

Hipotonik Bir İnfantta Ölümcül Seyreden Homozigot c.1015T>G Mutasyonuna Bağlı Metilentetrahidrofolat Reduktaz Eksikliği

A Hypotonic Infant with Fatal Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency Due to Homozygote c.1015T>G Mutation

M. Nilüfer Yalındağ Öztürk¹, Yasemin Dilek Soysal², Nezir Hekim³, Dilşat Türkdöğen⁴

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Yaşam Bilimleri ve Teknoloji Merkezi (INOVITA), Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) eksikliği, MTHFR geninde mutasyonlara bağlı gelişen, ender görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümünü katalizleyen bu enzimin eksikliğinde hiperhomosisteinemi, homosistinüri ve hipometyoninemi görülür. Klinik olarak asemptomatik olabilmekle beraber, ciddi nörogelişimsel gerilik ve epileptik ensefalopati tablosuyla ölümcül seyredebilmektedir.

Bulgular: Hastamız hipotoni, mikrosefali, infantil spazmlar ve solunum yetmezliği tanılarıyla çocuk yoğun bakım ünitemize sevk edilen 2 aylık bir kız bebektir. Anne ve baba arasında akraba evliliği bulunmaktaydı. Biyokimyasal incelemelerde düşük vitamin B12 seviyesi: 152.6 pg/ml (197-866 pg/ml), alt sınıra yakın folik asit seviyesi: 4.62 ng/ml (3.1-17.5 ng/ml), artmış homosistin seviyesi: 9.85 nmol/ml (0-1 nmol/ml) ve çok düşük metyonin seviyesi: 7.32 nmol/ml (19-51 nmol/ml) tespit edildi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemelerinde bilateral frontal loblar, her iki kapsula interna arka bacağı, pons ve nukleus dentatusta demiyelinizasyon izlendi. Bu bulgular eşliğinde MTHFR eksikliğinden şüphelenen hastaya folinik asit, vitamin B12, metyonin ve betain tedavisi başlandı. Hastanın periferik kanından elde edilen DNA analizi sonucu MTHFR geninde homozigot c.1015T>G mutasyonu saptandı. Anne ve babanın asemptomatik heterozigot taşıyıcı oldukları gösterildi. Ancak tedaviye rağmen hastanın prognozu ölümcül seyretti.

Sonuç: MTHFR eksikliğinde erken tedavi ile daha iyi prognoz elde edildiği bilindiğinden; benzer olgularda çocuk hekimleri bu enzim eksikliğini göz önünde bulundurmalıdır. Taşıyıcı olan ebeveynlere de diğer gebelikler için prenatal tanı önerilmelidir (CAYD 2014; 1(1):43-48).

Anahtar Kelimeler: Metilentetrahidrofolat reduktaz eksikliği, hipotoni, demiyelinizasyon, betain.

SUMMARY

Introduction: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency is a rare autosomal recessive disorder, caused by mutated alleles of the MTHFR gene. Since this enzyme catalyzes the conversion of 5, 10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate, its deficiency results in hyperhomocysteinemia, homocystinuria and hypomethionemia. The clinical manifestations vary from asymptomatic to fatal disease with severe neurodevelopmental delay and epileptic encephalopathy.

Results: Our patient was a two-month old female born to consanguineous parents presenting with infantile spasms, hypotonia and microcephalus. She was transferred to our pediatric intensive care unit for respiratory failure. The biochemical work-up revealed low vitamin B12 level: 152.6 pg/ml (197-866 pg/ml), close to lower limit of folate: 4.62 ng/ml (3.1-17.5 ng/ml), increased homocysteine level: 9.85 nmol/ml (0-1 nmol/ml), and very low methionine level: 7.32 nmol/ml (19-51 nmol/ml). Magnetic resonance imaging of the brain showed white matter changes of the frontal lobes, posterior legs of capsula interna, pons and nucleus dentatus consistent with demyelination. MTHFR deficiency was suspected, and treatment with folinic acid, vitamin B12, methionine and betaine was initiated. The peripheral blood DNA analysis of the patient demonstrated a homozygous mutation of c.1015T >G in MTHFR gene. Both parents were confirmed to be asymptomatic heterozygote carriers. Despite treatment, the prognosis was fatal.

Conclusions: As related reports suggest better prognosis with early treatment, pediatricians need to consider MTHFR deficiency in similar cases. Prenatal diagnosis is available and should be encouraged for the future pregnancies (CAYD 2014; 1(1):43-48).

Keywords: Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, hypotonia, demyelination, betaine

GİRİŞ

Metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) eksikliği; MTHFR geninde mutasyonlara bağlı gelişen, ender görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu enzim 5,10-metilentetrahidrofolatı 5-metiltetrahidrofolata dönüştürerek, homosisteinden metyonin yapımı için gerekli olan metil grubunu sağlamış olur. Eksikliğinde hiperhomosisteinemi, homosistinüri ve hipometyoninemi görülür. Klinik olarak asemptomatik olabilmekle beraber, ciddi nörogelişimsel gerilik ve epileptik ensefalopati tablosuyla ölümcül seyredebilmektedir (1). Bu yazıda tedavi başlanmasına rağmen ölümcül seyreden ağır bir olgu ile ilgili deneyimlerin paylaşılması hedeflenmiştir.

Olgu Bildirimi:

29 yaşında, gebeliğinde sorunu olmayan annenin ilk çocuğu olarak term, normal spontan vajinal yolla, 3700 gr doğan kız bebek 45 günlükken hastaneye yeni başlayan iç çekme ve hıçkırık tarzında konvulziyon yakınmaları ile başvurdu. Yatışının onuncu gününde infantil spazmlar, apne ve solunum sıkıntısı nedeniyle entübe edilerek Çocuk Yoğun Bakım Ünitemize transfer edildi. Hastanın anne ve babası arasında akraba evliliği mevcuttu. Fizik muayenede ileri derecede hipotonisite ve mikrosefali (Baş çevresi: 34 cm, <3. Persantil) gözlemlendi. Sistemik muayenesinde ek patolojiye rastlanmadı.

Tam kan sayımı, C reaktif protein, sedimentasyon, kan elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, kreatin kinaz, laktat ve amonyak düzeyleri normal sınırlarda saptandı. İntrauterin enfeksiyon açısından bakılan tüm serolojileri negatif bulundu.

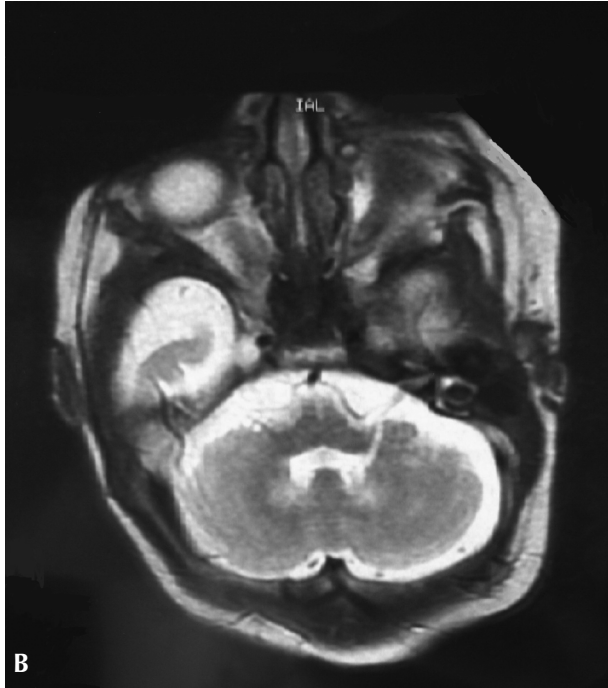
Bilgisayarlı beyin tomografisinde ventriküler sistem, subaraknoid mesafe ve silvian fissürde be-

lirginleşme, frontal loblarda beyaz cevherin hipodens görünüm izlendi. Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral frontal loblar, her iki kapsula interna arka bacağı, pons ve nucleus dentatusta demiyelinizasyon mevcuttu. Beyin beyaz cevher myelinizasyonunun intrauterin 35. gebelik haftası ile uyumlu olduğu, hemisferik kortikal sulkuslar ve subaraknoid mesafenin atrofiye sekonder genişlemiş görüldüğü ve bu bulguların öncelikle metabolik beyaz cevher hastalığını düşündürdüğü rapor edildi.

Hastanın elektroensefalogram (EEG) tetkikinde şüpheli bifrontal minimal nöronal hipereksitabilite varlığı tespit edildi. Periferik sinirler ve kas tutulumu açısından elektronöromiyografi (EMG) yapıldı, normal sonuçlandı. Göz dibi incelemesi normaldi. Ekokardiyografide kapanmak üzere olan çok küçük perimembranöz ventriküler septal defekt görüldü. Abdominal ultrasonografide patoloji saptanmadı.

Hastada düşük vitamin B12 seviyesi: 152.6 pg/ml (197-866 pg/ml) ve alt sınıra yakın folik asit seviyesi: 4.62 ng/ml (3.1-17.5 ng/ml) tespit edildi. Annenin vitamin B12 seviyesi: 270 pg/ml, folik asit seviyesi: 8 ng/ml olarak normal sınırlardaydı. Hastaya folinik asit ve vitamin B12 replasmanı başlandı. Folik asit siklusuna ait metabolik bir hastalık düşünülen hastanın tandem kütle spektrometrik incelemesinde metyonin düzeyi düşük bulundu. Kan kantitatif aminoasit analizinde artmış homosistein seviyesi: 9.85 nmol/ml (0-1 nmol/ml) ve çok düşük metyonin seviyesi: 7.32 nmol/ml (19-51 nmol/ml) tespit edildi. İdrarda organik asit değerlendirmesi normaldi. Bu sonuçlar eşliğinde, MTHFR eksikliği ön tanısıyla metyonin 100 mg/kg/gün, betain 100 mg/kg/gün olarak başlandı.

Takip eden haftalarda hipoventilasyon nedeniyle ekstubasyonu tolere edemediği için, 3 aylıkken trakeostomize edildi ve ardından beslenmenin sağ-



Şekil 1. Hastanın 50 günlükken kaydedilen beyin manyetik rezonans görüntülemeleri. Aksiyal T 2 ağırlıklı kesitlerde **1A)** Ponsta demiyelinizasyona sekonder gelişmiş olabilecek hiperintensite **1B)** Nukleus dentatusların miyelinizasyonu tamamlanmamış. **1C)** Beyin beyaz cevher miyelinizasyonu tamamlanmamış, miyelinizasyon intrauterin 35. hafta ile uyumlu ve hastanın yaşına göre belirgin derecede geri görünümde izlenmekte. Hemisferik kortikal sulkuslar geniş ve derin ve subaraknoid mesafe belirgin görünümde (atrofi ile uyumlu).

belirgin bir nörolojik iyileşme gözlenmedi. Hasta 18 aylıkken geçirdiği pnömoni ve sepsis nedeniyle yeniden yoğun bakım ünitesine yatırıldı, ancak tedavilere rağmen kaybedildi.

TARTIŞMA

İlk olarak 1972 yılında Mudd ve ark.(2) tarafından nöropsikiyatrik yakınmaları olan 15 yaşındaki bir kız hastada homosistinüri, metilentetrahidrofolat reduktaz eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Daha sonra Wada ve ark. (3) süt çocukluğu döneminde ciddi epilepsilerle seyreden MTHFR eksikliğini tanımlamışlardır. Klinik prezentasyonu enzim aktivitesine bağlı olarak asemptomatikten ciddi nörogelişimsel gerilik ve epileptik ensefalopatiye kadar değişken olabilmektedir. İnfantil dönemde başlayan ağır vakalarda hipotoni, beslenme güçlüğü, tekrarlayan apneler, infantil spazmlar, myoklonik, jenerallize tonik ve tonik klonik epilepsiler, mikrosefali ve gelişme geriliği görülür. Daha geç yaşlarda gelişme

lanması amacıyla gastrostomi açıldı. Hastaya başlanılan metyionin ve betain tedavisi sonrası nörolojik olarak etrafa ilgide artış gibi bazı olumlu değişimler izlenmiş olmakla beraber, araya giren ani desatürasyon ve ardından gelişen kardiyopulmoner arrest sonrasında nörolojik durumu daha kötüleşti. Hasta 4 ay süren çocuk yoğun bakım yatışının ardından ev tipi mekanik ventilatör desteği ve metyionin 100 mg/kg/gün, betain 100 mg/kg/gün, karnitin 50 mg/kg/gün, folinik asit, demir ve vitamin B12 replasmanları ile taburcu edildi. Hastanın takiplerinde

geriliği, ataksi, yürüme güçlüğü, konuşma bozukluğu, epilepsiler, spastik parezi, trombotik olaylar, psikiyatrik sorunlar ve periferik nöropati gibi çeşitli klinik seyirler görülmektedir (4,5).

Metilentetrahidrofolat reduktaz eksikliği otozomal resesif geçişli bir metabolizma hastalığıdır. Bu enzimi kodlayan gen 1p36.3 kromozomunda yer alır. Şimdiye kadar 61 patojenik mutasyon tanımlanmıştır (6). Bu mutasyonların pek çoğu missense ya da nonsense mutasyonlardır (6, 7, 8). Hastamızda klinik, biyokimyasal ve MRI verileri neticesinde MTHFR eksikliğinden şüphe edilerek periferik kan DNA analizi Hollanda'dan VU Üniversitesi Medikal Merkezi Metabolizma Laboratuvarı'nda çalıştırılmıştır. Daha önce rapor edilmiş bir missense mutasyon olan c.1015T>G (p.trp339Gly) mutasyonu hastamızda homozigot olarak saptanmıştır (9, 10). Tanıyı doğrulamak adına anne ve babanın c.1015T>G için heterozigot taşıyıcı oldukları gösterilmiştir. Missense mutasyonlarda hücrelerde bozulmuş enzim aktivitesi gözlenir, ancak bunun fenotipik yansıması hücrelerdeki rezidüel enzim aktivitesine bağlıdır. Hastamızın hücrelerinde rezidüel enzim aktivitesine rastlanılmamıştır; bu durum da klinik olarak vakanın ciddi seyretmesini açıklamaktadır.

MTHFR eksikliğinin tedavisinde bir metil verici olan betainin oldukça önemli yeri vardır (8, 11, 12). Betain tedavisinin plazma homosistein seviyelerini azalttığı, metyonin ve beyin gelişimi için gerekli olan pek çok transmetilasyon reaksiyonlarında metil verici olarak rol alan S-adenozil-metyoninin seviyelerini arttırdığı, bununla birlikte beyin metyonin alımında artış sağladığı bildirilmiştir (13). Doğum sonrası erken dönem ve yüksek doz betain tedavisi ile normal beyin büyümesinin ve nörolojik gelişiminin sağlandığı ortaya koyulmuştur (3, 12, 13, 14).

Erken tanı ve tedavi ile tamamen normal nörolojik gelişimin elde edilmesi yenidoğan taramalarına bu hastalığın dahil edilmesini gündeme getirmiştir. Ancak henüz ideal bir yöntem kabul görmüş değildir. 2010 yılında Tortorelli ve ark.(15) yaptığı retrospektif çalışmada yenidoğan tarama testi olarak toplanan kurumuş kan örneğinde ilk basamakta metyonin seviyesine ve metyonin/fenilalanin oranına bakılmasını, sınır değerinin altında olanlara da sıvı kromatografi tandem kütle spektrometrisi yöntemiyle total homosistein seviyesine bakılmasını önermektedirler. Bu iki basamaklı tarama yöntemi, MTHFR enzim eksikliğinin de içine bulunduğu remetilasyon bozukluklarının taranmasında duyarlılık ve özgüllük açısından yeterli olduğu iddia edilmiştir. Diğer bir yöntem olarak DNA analizi yapılması önerilmiş (13), ancak toplum geneline uygula-

mada pahalı ve zorlukları olan bir yöntem olduğu düşünülmüştür.

Prenatal tanısı birinci trimesterde koryon villus biyopsisi, ikinci trimesterde amniyosit hücre kültürü yöntemleri (16) ile mümkün olan bu hastalık için aile detaylı bilgilendirildi. Ailenin bir sonraki gebeliği de MTHFR geninde c.1015T>G mutasyonunu homozigot taşıyan fetus ile sonuçlandı ve istekleri üzerine gebelik sonlandırıldı.

Sonuç olarak, MTHFR eksikliğinde erken tedavi ile daha iyi prognoz elde edildiği bilindiğinden; benzer olgularda çocuk hekimleri bu enzim eksikliğini göz önünde bulundurmalıdır. Taşıyıcı olan ebeveynlere de diğer gebelikler için prenatal tanı önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rosenblatt DS, Fenton WA. Inherited disorders of folate and cobalamin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2001;3897-933.
2. Mudd SH, Uhlenhuth BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. Biochem Biophys Res Commun 1972;46:905-12.
3. Wada Y, Narisawa K, Arakawa T. Infantile type of homocystinuria with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Monogr Hum Genet 1978;9:140-6.
4. Prasad AN, Rupar CA, Prasad C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency and infantile epilepsy. Brain Dev 2011;33:758-69.
5. Özer I, Özçetin M, Karaer H, Kurt SG, Şahin Ş. Retrospective Approach to Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutations in Children. Pediatr Neurol 2011;45:34-8.
6. Stenson PD, Ball EV, Howells K, Phillips AD, Mort M, Cooper DN. The human gene mutation database: providing a comprehensive central mutation database for molecular diagnostics and personalized genomics. Hum Genomics 2009;4:69-72.
7. Urreiziti R, Moya-García AA, Pino-Ángeles A, Cozar M, Langkilde A, Fanhoe U, Esteves C, Arribas J, Vilaseca MA, Pérez-Dueñas B, Pineda M, González V, Artuch R, Baldellou A, Vilarinho L, Fowler B, Ribes A, Sánchez-Jiménez F, Grinberg D, Balcells S. Molecular characterization of five patients with homocystinuria due to severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Clin Genet 2010;78:441-8.
8. Forges T, Chery C, Audonnet S, Feillet F, Gueant JL. Life-threatening methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency with extremely early onset: characterization of two novel mutations in compound hete-

- rozygous patients. *Mol Genet* of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur J Hum Genet* 1998;6:257–65.
9. S. Sibani, D. Leclerc, I.S. Weisberg, E. O'Ferrall, D. Watkins, C. Artigas, D.S. Rosenblatt, R. Rozen. Characterization of mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency reveals an FAD-responsive mutation. *Hum. Mutat* 2003;21:509–20.
 10. Ucar SK, Koroğlu ÖA, Berk Ö, Yalaz M, Kültürsay N, Blom HJ, Coker M. Titration of betaine therapy in an infant with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 2010;169:241–3.
 11. Al Tawari AA, Ramadan DG, Neubauer D, Heberle LC, Al Awadi F. An early onset form of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a report of a family from Kuwait. *Brain Dev* 2002;24:304–9.
 12. Strauss KA, Morton DH, Puffenberger EG, Hendrickson C, Robinson DL, Wagner C, Stabler SP, Allen RH, Chwatko G, Jakubowski H, Niculescu MD, Mudd H. Prevention of brain disease from severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007;91:165-75.
 13. Al-Essa MA, Al Amir A, Rashed M, Al Jishi E, Abutaleb A, Mobaireek K, Shin YS, Ozand PT. Clinical, fluorine-18 labeled 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography of the brain, MR spectroscopy, and therapeutic attempts in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Brain Dev* 1999;21:345-9.
 14. Tortorelli S, Turgeon CT, Lim JS, Baumgart S, Salvatore D, Abdenur J, Bernstein JA, Lorey F, Lichter-Konecki U, Oglesbee D, Raymond K, Matern D, Schimmenti L, Rinaldo P, Gavrilov DK. Two-tier approach to the newborn screening of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and other remethylation disorders with tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2010;157:271-5.
 15. Wendel U, Claussen U, Diekman E. Prenatal diagnosis for methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Pediatr* 1983;102:938-40.

