma bozuklukları, nörotransmitter oluşumu, yıkımı ya da taşınımı sırasındaki anormallikler sonucu gelişen oldukça geniş bir nörometabolik hastalık grubudur. Özel tedavi koşulları gerektirmesi, doğru tanının zamanında yapılması halinde nörolojik bulguların ilerlemesinin durdurulabilmesi nedeniyle tanınması çok önemlidir ⁽¹⁾. Geçtiğimiz yıllarda bu gruptaki hastalıkların moleküller kökeninin açığa çıkarılması, fenotipik spektrumunun belirlenmesi ve tedavi seçeneklerinin artırılması konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir ^(2,3).

Bu derlemede, monoamin nörotransmitter düzeylerinde anormalliğe yol açan primer nörotransmitter bozukluklarını odak noktası olarak ele alacağız. Biyojenik aminlerin sentezi sırasında görevli olan enzimlerin kofaktörü olarak karşımıza çıkan tetrahidrobiopterinin (BH4) yapım ve rejenerasyonu sırasındaki anormallikler de katekolaminler ve serotonin düzeyinde değişikliklere yol açacağından aynı grup içinde işlenecektir.

Tanısal Yöntemler

Monoamin nörotransmitter metabolizma bozuk-



Şekil 1. Monoamin nörotransmitter ve tetrahidrobiyopiterin metabolizması.

A: Adrenalin, AADC: Aromatik aminoasid dekarboksilaz, BH4: Tetrahidrobiyopiterin, COMT: Katekol O-Metiltransferaz, DHPR: Dihidropteridin Redüktaz, DOPAC: 3-4 dihidroksifenilasetik asit, GTPCH: GTP siklohidrolaz, HVA: Homovalinik asit, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik asit, L-Dopa: Levodopa, MAO: Monoamin oksidaz, MHPG: 3-Metoksi 4-Hidroksi fenilglükol, 3-MT: 3-Metoksitiramin, PAH: Fenilalanin hidroksilaz, PCD: Pterin-4 α -Karbinolamin Dehidrataz, PLP: Pridoksal 5-fosfat, PTPS: 6-Piruvoyil-Tetrahidrobiyopiterin Sentaz, SR: Sepiapterin Redüktaz, TPH: Triptofan hidroksilaz, TH: Tirozin hidroksilaz, VMA: Vanilmandelik asit.

luklarının tanısı; öykü, fizik muayene, biyokimyasal araştırmalar, enzim analizleri ve genetik mutasyon çalışmalarına dayanır ⁽⁴⁾. Monoamin nörotransmitter yapım yolağı Şekil 1’de verilmektedir. Primer monoamin nörotransmitter kusurlarının tanıs al algoritması Şekil 2’de verilmektedir.

Pterin Metabolizma Bozuklukları

Kaufman ve ark.’nın ⁽⁵⁾ 1963’te, fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin kofaktörü olarak BH4’ü tanımlaması sonrası diyetle yanıt vermeyen fenilketonüri tanılı bir hastada BH4 metabolizma bozukluğu gösterilmiştir. Bu hastalarda hidroksilasyon aktivitesinin yetersizliği ve sonucunda ortaya çıkan fenilalanin yüksekliğinin nedeni PAH proteininin yetersiz üretilmesi değil, PAH’ın kofaktörü olan BH4’ün sentez veya rejenerasyonunda bozukluk olmasıdır. Tirozin hidroksilaz ve

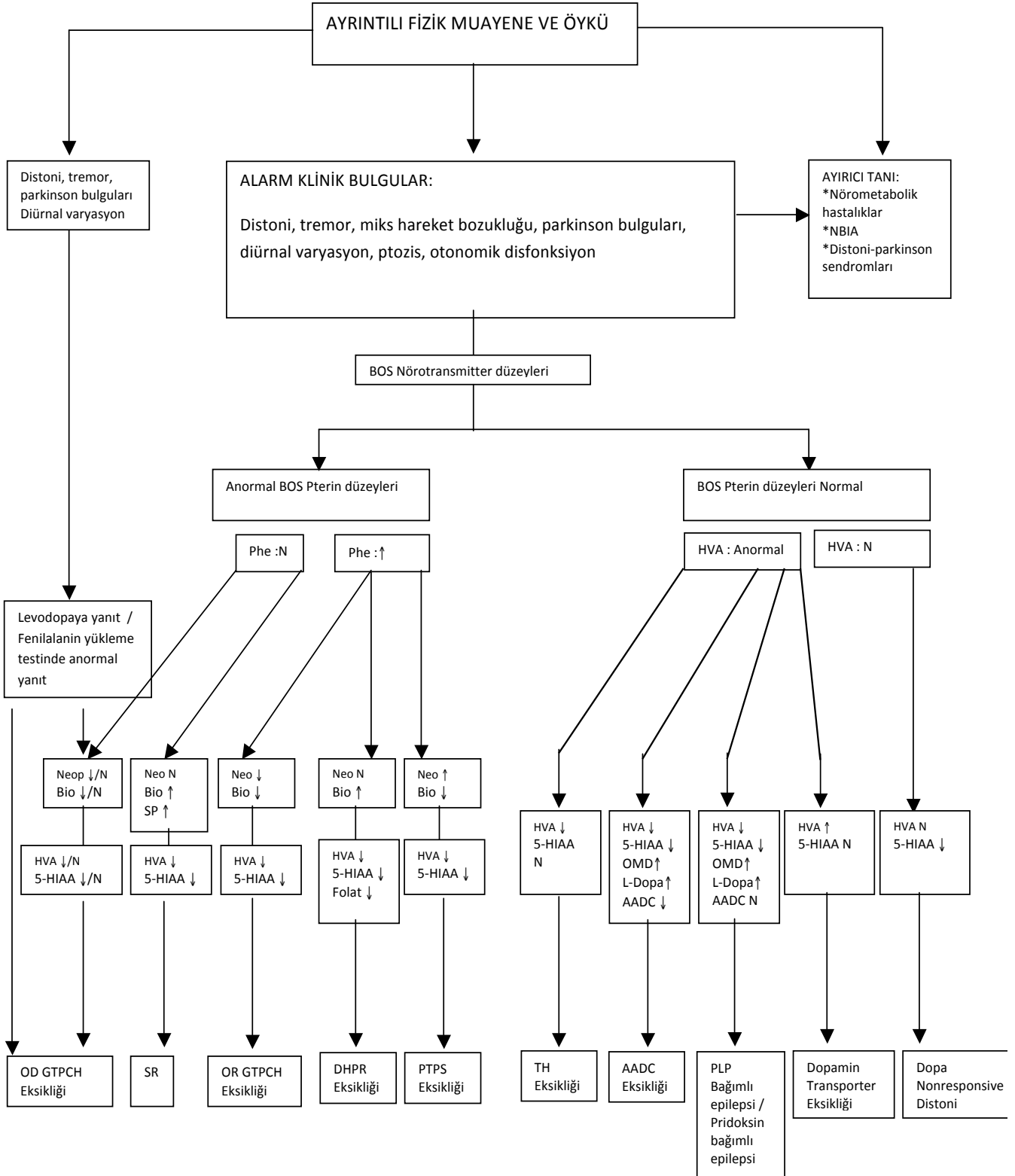
triptofan hidroksilaz enzimlerinin de nörotransmitter sentezi sırasında kofaktör BH4’e gereksinim duymaları nedeniyle nörotransmitter yapımı bozulur.

Pterin yapım ve rejenerasyon bozuklukları fenilalanin yüksekliği ile birlikte giden pterin metabolizma bozuklukları ve fenilalanin yüksekliğinin eşlik etmediği pterin metabolizma bozuklukları olarak iki ana grupta sınıflandırılır.

Fenilalanin yüksekliğinin eşlik ettiği pterin metabolizma bozuklukları

Otozomal Resesif GTP Siklohidrolaz (GTPCH) Eksikliği

Otozomal resesif GTPCH eksikliği, genellikle infantil dönemde başlangıç gösterir. Başlıca klinik özellikleri gelişme geriliği, piramidal traktus tutulum



Şekil 2. Primer monoamin nörotransmitter bozukluklarında tanısal algoritma

NBIA: Beyin demir birikimi ile sonuçlanan nörodejenerasyon. Phe: Fenilalanin. HVA: homovalinik asit. Neo: Neopterin. Bio: Biopterin. N: Normal. SP: Sepiapterin. 5-HIAA: 5-Hidroksindolasetik asit. OMD: 3-Orto-metildopa. AADC: Aromatik aminoasit dekarboksilaz. OD GTPCH: Otozomal dominant GTP Siklohidrolaz 1. SR: Sepiapterin redüktaz. OR GTPCH: Otozomal resesif GTP Siklohidrolaz 1. DHPR: Dihidropteridin redüktaz. PTPS: 6-piruviltetrahydrobiopterin sentaz. TH: Tirozin hidroksilaz. PLP: Pridoksal 5-fosfat

bulguları, distoni, atetoz, tremor, nöbet ve otonomik disfonksiyon olarak sıralanabilir ⁽⁶⁾.

GTPCH Eksikliği, bir çok nörolojik ve metabolik hastalığı taklit edebilir. Serebral palsi bunların içinde çok geniş bir klinik yelpazesi olması nedeniyle en önemlilerindedir. Hastaların büyük bir kısmı yenidoğan döneminde saptanan fenilalanin yüksekliği ile tanınır ⁽⁷⁾.

GCH1 geninde homozigot veya bileşik heterozigot anlamlı mutasyon tanı koydurucudur. Otozomal resesif GTPCH eksikliği GTPCH eksikliği olgularının %10'undan azını oluşturur ⁽⁸⁾.

Tedavide kullanılan 1-10 mg/kg/gün BH4 takviyesi karaciğerde PAH aktivitesini arttırarak fenilalanin düzeyinin normal aralığa gelmesini sağlar. Beyin dokusuna geçen BH4 nörotransmitterlerin gerektiği miktarda sentezi için yeterli değildir, bu nedenle monoamin öncüllerinin tedaviye eklenmesi gerekmektedir ⁽⁶⁾.

6-Piruvoil-Tetrahydrobiopterin Sentaz (PTPS) Eksikliği

PTPS Eksikliği en sık görülen pterin metabolizma bozukluğudur. Tipik ve atipik form olmak üzere iki şekilde klinik göstermektedir. Tipik PTPS eksikliğinde fenilalanin yüksekliği ve anormal BOS nörotransmitter düzeyleri görülürken, atipik PTPS eksikliğinde geçici ya da hafif fenilalanin yüksekliği ve normal BOS nörotransmitter düzeyleri görülür. Tipik PTPS eksikliğinde prematürite ve düşük doğum ağırlığı riski yüksektir. Tipik form, erken infantil dönemde başlayan ağır nörolojik bulgular ile karakterize iken, atipik formda fenilalanin düzeyinin BH4 tedavisi ya da diyet ile kontrol altına alınabildiği durumlarda prognoz kusursuzdur ⁽⁹⁾.

PTS geni 11. kromozomun q kolu üzerinde 6 ekzondan oluşan bir gendir ve şu ana kadar 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Fenotip-genotip korelasyonu iyi olan bir hastalıktır ve tanımlanmış mutasyonların 2/3'si tipik formdan sorumlu iken, 1/3'i atipik formdan sorumludur ⁽⁵⁾.

Tedavi otozomal resesif GTPCH eksikliği ile ben-

zerdir. Tipik PTPS eksikliğinde tedaviye erken başlanması halinde (ilk 1 ay içinde) klinik düzelme görülebilir ⁽⁶⁾.

Pterin-4a-Karbinolamin Dehidrataz (PCD) Eksikliği

PCD aktivitesinin yetersizliğinde, yenidoğanlarda geçici ve/veya hafif fenilalanin yüksekliği görülmektedir. Etkilenmiş bireyler, klinik olarak tamamen normaldir. Bazı yenidoğanlarda geçici hipotonisite görülmekle birlikte, genellikle nörolojik etkilenme beklenmez ⁽⁸⁾.

Dihidropteridin Redüktaz (DHPR) Eksikliği

Dihidropteridin Redüktaz (DHPR) Eksikliği PTPS eksikliğinden sonra en sık görülen BH4 metabolizma bozukluğudur ⁽⁶⁾. BH4 rejenerasyonunun bozulması ile sonuçlanır. Pterin metabolizma bozuklukları içinde en ağır klinik bulgularla seyreden hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmı yenidoğan döneminde tanı alır ⁽⁹⁾.

Yenidoğan döneminde fenilalanin yüksekliği saptanmış hastalarda kuru kan örneğinde DHPR aktivitesinin ölçümü ile tanı kesinleştirilir. BOS örneğinde HVA (homovalinik asit), 5-HIAA (5-hidroksiindolasetik asit) ve folat düşük; biyopterin ise yüksek saptanır. Beyin görüntüleme beyaz cevher değişiklikleri ve bazal ganglion kalsifikasyonu görülebilir ⁽¹⁰⁾.

Sorumlu gen olan QDPR geni 7 ekzondan oluşur ve 4p15.3 üzerindedir. Fenotip genotip ilişkisi iyi tanımlanmıştır ⁽⁸⁾. Gly151Ser ve Phe211Cys mutasyonları yalnızca serotonin metabolizmasında bozulma nedeniyle hafif klinikle birlikte seyrederek ⁽¹¹⁾.

Tedavide BH4 takviyesi, bazı hastalarda fenilalanin kısıtlı diyet ve çoğunlukla nörotransmitter prekürsörleri ile monoamin oksidaz inhibitörleri kullanmak gerekir. Folat eksikliğinin etkilerinden korunmak için folinik asit tedavisi de başlanmalıdır ^(6,9). Özellikle tedaviye erken başlandığı durumlarda çok iyi sonuçlar elde edilebilir ⁽¹²⁾.

Fenilalanin yüksekliğinin eşlik etmediği pterin metabolizma bozuklukları

Otozomal Dominant GTPCH Eksikliği

Otozomal Dominant GTPCH Eksikliği (Segawa Hastalığı), ilk kez 1970'lerde Segawa ve ark. (13) tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın en önemli özelliği levodopa tedavisine dramatik yanıt veren ekstrapiramidal bulguların varlığıdır. Otozomal dominant GTPCH; GCH geninde tek alleldeki mutasyonlardan kaynaklanır (7).

Hastalığın başlangıcı çoğunlukla 6 yaş civarında gerçekleşir ancak erişkin dönemde bulgu veren pek çok hasta da tanımlanmıştır. Distoni başta olmak üzere nörolojik bulgularında gece-gündüz arasında değişkenlik gösteren dalgalanmalar görülebilir (14). Genellikle okul yıllarında yürüme güçlüğü şeklinde başlayıp hareket bozukluğu ile birlikte giden ilerleyici nörolojik tutulum görülür (3). Hareket bozuklukları pek çok hastada asimetriktir. Özellikle nörolojik bulgularında gece kötüleşme görülür (13). Bilişsel fonksiyonlarda gerilik beklenmez, ancak bazı olgularda sınırda mental retardasyon tanımlanmıştır (26). Çocukluk çağında başlangıç gösteren otozomal dominant GTPCH, diplejik serebral palsiyi taklit edebilir (25). Beyin görüntüleme genellikle normaldir (12).

Levodopa-karbidopa birlikte tedavisine yanıt gösteren distoni tanının konmasında yardımcı olabilir. BOS örnekleminde biyopterin, neopterin, HVA ve 5-HIAA düzeyleri düşüktür (13). Ancak bazı olgularda HVA düzeyi sınırda düşük ve 5-HIAA düzeyi normal saptanabilir (6). Eğer hasta levodopa-karbidopa tedavisi alıyor ise tedaviye BOS örneklemini alınmadan 3-7 gün önce ara verilmesi gerekmektedir (12).

Otozomal dominant GTPCH, 14q22.1-q.22.2 üzerindeki GCH1 genindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Bugüne kadar tüm mutasyonların ancak %60'ı olduğu tahmin edilen 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (8).

Tedavide 2-5 mg/kg/g levodopa içeren levodopa-karbidopa birlikteliği birçok hastada klinikte kusursuz iyileşmeyi sağlar (13). Yan etki beklenmez ancak özellikle diskineziyi önlemek için tedavinin düşük

dozlarda başlanmalıdır (12). Ender olarak bazı hastalarda tedaviye BH4 eklenmesi gerekmektedir (13).

Sepiapterin Redüktaz (SR) Eksikliği

SR, BH4 biyosentezinin son aşamasında karbonil bileşiklerinin indirgenmesini katalize eder. Kan fenilalanin düzeyi normaldir (15). Bunun nedeninin beyin dokusu dışındaki dokularda karbonil, aldoz ve dihidrofolat redüktaz gibi enzimlerin sentezin son iki basamağını katalizleyerek BH4 sentezinin devamlılığını sağlaması sonucu yalnızca beyin dokusunda BH4 eksikliğine yol açması olduğu düşünülmektedir (9).

Genellikle yaşamın ilk 10 yılı içinde motor-mental gerilik, distoni, okülogirik kriz, koreatetoz, hipotonisite, parkinsonizm bulguları, ısı değişkenliği, salya artışı, mikrosefali ve irritabilite gibi belirtilerle ortaya çıkabildiği gibi tamamen asemptomatik olgular da tanımlanmıştır. Serebral palsiyi takit edebilir. Bulguların gün içinde değişiklik göstermesi hastalığın klasik bulgularından birisidir. SR, l-dopa yanıtlı distonilerden birisi olarak bilinmektedir (16).

Kan fenilalanin düzeyleri normal olmakla birlikte, fenilalanin yükleme testinde anlamlı sonuçlar elde edilmez. SR eksikliğinin en önemli biyokimyasal belirteçlerinden olan sepiapterin ve beraberinde biyopterin BOS düzeyleri artmıştır. HVA, 5-HIAA ve dihidrobiopterin düzeyleri azalırken neopterin düzeyi normaldir. İdrar pterin düzeyleri de normal saptanır (17). SR eksikliğinin en büyük zorluğu hastalığın periferik bulgularının çok silik olmasıdır. Prolaktin yüksekliği bu noktada özellikle de şüphelenilen hastalarda tanısal süreçte yardımcı olabilir. Prolaktinomaya bağlı galaktore gelişen hastalar da tanımlanmıştır (18).

SR Eksikliği SPR genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Fenotip genotip korelasyonu gösteren mutasyonlar tanımlanmıştır (12).

Tedavide kullanılan levodopa-karbidopa, 5-hidroksitriptofan ve BH4 birlikteliği iyi sonuçlar vermektedir. Fenilalanin kısıtlı diyet SR eksikliği tanımlı hastalarda önerilmez (9).

Monoamin Yapım Bozuklukları

Tirozin Hidroksilaz (TH) Eksikliği

Tirozin hidroksilaz, tirozinin l-dopaya dönüşümünü sağlayan BH4 bağımlı bir enzimdir. Bu tepkimenin en önemli özelliği monoamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olmasıdır. TH eksikliği, tip A, ilerleyici hipokinetik rijid distoni sendromu ve tip B, neonatal-erken infantil başlangıçlı ensefalopati olmak üzere iki farklı klinik grupta sınıflandırılır ⁽¹⁶⁾.

Tanımlanmış olguların %69'u tip A fenotipindedir. İnfantil dönem ya da çocukluk çağında ortaya çıkan hipokinetik rijid sendrom ve distoni en önemli klinik bulgularıdır. Dopa yanıtı distoni, infantil parkinsonizm ya da daha yaygın olarak otozomal resesif segawa hastalığı adıyla da bilinmektedir. Olguların %31'i tip B fenotipindedir ve erken başlangıçlı kompleks ensefalopati görülür. Okülogirik kriz, tükürük salgısında artış, pitozis, tremor, distoni krizleri, otonomik bozukluk sıklıkla izlenir. Hastaların büyük bir kısmında ilerleyici olmayan öğrenme güçlükleri görülebilir. Hastaların %50'sinde hiperprolaktinemi görülür ⁽¹⁹⁾. Tip A ve tip B arasında geniş bir klinik yelpazesi olan ara formda hastalar tanımlanmıştır. Tip A, serebral palsy ve juvenil parkinsonizmi taklit edebilir. Tip B ise özellikle hipoksik iskemik ensefalopati ile karışabilir ⁽²⁰⁾.

TH eksikliği, 11p15,5 üzerindeki TH geni mutasyonları sonucu ortaya çıkar. Şu ana kadar 100 civarında mutasyon tanımlanmıştır. Tanımlanmış mutasyonların büyük bir kısmı aileye özgü mutasyonlar olmakla birlikte, nispeten sık tanımlanmış mutasyonlar da mevcuttur. Bir allelde promotör bölge mutasyonu olan hastalarda daha çok A tipi klinik görülür ⁽²¹⁾.

A tipi TH eksikliği, levodopa tedavisine iyi yanıt verir. B tipinde levodopa tedavisi düşük dozlarda başlanmalı ve doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır. Levodopa tedavisine yanıt değişkendir ve ağır distoninin tedavisinde antikolinergikler ve/veya dopamin agonistlerinin kullanılması gerekebilir ⁽³⁵⁾. Beş-on mg/kg/g levodopa her iki tipte de yarar sağlamaktadır ancak çok düşük dozlarda bile diskinezi görülen olgular literatürde bildirilmiştir ⁽²⁰⁾.

Aromatik Aminoasid Dekarboksilaz (AADC) Eksikliği:

AADC, levodopa ve 5-hidroksitriptofanın dopamin ve serotonin oluşturmak üzere dekarboksilasyonunu sağlar. Kofaktör olarak pridoksal 5'-fosfat kullanılır. Bundan sonraki basamakta noradrenerjik nöronlarda dopamin noradrenaline dönüşürken; serotonin pineal bezde melatonine dönüşür ⁽²²⁾.

Olgular genellikle erken çocukluk çağında tanımlanmakla birlikte, hastalığın belirtileri her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Hipotoni (%95), okülogirik kriz (%86), gelişme geriliği (%63), hareket bozuklukları (%50), uyku bozuklukları, otonomik bozukluk ve açlık hipoglisemisi başlıca belirtileri arasında yer almaktadır. Pitozis, hastalığa dair şüphe uyandırması gereken en önemli ipuçlarından birisidir ⁽²²⁾. Literatürde yayınlanmış hastaların büyük bir kısmının öncesinde myastenia gravis ve diğer nöromusküler hastalıklar açısından araştırılmış olduğu görülmektedir. Bulbar işlev bozukluğunun göstergesi olan beslenme güçlükleri ve ayrıca kronik ishal de sık görülür ⁽²³⁾. Daha çok myastenia benzeri emareler ile başvuran hafif klinikte olgular da tanımlanmıştır, ancak tedavi edilmeyen olgularda bu hafif kliniğin erişkin dönemde distoni-parkinsonizme dönüştüğü düşünülmektedir ⁽²⁴⁾.

Beyin görüntüleme genellikle normaldir, ancak beyin atrofisi, beyaz madde değişiklikleri ve korpus kallozum incilmesi gibi özgül olmayan bulgular saptanabilir. Elektroensefalografide keskin yavaş dalga diken aktivitesi görülebilir ⁽²³⁾.

AADC eksikliğinde BOS HVA, 5-HIAA ve MHPG düzeyleri düşük, 5-hidroksitriptofan, levodopa ve 3-OMD düzeyleri ise yüksektir. İdrarda katekolamin metabolit atılımı (vanillaktik asit, 3-OMD) artmıştır ⁽²³⁾. Plazma AADC düzeyi genellikle ölçülemeyecek derecede düşük değerlerle normalin %8'i arasında değişir ⁽²⁴⁾.

AADC eksikliği, 7p12.3-p12.1 üzerindeki DDC geninde oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Kesin bir fenotip-genotip ilişkisi tanımlanmamıştır ancak IVS6+4A⇒T mutasyonu Çin toplumunda

daha sık görülmektedir. DDC geni üzerindeki mutasyonlar AADC proteininin ve işlevinin yetersiz olması sonucu hem serotoninin hem de katekolamin eksikliği belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (23).

Tedavi genellikle pridoksin veya pridoksal 5'-fosfat, folinik asid, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ve dopamin agonistlerinin kullanımını gerektirir (25). Ancak olguların ancak %20'sinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmektedir (23).

Pridoksin 5'-Fosfat Oksidaz (PNPO) Eksikliği

PNPO, pridoksal 5'-fosfat oluşumunu sağlayan enzimdir. PNPO eksikliği, pridoksal 5'-fosfatın yeterli düzeyde yapılamaması ve geri dönüşüm çemberinin kırılmasına neden olur. Pridoksal 5'-fosfata bağımlı olması nedeniyle AADC işlevinin bozulması ve sonuç olarak dopamin ve serotoninin yapım kusuru ile sonuçlanır (26).

Klinikte çoklu antiepileptiklere dirençli genellikle intrauterin dönemde başlayan epileptik ensefalopati tablosu görülür. Erken doğum sıklığıdır. Elektroensefalografide burst supresyon paterni görülür. BOS pridoksal 5'-fosfat düzeyleri oldukça düşüktür; glisin, taurin, histidin ve treonin düzeyleri yükselmiş olabilir. BOS nörotransmitter düzeyleri AADC eksikliği ile benzerdir. Bu durumda AADC eksikliğinin dışlanabilmesi için plazma AADC aktivitesinin ölçülmesi gerekmektedir (27).

PNPO eksikliği 17q21.32 üzerindeki PNPO genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (28).

PNPO eksikliği şüphesi olan hastalarda pridoksal 5'-fosfat tedavisinin 30 mg/kg/g 3-4 dozda başlanması; genetik tanı doğrulanırsa ömür boyu 30-50 mg/kg/g 4-6 dozda kullanılması gerekmektedir. Pridoksal 5'-fosfat tedavisinin tekrarlayan apnelere yol açabilmesi nedeniyle solunum desteğinin yapılabileceği merkezlerde başlanması önerilir (29).

Pituiter Homeobox 3 mutasyonu:

Yakın zamanda tirozin hidroksilaz proteininin transkripsiyonunda görevli bir transkripsiyon faktörü

olan pituiter homeobox 3 proteinini kodlayan PITX3 genindeki mutasyonların yeni bir nörotransmitter defektine yol açtığı saptandı (30). Öğrenme güçlüğü, hiperaktivite, davranışsal sorunlar ve uyku bozukluğu olan 17 yaşında bir erkek hastada 10q24.32 üzerinde ve PITX3 genini içeren bir delesyon saptandı. BOS HVA, 5-HIAA ve biyopterin düzeyleri çok düşük; l-dopa ise hiç saptanamaz. Levodopa tedavisi ile davranış bozukluğu, dikkat eksikliği ve uyku bozukluğunda klinik düzelme ile sonuçlanmıştır (31).

Dopamin Yıkım Bozuklukları

Monoamin Oksidaz Delesyon Sendromu

MAO A ve MAO B dopamininden HVA, serotonininden ise 5-HIAA oluşturmak üzere amin grubunun ayrılmasını sağlar. MAO A ve MAO B genleri Xp11.23 üzerinde tam zıt taraflardadır ve %70 oranında benzer dizilime sahiptirler (30). MAO B eksikliğinin hiç belirtisi olmayabilir ancak MAO A eksikliğinde genellikle sınırda zeka geriliği ve dürtü kontrol bozuklukları görülür. Hem MAO A hem MAO B eksikliği olan hastalarda zeka geriliği, hipotonisite, stereotipi ve kendine zarar verme eğilimine sahiptir (30). BOS serotonin düzeyleri oldukça yüksek iken, 5-HIAA ve dopamin ilişkili metabolitler ise çok düşük saptanır (31).

Xp11.23 üzerinde MAO A, MAO B ve komşu NBD genini içeren büyük delesyonlar sonucu Norrie Hastalığı ortaya çıkar. Retinal displazi ve görme kaybı belli başlı bulguları arasındadır (32).

MAO A ve/veya MAO B eksikliği olan hastalar kardiyovasküler olaylara eğilimlidir. Peynir ve kakao çekirdeklerinde bol miktarda bulunan tiramin ve feniletilaminin yüksek miktarda alınması, bu maddelerin semptomimetik etkileri nedeniyle hipertansiyon, beyin kanaması, aritmiler ve kalp yetmezliğine neden olabilir (33).

Dopamin Beta-Hidroksilaz Eksikliği

Dopamininden noradrenalin sentezini DBH enzimi sağlar. DBH eksikliği, DBH genindeki homozigot

veya bileşik heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve otonomik işlevleri etkiler. Hastalık çocukluk çağında pitozis, hipotansiyon ve çabuk yorulma yakınmaları ile belirti verir. Erken erişkinlik döneminde derin ortostatik hipotansiyon, azalmış egzersiz tahammülü, pitozis, senkop benzeri bulgular görülür ⁽³⁴⁾.

Noradrenalin ve adrenalin plazmada ölçülemeyecek kadar düşük, dopamin ise normalin 5-10 katı kadar yüksektir. Anemi ve hipomagnezemi laboratuvar bulguları arasında dikkat çeken özelliklerinden birisidir ⁽³⁵⁾.

DBH eksikliği, AADC ile noradrenaline dönüşen droksidopa tedavisine iyi yanıt vermektedir ⁽³⁴⁾.

Dopamin ve Serotonin Taşınım Bozuklukları

Beyin Dopamin-Serotonin Taşınım Bozukluğu

Beyin dopamin-serotonin taşınım hastalığı, VMAT2 proteini kodlayan SLC18A2 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan bir taşınım bozukluğudur. VMAT2; dopamin ve serotoninin sinaptik veziküllere yüklenerek hücre zarına ulaştırılması ve daha sonra salınmasından sorumludur. Gelişme geriliği, hipotonisite, okülogirik krizler en önemli klinik özellikleridir. Psikiyatrik bozukluklar ve vücut ısı değişkenliği, terleme, uyku bozukluğu gibi otonomik değişiklikler, parkinson bulguları görülebilir ⁽³⁶⁾.

BOS analizi tamamen normal olabilir. İdrar HVA ve 5HIAA düzeyi yüksek, adrenalin ve dopamin düzeyleri ise düşüktür ⁽³⁶⁾.

Levodopa tedavisinin distoniyi kötüleştirmediği nedeniyle pramipeksol kullanımı önerilmektedir ⁽³⁷⁾.

Dopamin Taşıyıcı Eksikliği Sendromu

Dopamin taşıyıcı eksikliği (DTDS), ilk bulunan monoamin taşınım bozukluğudur. Otozomal resesif kalıtılmaktadır. Dopamin taşıyıcısını kodlayan SLC6A3 genindeki mutasyonlar sonucu sinaptik alanda geri alımı engellenir ve sinaptik yarıklarda dopamin birikir ⁽³⁸⁾.

Erken infantil dönemde beslenme güçlüğü, irrita-

bilite, hipotonisite, ilerleyici hiperkinetik hareket bozukluğu ve anormal göz hareketleri en sık görülen klinik özellikleridir. Çocukluk çağında bradikinezi, hipomimi ve istirahat tremoru görülür ⁽³⁸⁾. Sonuç olarak, DTDS, diskinetik serebral palsi tanısı ile karışabilir. MR bulguları özgül değildir, ancak bir hastada özel tekniklerle çekilen foton emisyon bilgisayarlı tomografide bazal çekirdeklerde dopamin taşıyıcı aktivitesinin kaybolduğu gösterilmiştir ⁽³⁹⁾.

Fenotip-genotip ilişkisi ayrıntılı olarak gösterilemeye de geç başlangıçlı klinikte dopamin taşıyıcı aktivitesinin erken başlangıçlı kliniğe göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ⁽⁴⁰⁾. Dikkat eksikliği hiperaktivite ile birlikte erken başlangıçlı parkinson bulguları hastalığın yeni bulunan klinik özellikleridir ⁽⁴¹⁾.

BOS HVA düzeyi yüksek ancak 5-HIAA düzeyi normaldir. Sonuç olarak, BOS HVA: 5-HIAA > oranı hastalığın özgül biyokimyasal belirteci olarak görülür ^(38,41).

SONUÇ

Nörotransmitter metabolizma bozuklukları son dönemde giderek genişleyen bir hastalık grubudur. Bu hastalıkların bazıları tedaviye çok iyi yanıt vermeye birlikte tanısız süreçleri oldukça zorludur. Yakın gelecekte tanı yöntemlerinin özgülleşmesi ve kolaylaşması olası olduğu takdirde zannedildiği kadar ender olmadıkları görülebilecek ve çok daha fazla sayıda hasta yarar sağlayabilecektir. Doğumsal metabolik hastalıkların doğasındaki titiz çalışma prensipleri (iyi anamnez, iyi fizik muayene, iyi kavrama yeteneği) nörotransmitter metabolizma bozukluklarının tanısında biyokimyasal yöntemler kadar önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pearl PL, Capp PK, Novotny EJ, Gibson KM. Inherited disorders of neurotransmitters in children and adults. *Clin Biochem* 2005;38:1051-58. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.09.012>
2. Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The pediatric neurotransmitter disorders. *J Child Neurol* 2007;22:606-616. <https://doi.org/10.1177/0883073807302619>

3. Herlenius E, Lagercrantz H. Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Hum Dev* 2001;65:21-37. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(01\)00189-X](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00189-X)
4. Marin-Valencia I, Serrano M et al. Biochemical diagnosis of dopaminergic disturbances in paediatric patients: analysis of cerebrospinal fluid homovanillic acid and other biogenic amines. *Clin Biochem* 2008;41:1306-15. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.08.077>
5. Kaufman S, Holtzman NA, Milstien S, Butler LJ, Krumholz A. Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteridine reductase. *N Engl J Med* 1975;293(16):785-790. <https://doi.org/10.1056/NEJM197510162931601>
6. Opladen T, Hoffman G, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *JIMD* 2012;35(6):963-73. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9506-x>
7. Horvath GA, Stockler-Ipsiroglu SG, Salvarinova-Zivkovic R et al. Autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia: evidence of a phenotypic continuum between dominant and recessive forms. *Mol Genet Metab* 2008;94:127-31. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.01.003>
8. Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat* 2006;27:870-7. <https://doi.org/10.1002/humu.20366>
9. Longo N. Disorders of bipterin metabolism. *JIMD* 2009;32:333-342.
10. Woody RC, Brewster MA, Glasier C. Progressive intracranial calcification in dihydropteridine reductase deficiency prior to folinic acid therapy. *Neurology* 1989;39(5):673-675. <https://doi.org/10.1212/WNL.39.5.673>
11. Blau N, Heizmann CW, Sperl W, et al. Atypical (mild) forms of dihydropteridine reductase deficiency: neurochemical evaluation and mutation detection. *Pediatr Res* 1992;32:726-30. <https://doi.org/10.1203/00006450-199212000-00021>
12. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales SJR, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *The Lancet Neurology* 2011;10(8):721-733. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70141-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70141-7)
13. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003;54(Suppl 6):S32-45. <https://doi.org/10.1002/ana.10630>
14. Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 2011;33:195-201. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.10.015>
15. Bonafe L, Thony B, Penzien JM et al. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 2001;69(2):269-277. <https://doi.org/10.1086/321970>
16. Marecos C, Ng J, Kurian MA. What is new for monoamine neurotransmitter disorders? *J Inherit Metab Dis* 2014;37(4):619-26. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9697-4>
17. Zorzi G, Redweik U, Trippe H, Penzien JM, Thony B, Blau N. Detection of sepiapterin in CSF of patients with sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2002;75(2):174-177. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3273>
18. Neville BG, Parascandolo R, Farrugia R, Felice A. Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 2005;128:2291-2296. <https://doi.org/10.1093/brain/awh603>
19. Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, de Rijk-van An del JF, Aeby A. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 2010;133:1810-1822. <https://doi.org/10.1093/brain/awq087>
20. Pons R, Syrengelas D, Youroukos S et al. Levodopa-induced dyskinesias in tyrosine hydroxylase deficiency. *Mov Disord* 2013;28(8):1058-63. <https://doi.org/10.1002/mds.25382>
21. Grattan-Smith PJ, Wevers RA et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: Clinical manifestations of catecholamine insufficiency in infancy. *Mov Disord* 2002;17:354-59. <https://doi.org/10.1002/mds.10095>
22. Spitz MA, Nguyen MA, Roche S et al. Chronic Diarrhea in L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Prominent Clinical Finding Among a Series of Ten French Patients. *JIMD Rep* 2016; Epub ahead of print https://doi.org/10.1007/8904_2016_550
23. Brun L, Ngu LH, Keng WT et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75:64-71. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e620ae>
24. Leuzzi V, Mastrangelo M, Polizzi A et al. Report of two never treated adult sisters with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a portrait of the natural history of the disease or an expanding phenotype? *JIMD Rep* 2015;15:39-45.
25. Allen GF, Land JM, Heales SJ. A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009;97(1):6-14. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.01.010>
26. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 2010;133:2148-59. <https://doi.org/10.1093/brain/awq143>
27. Guerin A, Aziz AS, Mutch C et al. Pyridox(am)ine-5-phosphate oxidase deficiency treatable cause of neonatal epileptic encephalopathy with burst suppression. *Case Report and Review of the Literature* 2015;30(9):1218-25.
28. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain* 2014;137(Pt 5):1350-60. <https://doi.org/10.1093/brain/awu051>
29. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency : clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 2011;104(1-2):48-60. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.05.014>
30. Lenders JW, Eisenhofer G, Abeling NG et al. Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes. *J Clin Invest* 1996;97(4):1010-9.
31. O'Leary RE, Shih JC, Hyland K, Kramer N, Asher YJ, Graham JM Jr. De novo microdeletion of Xp11.3 exclusively encompassing the monoamine oxidase A and B genes in a male infant with episodic hypotonia: a genomics approach to personalized medicine. *Eur J Med Genet* 2012;55(5):349-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.01.007>
32. Liu HY, Huang J, Wang RL et al. A novel missense mutation of NDP in a Chinese family with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *J Chin Med Assoc* 2016;79(11):633-638. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.08.002>

33. Gillman. P. K. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:66-74. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820469ea>
34. Robertson D, Garland EM. Dopamine betahydroxylase deficiency. *Gene Reviews* 2013.
35. Timmers HJ, Deinum J, Wevers RA, Lenders JW. Congenital dopamine-beta-hydroxylase deficiency in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1018:520-3. <https://doi.org/10.1196/annals.1296.064>
36. Rilstone JJ, Alkhater RA, Minassian BA. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment. *N Engl J Med* 2013;368(6):543-50.
37. Ng J, Heales SJ, Kurian MA. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. *Paediatr Drugs* 2014;16(4):275-91. <https://doi.org/10.1007/s40272-014-0079-z>
38. Kurian MA, Zhen J, Cheng SY et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest* 2009;119(6):1595-603.
39. Kurian MA, Li Y, Zhen J et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: an observational cohort and experimental study. *Lancet Neurol* 2011;10(1):54-62. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70269-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70269-6)
40. Ng J, Zhen J, Meyer E et al. Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood. *Brain* 2014;137:1107-19. <https://doi.org/10.1093/brain/awu022>
41. Hansen FH, Skjørringe T, Yasmeen S et al. Missense dopamine transporter mutations associate with adult parkinsonism and ADHD. *J Clin Invest* 2014;124(7):3107-20. <https://doi.org/10.1172/JCI73778>