

TANIYI SİZ KOYUN

Zorlayıcı Metabolik Hastalıkların Çözümlemesi

Dr. Yılmaz Akbaş

Adana Şehir Hastanesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

OLGU SUNUMU

15 Aylık Kız Hasta

Hasta Bilgileri

Yaş / Cinsiyet

15 aylık, Kız

Ana Şikayet

Gelişme geriliği

Hastalık Hikayesi

Baş tutma ve oturma gecikmesi mevcut. Serbest bırakıldığında düz yürümek yerine sağa/sola birkaç ataksik adım atıp düşüyor. Konuşma henüz başlamış.

Nöromotor Gelişim Takvimi

Baş Tutma

Beklenen: 4 ay

6 ay

Destekli Oturma

Beklenen: 6 ay

10 ay

Emekleme

Beklenen: 8 ay

11 ay

Konuşma

Beklenen: 12 ay

YOK

Yürüme

Beklenen: 12 ay

15 ay – ATAKSİK

ÖZGEÇMİŞ

Prenatal / Natal / Postnatal Dönem

Prenatal

- Takipli gebelik
- Özellik yok

Natal

- 37hf 5g, 2700 gr.
- C/S ile doğmuş (mükerrer)
- DDA (+) | Morarma (–)

Postnatal

- Sarılık nedeniyle 8. günde yatış
- 4 gün fototerapi

SOYGEÇMİŞ

Aile Yapısı ve Genetik Risk

Aile Yapısı

Anne 26 y Sağ-Sağlıklı (SS)

Baba 33 y Sağ-Sağlıklı (SS)

1. Çocuk (Erkek) 7 y Sağ-Sağlıklı

2. Çocuk (Kız) 6 y Sağ-Sağlıklı

Hastamız (Kız) 15 ay OLGU

AKRABALIK

Anne ve baba teyze çocuklarıdır.

Aile Öyküsü

Hala: 4 yaşında yürüme gecikmesi

Dayı: Gelişimsel Kalça Çıkığı (DKÇ)

FİZİK MUAYENE

15. Ay — Nörolojik ve Sistemik Değerlendirme

Genel Bakı & Vital

- GD: İyi, Bilinç açık
- BÇ: 46 cm (25-50 p)
- Vücut Ağırlığı: 10 kg (25-50 p)
- Boy: 75 cm (10-25 p)
- Işık refleksi: +/-
- Kranial sinir: Doğal
- Cilt: Doğal

Nörolojik Muayene

- Desteksiz oturuyor
- **Yürürken ATAKSİK → birkaç adım atıp düşüyor**
- DTR: 2+ (Normal)
- Kas gücü: Normal
- Tonus: Normal

Sistemik & Gelişim

- EKO: Normal
- Organomegali: YOK
- Diğer sistemler: Olağan
- **İnce motor: ANORMAL**
- **Kaba motor: ANORMAL**
- **Konuşma: ANORMAL**
- **Sosyal: ANORMAL**

Ön Tanılarınız?

- 1 Ataksik Serebral Palsi
- 2 Kromozomal Anomaliler (Angelman Sendromu)
- 3 Pontoserebellar Hipoplazi
- 4 Metabolik Hastalıklar (Organik asidemi, Lizozomal, CDG)

LABORATUVAR BULGULARI

Hemogram · Biyokimya · Kan Gazı · Vitaminler

Hemogram

WBC	7.66×10^3	Normal
Hb	12.4 g/dL	Normal
PLT	355×10^3	Normal

Biyokimya

KCFT	Normal
BFT	Normal
Elektrolitler	Normal
CK	118 U/L

Kan Gazı

pH	7.39	N
pCO ₂	36 mmHg	N
HCO ₃	21.4 mEq/L	N

Vitamin & Mineraller — Tandem MS Hazırlık

Vit B12

251 pg/mL

Normal

Ferritin

49.8 ng/mL

Normal

D Vitamini

25 ng/mL

Sınır

CK

118 U/L

Normal

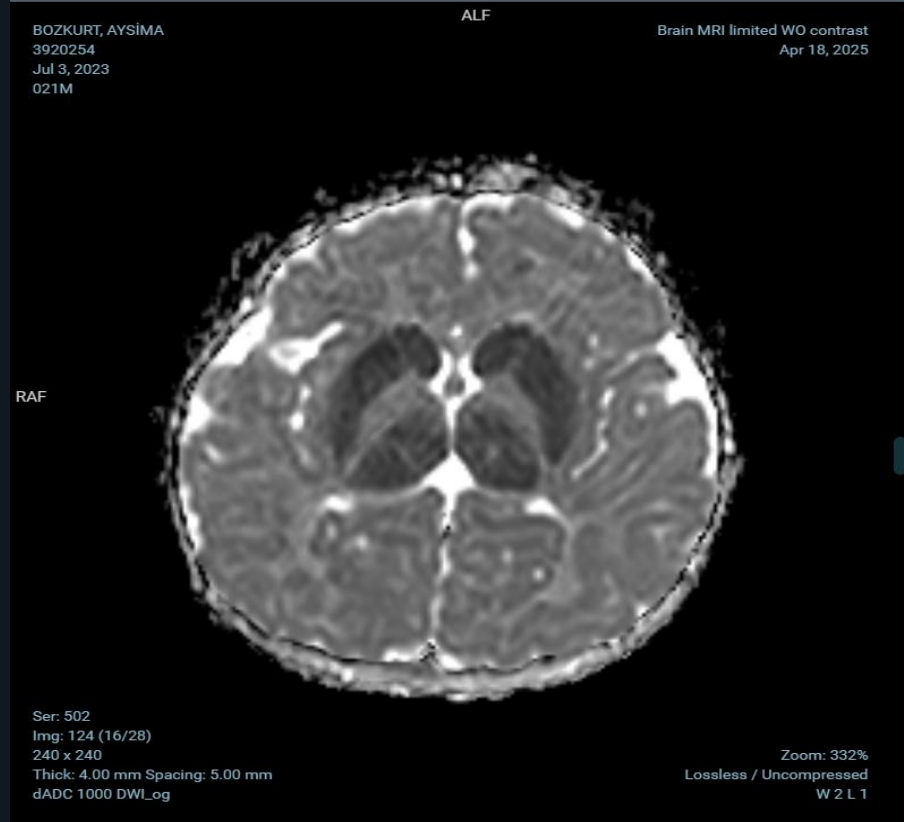
Kan gazı

pH 7.39 / HCO₃ 21.4

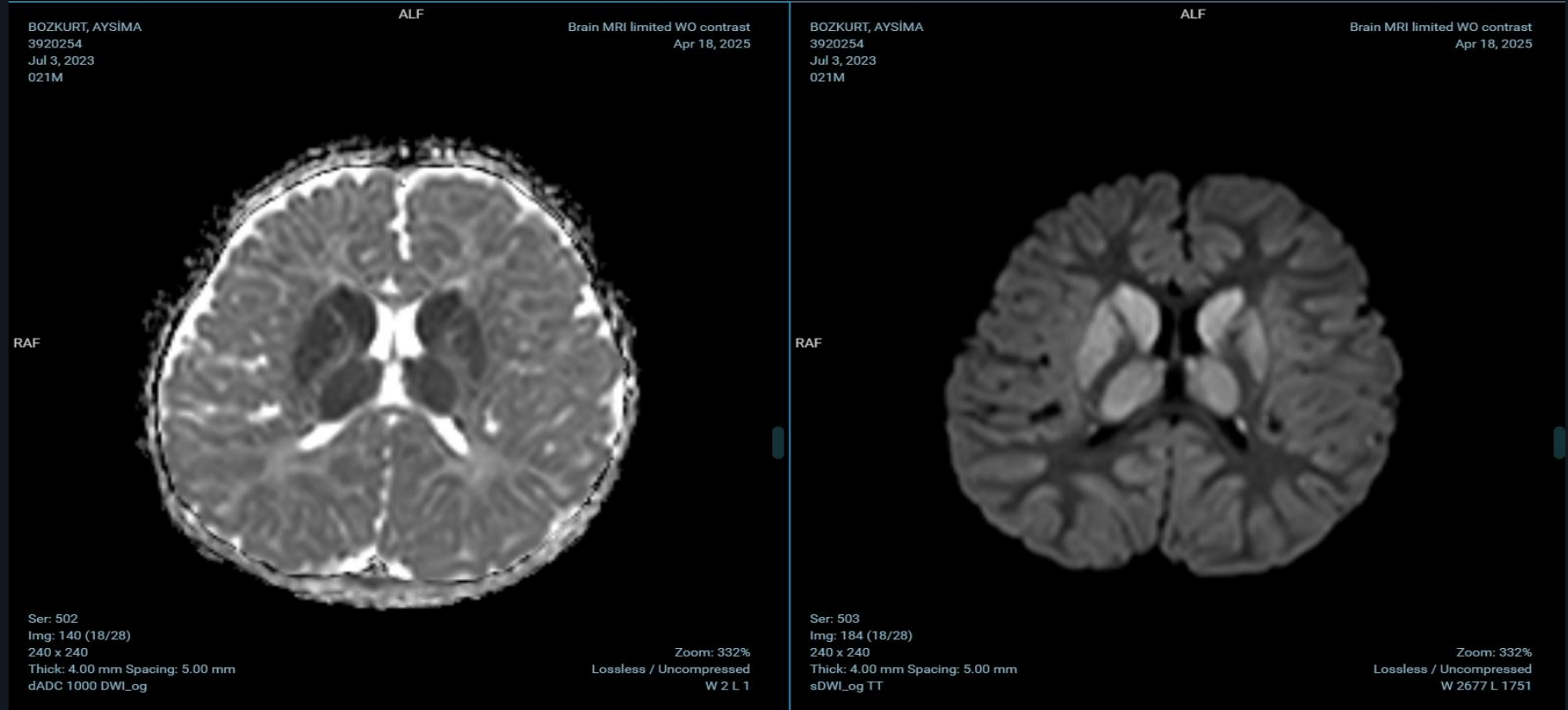
Asidoz YOK

BEYİN MRG — DWI / ADC

Bazal ganglion ve talamusta kısıtlılık



BEYİN MRG — DWI / ADC



BEYİN MRG — T2W (Aksiyel)

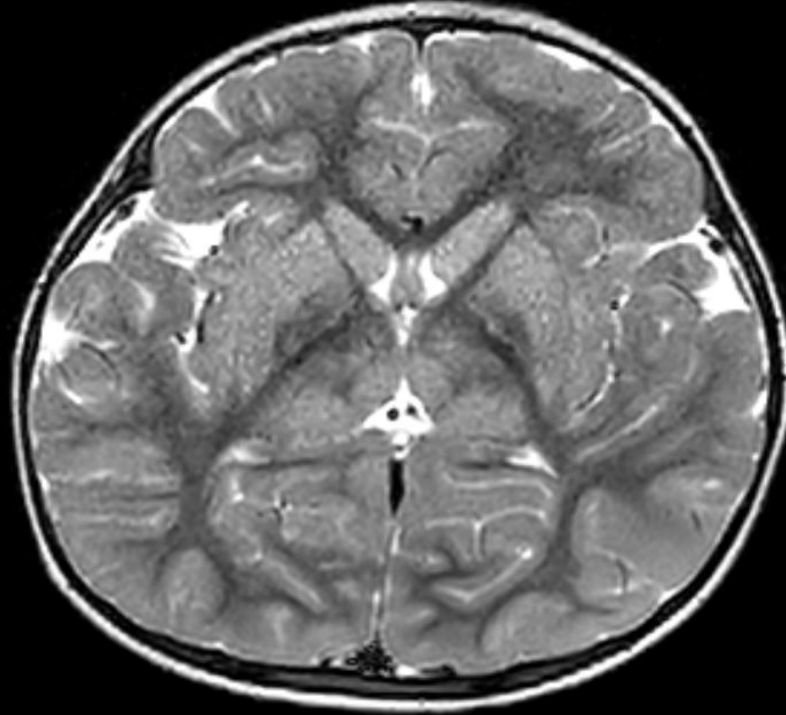
T2 hiperintensitesi: Bilateral bazal ganglion ve talamus tutulumu

BOZKURT, AYSİMA
3920254
Jul 3, 2023
021M

ALF

Brain MRI limited WO contrast
Apr 18, 2025

RAF



Ser: 801
Img: 21 (21/37)
336 x 336
Thick: 3.00 mm Spacing: 3.94 mm
T2W_TSE

Zoom: 251%
Lossless / Uncompressed
W 1261 L 725

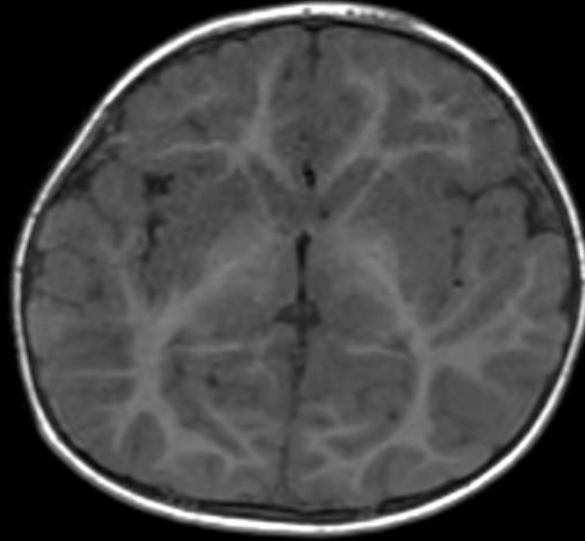
BEYİN MRG — T1W 3D (Aksiyel)

BOZKURT, AYSİMA
3920254
Jul 3, 2023
021M

ALF

Brain MRI limited WO contrast
Apr 18, 2025

RAF



Ser: 203
Img: 88 (88/170)
512 x 512
Thick: 1.00 mm Spacing: 1.00 mm
1MM TRA MPR

Zoom: 165%
Lossless / Uncompressed
W 1557 L 846

Ön Tanılarınız?



Ön Tanılarımız

Mitokondriyal Defektleri

- Leigh sendromu
- Kompleks I-V eksiklikleri

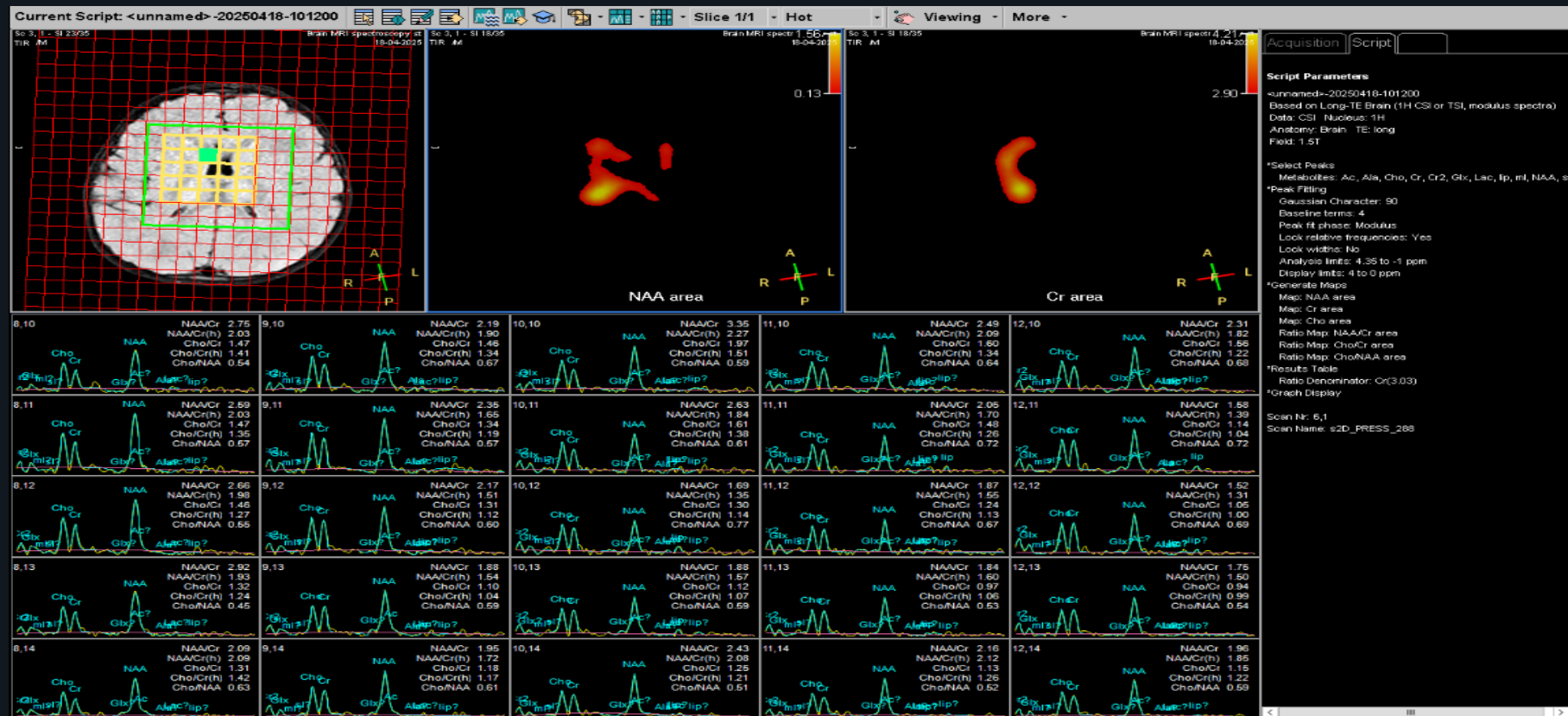
Biotin- Tiamin Yanıtlı Bazal Ganglion Hastalığı

Organik Asidemiler

- Propiyonik asidemi
- Metilmalonik asidemi
- Glutarik asidüri Tip 1

BEYİN MRG — MR Spektroskopisi

NAA/Cr rasyosu ve Cho/NAA analizi — Nörometabolik profil



METABOLİK TARAMA SONUÇLARI

Tandem MS · İdrar Organik Asit · Serum Karnitin

Tandem MS

CO Karnitin

149.8 $\mu\text{mol/L}$

Ref: 10-60

↑ YÜKSEK

İdrar Organik Asit

Homovalinik Asit

23.7 mg/gCr

Ref: 0-18.5

↑ YÜKSEK

Serum Karnitin

Total Karnitin

161.3 $\mu\text{mol/L}$

Ref: 10-60

↑ YÜKSEK

Ön Tanılarınız?



Yüksek serbest karnitin (C0) ve serum karnitin → Karnitin Palmitoiltransferaz-1 (CPT1) eksikliği? → Genetik analiz

GENETİK ANALİZ BULGULARI

Whole Exome Sequencing → COASY Patojenik Varyant

Hasta Genotip

COASY geni · c.1495 C>T · p.Arg499Cys

HOMOZİGOT · PATOJENİK MUTASYON · Otozomal Resesif

Aile Segregasyon Analizi

Anne

HETEROZİGOT TAŞIYICI

Baba

HETEROZİGOT TAŞIYICI

Hasta

HOMOZİGOT ETKİLENMİŞ

TANI

COASY Protein-Associated Neurodegeneration

CoPAN

Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Type 6 (NBIA6)



COASY geninde homozigot p.Arg499Cys
mutasyonu



Bazal ganglion demir birikimi +
nörodejenerasyon



Koenzim A biyosentez yolağı bozukluğu

TEDAVİ

CoPAN — Mevcut Tedavi Yaklaşımları

Riboflavin (B2)

10–30 mg/kg/gün

Mitokondriyal solunum zinciri destek;
Flazin kofaktör replasmanı

L-Karnitin

50–100 mg/kg/gün

Yağ asidi β -oksidasyonu;
Mitokondriye asil grubu transportu

Pantotenik Asit (B5)

CoA biyosentez yolağında substrat;
COASY upstream desteği

Prognoz & İzlem: CoPAN'da erken tanı ve tedavi ile nörodejenerasyon progresyonunun yavaşlatılabileceği raporlanmıştır. Riboflavin+karnitin kombinasyonu mevcut vaka serilerinde kısmi stabilizasyon sağlamıştır. Küratif tedavi henüz mevcut değildir.

CoPAN — Genetik Temel ve Sınıflandırma

COASY Protein-Associated Neurodegeneration | NBIA Spektrumu

Genetik & Sınıflandırma

- Gen: COASY (17q21.2) — Koenzim A sentetaz
- Kalıtım: Otozomal resesif
- NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) Tip 6 = NBIA6
- NBIA ailesi içinde 2. en nadir form
- Dünya genelinde <30 vaka bildirimi (2025 itibarıyla)
- İlk tanımlama: Dusi et al., Brain 2014

NBIA Spektrumundaki Yeri

PKAN (NBIA1)	<i>PANK2</i>	~50%
MPAN (NBIA3)	<i>C19orf12</i>	~35%
CoPAN (NBIA6)	<i>COASY</i>	<1%
BPAN (NBIA4)	<i>WDR45</i>	~7%
FA2H	<i>FA2H</i>	nadir

Dusi S, et al. Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation. Am J Hum Genet. 2014;94(1):11-22. | Hogarth P, et al. Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). Mol Genet Metab. 2017;120(3):278-287. | Levi S, et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation: Update on pathogenic mechanisms. Front Pharmacol. 2019;10:450

CoPAN — Moleküler Patofizyoloji

COASY Enzim Bozukluğu → CoA Eksikliği → Nöronal Hasar



Mitokondriyal Disfonksiyon

CoA eksikliği → Trikarbositik asit döngüsü aksamaması → ATP üretim yetersizliği → nöronal enerji krizi

Ferroptosis Aktivasyonu

Serbest Fe^{2+} artışı → Fenton reaksiyonu → Reaktif oksijen türleri → Lipid peroksidasyonu

Lizozomal Stres & Akümülayon

Myelinizasyon bozukluğu + Sfoliolipid metabolizması aksamaması

Zhou B, et al. CoA synthase (COASY) protein-associated neurodegeneration: A novel variant in the human COASY gene. *Ann Neurol*. 2019;86(3):388-395. | Arber C, et al. Activating mutation in COASY causes neurodegeneration through destabilization of the CoA network. *Nat Commun*. 2021;12(1):5003. | Santoni G, et al. Ferroptosis in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Trends Neurosci*. 2022;45(7):529-542.

CoPAN — Klinik Fenotip

Pediatric ve Erişkin Başlangıçlı Olgular

Erken Başlangıç (<5 yaş)

- Global gelişme geriliği
- Hipotoni ve ataksi
- Konuşma ve motor gecikme
- Epilepsi (fokal/jeneralize)
- Spastisite (geç dönem)

Nöropsikiyatrik Bulgular

- Obsesif-kompulsif bulgular
- Kognitif regresyon
- Davranış bozuklukları
- Psikotik özellikler (erişkinde)
- Demans (ileri evre)

Hareket Bozukluğu

- Distoni (aksiyel > ekstremite)
- Parkinsonizm
- Korea (nadir)
- Oromandibular distoni
- Yürüyüş bozukluğu

CoPAN — Nörogörüntüleme

MRG Bulguları ve 'Eye of the Tiger' Belirtisi

Karakteristik MRG Bulguları

Bulgu	Önemi
Globus pallidus + substantia nigra'da demir birikiminden kaynaklı HIPOİNTENSİTE	Tipik NBIA bulgusu
Globus pallidus'ta santral hiperintensite + periferik hipointensite= "Eye of the Tiger"	CoPAN'a özgü değil ama sık
Bazal ganglion + Talamusda diffüzyon kısıtlılığı (erken evre)	Bizim olgumuzda mevcut
NAA/Cr oranında azalma — Nöronal kayıp göstergesi	Hasarın derinliği
Yaygın serebral atrofi	Geç / ilerlemiş

Bizim Olgumuz

DWI/dADC: Bazal ganglion + talamus diffüzyon kısıtlanması

T2W: Bilateral bazal ganglionda T2 hiperintensitesi

Eye of Tiger: Henüz tipik işaret yok — erken evre CoPAN

Prakisch H, et al. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Update on Pathogenic Mechanisms. Nat Rev Neurol. 2021;17(6):359-381.

Dusi S, et al. Exome sequence reveals mutations in CoA synthase. Am J Hum Genet. 2014.

Gregory A, Hawflück SL. Neurodegeneration with brain iron accumulation. Eolia Neuropathol. 2005;43(4):286-296.

Dr. Yılmaz Akbaş | Adana Şehir Hastanesi | 27. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi 2026

CoPAN — Tanı & Tedavi Güncel Yaklaşım

Klinik Tanı Algoritması ve Araştırma Tedavileri (2025)

Tanı Algoritması

- 1 Klinik şüphe: Erken başlangıçlı hareket bozukluğu + gelişme geriliği
- 2 MRG: Bazal ganglia T2/SWI hiperintensitesi → NBIA araştır
- 3 Kan: Karnitin/açılkarnitin profili, CoA prekürsörleri
- 4 Genetik panel / WES: COASY gen analizi
- 5 Aile segregasyon analizi — Genetik danışmanlık

Tedavi

Riboflavin	10-30 mg/kg/g	Kanıtlanmış
L-Karnitin	50-100 mg/kg/g	Kanıtlanmış
Pantotenik Asit	Araştırma aşamasında	Deneyel
Deferoxamin	Demir şelasyonu — sınırlı veri	Deneyel
Fosfoetanolamin	CoA substrat takviyesi — Faz II	Gelecek
Gen Tedavisi	AAV-COASY — Hayvan çalışmaları	Gelecek

Sharma LK, et al. CoA-dependent activation of pantothenate reveals new insights into PKAN. *Cell Chem Biol.* 2018;25(6):645-655.

Arber C, et al. Activating mutations in COASY perturb CoA homeostasis and cause neurodegeneration. *Nat Commun.* 2021;12:5003.

Dusi S, et al. Defective expression of COASY in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Inher Metab Dis.* 2018.

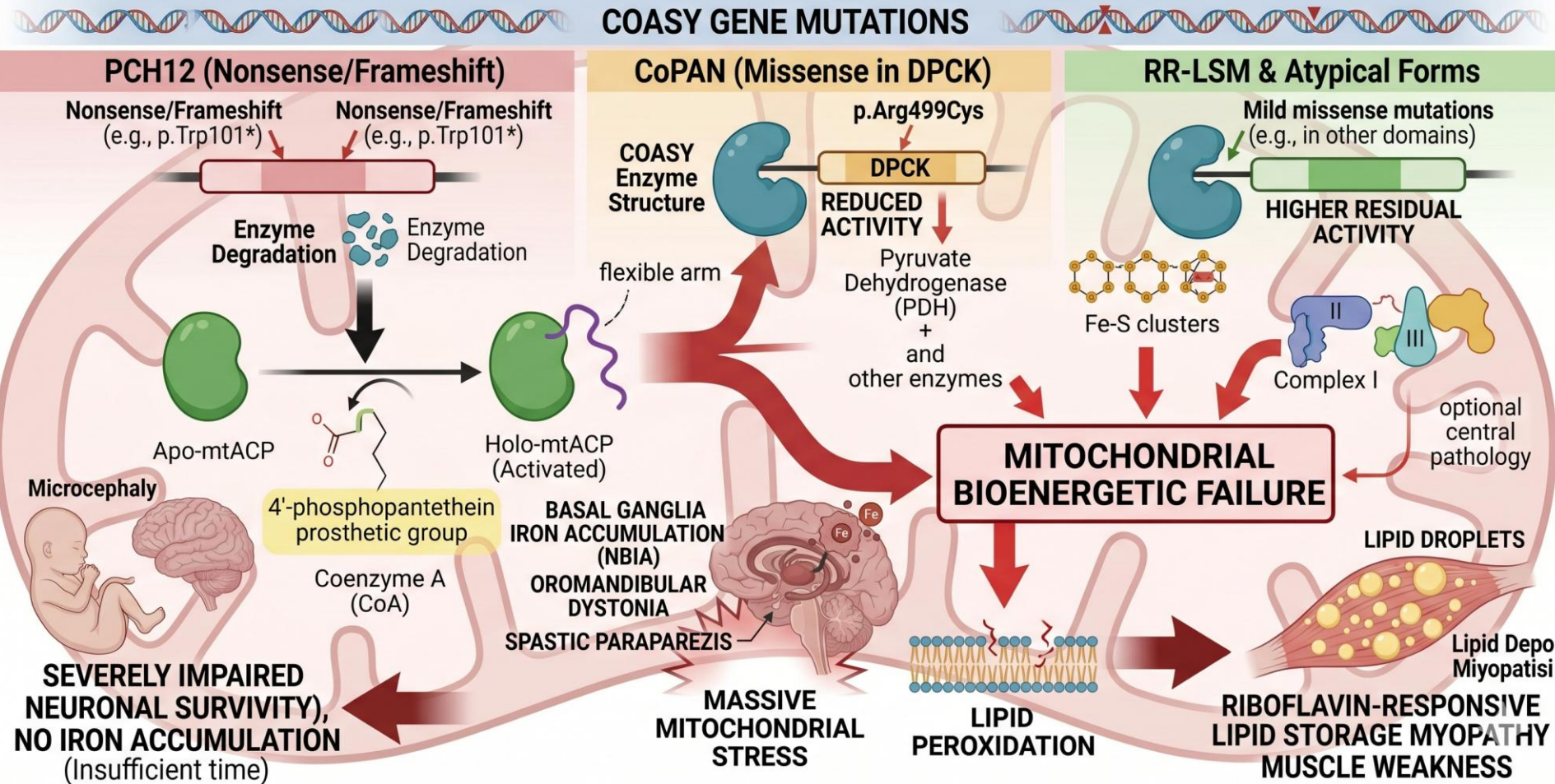
Ramsay RR, et al. A systematic review of CoA metabolism and neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4489.



Cumhuriyet; fikren, ilmen, fennen, beden
kuvvetli ve yüksek seciyeli muhafızlar ister!
- Mustafa Kemal Atatürk



GENOTYPE-PHENOTYPE CONTINUUM OF COASY-RELATED DISORDERS (CRD)



PATHOPHYSIOLOGY OF COASY DYSFUNCTION: A MOLECULAR CASCADE

