

Dilde Uyuşma ve Çatlak Şikâyetleri ile Başvuran MTHFR Mutasyonu Saptanan Hasta: Vaka Sunumu

Patient With Mthfr Mutation Presenting With Tingling and Cracking in the Tongue: Case Presentation

Harun Yıldız¹, Mustafa Kılıç¹

1 Çocuk Metabolizma Kliniği, Etilik Şehir Hastanesi, Ankara /Türkiye

ÖZET

17 yaş erkek hasta dilde uyuşma ve dilinde çatlaklar şikâyeti ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesi harita dili olması dışında tamamen normaldi. büyümesi ve gelişmesi normaldi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı ve rutin biyokimya testleri normaldi. B12 düzeyi normal, folik asit hafif düşük saptandı ve homosistein düzeyi yüksek olarak saptandı. Hastada etiyojoloji yönelik yapılan ileri incelemelerde MTHFR geninde homozigot mutasyon tespit edildi ve tedavi başlandı. Hastaya folik asit, B12 ve betain tedavisi verildi. Tedavi ile homosistein düzeyinin kademeli düştüğü gözlemlendi. Dilde yara, harita dili gibi oral lezyonlarda B vitamini eksiklikleri pediatri pratiğinde sık aklı gelen nedenlerdendir. Ancak tedavi ile düzelmeyen homosistein yüksekliğinde homosistinüri ve MTHFR mutasyonu da etiyojijide akıldta bulundurulmalıdır..

Anahtar Kelimeler: homosistein yüksekliği, MTHFR mutasyonu, harita dili

ABSTRACT

A 17-year-old male patient presented with complaints of tingling and cracks on the tongue. Except for geographical tongue, the physical examination of the patient was entirely normal. His growth and development were also normal. Laboratory investigations including complete blood count and routine biochemistry tests were within normal limits. B12 level was normal, while folate level was slightly low, and homocysteine level was found to be high. Advanced investigations aiming to determine the etiology revealed a homozygous mutation in the MTHFR gene, and treatment was initiated. The patient received folate, B12, and betaine therapy. It was observed that homocysteine levels gradually decreased with the treatment. Oral lesions such as tongue sores and geographical tongue due to B vitamin deficiencies are common considerations in pediatric practice. However, in cases of persistent high homocysteine levels despite treatment, homocystinuria and MTHFR mutation should also be taken into account in the etiology.

Keywords: high homocysteine level, MTHFR mutation, geographic tongue

GİRİŞ

MetilenTetraHidroFolat Redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir (1). İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar (2).

Homosistein vücudumuz tarafından diğer proteinlerin yapımında yeniden kullanılmak üzere geri dönüştürülebilir. Bu geri dönüşüm için B12, B6 ve folik asit (B9) vitaminlerine ihtiyacımız vardır. Bir kişi B12, B6 veya folik asit eksikliği yaşıyorsa, homosistein etkili bir şekilde geri dönüştürülemez ve bu nedenle kanın içinde birikir (3). Ayrıca, geri dönüşümün etkili olabilmesi için MTHFR enzimine ihtiyaç vardır.

MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in →T (Timin)'e

dönüşmesi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır (4-5). MTHFR enzimini üreten gendeki kalıtsal mutasyonlar, etkin çalışmayan bir enzime yol açabilir ve bu da yükselmiş homosistein seviyelerine neden olabilir (6).

Kan plazmasındaki yüksek homosistein seviyesi, inme, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir ve koroner arter hastalığı olan hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir (7). Bir meta-analizde, plazma homosisteinindeki her 5 µmol/l'lik artışın, erkeklerde koroner kalp hastalığı riskini %60, kadınlarda ise %80 artırdığını göstermektedir (8). Homosistein, metiyoninin metil grubunun DNA'ya, proteinlere veya diğer moleküllere transfer edilmesiyle oluşur. Plazma homosisteinin bazal seviyesi, homosisteinin metionine remetilasyonu ile belirlenir (9). Bu reaksiyon, enzim MTHFR tarafından düzenlenir, bu enzim 5,10-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: John Doe, MD, Etilik Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Binası, Varlık Mahallesi, Halil Sezai Erkut Caddesi Yenimahalle, Ankara/Türkiye

E-Posta/E-Mail: dr.harunyildiz@yahoo.com || Tel: +90 533 069 1400

Received/Geliş Tarihi: 28.09.2023 || Accepted/Kabul Tarihi: 03.01.2024

<https://doi.org/10.33713/eqetbd.1367599>

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



metilentetrahidrofolat 5-metiltetrahidrofolata dönüştürür (10). Metiyonin/homosistein dengesindeki bozukluklara, temel koenzimler olan B6, B12 ve folat eksiklikleri ile MTHFR ve sistationin beta sentaz (CBS) genlerindeki nadir mutasyonlar neden olur. Bu genetik defektler, plazmada büyük ölçüde artmış homosistein seviyelerine ve zihinsel gerilik, kemik bozuklukları, inme ve erken aterosklerotik hastalığa neden olur (11). Son zamanlarda, MTHFR geninde yaygın bir C677T (ala-val) polimorfizmi tanımlanmıştır ve bu, metionin/homosistein metabolizmasının daha az ciddi bir bozukluğuna yol açar (12).

OLGU

17 yaşında erkek hasta, dilde uyuşma ve tekrarlayan çatlak şikâyetleri ile hastaneye başvurdu (Foto 1). Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan hastanın, büyüme ve gelişmesi yaşı ile uyumluydu. Geliş muayenesi dilde belirgin çatlaklar olması dışında tamamen doğaldı. Tam kan sayımı ve rutin biyokimya testlerinde anormal değer saptanmadı. Dilde yaralarla gelen hastalarda B vitamini düşüklükleri ilk akla gelmesi gereken klinik durumlardan biridir. Ancak hastamızın kan B12 düzeyi normaldi, folat düzeyi hafif düşüktü. İdrar organik asit analizinde ise eser metilmalonik asit atılımı mevcuttu.

Bu hastalarda kobalamin metabolizması bozuklukları, MTHFR mutasyonunun da benzer kliniğe neden olabileceği unutulmamalıdır. Etiyolojiye yönelik ileri incelemelerde homosistein düzeyi 62 µmol/L olup, yüksek saptandı. Kan

metiyonin düzeyi ve ardışık kütle spektrometrisinde (tandem mass) C3 propiyonilkarnitin düzeyi normaldi. Hastanın geliş ve takip kanları Tablo 1'de görülmektedir. Hastada kan metiyonin düzeyinin normal olması ve hastanın göz muayenesinin ve ekokardiyografisinin normal olmasından dolayı klasik homosistinüri ön planda düşünülmedi. Kobalamin metabolizması bozukluğu veya MTHFR mutasyonu ön tanı olarak düşünüldü.

Foto 1. Dilde çatlaklar (harita dili)



Hastadan tanıya yönelik yapılan ileri genetik incelemelerde MTHFR geninde C677T homozigot değişim tespit edildi. Bu gendeki olası diğer mutasyonlar açısından tüm gen dizi analizi planlandı. Hastaya vitamin B6, B12, folik asit oral olarak ve hidroskobalamin IM başlandı. Tedavi dozları Tablo 2'de görülmektedir. Homosistein yüksekliği tromboembolik olay açısından risk oluşturduğundan, hastaya oral aspirin tedavisi başlandı.

Tablo 1. Kan Değerleri

	Homosistein	B12	Folat	Tandem C3 Karnitin	Metiyonin	İOA MMA
Birim	µmol/L	ng/L	µg/L	µmol/L	µmol/L	mmol/mol/kre
Normal aralık	<15	270-1132	7.8-20	0.28-2.9	12-40	0-0.01
Tedavi öncesi	62 (Y)	298	6.4 (D)	1.05 (N)	28 (N)	1.28 (eser)
Tedavi sonrası 2. hafta	26 (Y)	1094	8.4 (N)			
Tedavi sonrası 4. hafta	12	1200	14.4(N)			

MMA: Metilmalonik asit, N: Normal, D: Düşük, Y: Yüksek C3: Propiyonil Karnitin, B12: Kan Vitamin B12 Düzeyi, İOA: İdrar Organik Asit Analizi

Tablo 2. Tedavi dozları

İLAÇ	DOZ
Betain (po)	Henüz başlanmadı
Siyankobalamin (po)	250 mg/gün
Pridoksin (po)	100 mg/gün
Hidroskobalamin (im)	1 mg ilk iki hafta haftada 1 kez, sonra ayda 1 kez
Folik Asit (po)	Haftada iki gün 2.5 mg
Aspirin (po)	100 mg/gün

im: intramusküler po: peroral

Hastanın 1 hafta sonraki kontrolünde klinik iyileşme gözlemlendi, dilde çatlaklar ve uyuşma geçti. Tedaviden 2 hafta sonra homosistein 26 µmol/L'ye düştü. Bir ay sonra kontrol homosistein 12 µmol/L (normal) olarak saptandı.

SONUÇ

Dilde uyuşma, perioral yara şikâyeti ile başvuran hastalarda vitamin eksiklikleri hekimlerce ön tanıda sık akla gelen hastalıklardır. Ancak homosistinüri, kobalamin defekti ya da MTHFR mutasyonu gibi metabolik hastalıklar da ayırıcı

tanıda bulundurulmalıdır. Gerek testlerin her laboratuvarında çalışılmaması, gerek hastalıkların görece nadir görülmesi bu hastalıkların gözden kaçmasına neden olmaktadır. Homosistein yüksekliğinin biyokimyasal ayırıcı tanısını yapabilmek için kan metiyonin düzeyi, tandem mass

spektrometri ve idrar organik asit analizine bakılması gerekmektedir. Biyokimyasal belirteçler ışığında genetik doğrulama ile hastanın tanısı konulmalı ve mümkün olan en kısa sürede tedavisine başlanmalıdır.

Tablo 3. Homosistein yüksekliği ayırıcı tanısı

	Homosistein	Tandem mass (C3 düzeyi)	İdrar Organik Asit (MMA Düzeyi)	Kan Aminoasit (Metiyonin düzeyi)
Klasik homosistinüri	Y	N	N	Y
Kobalamin Defekti	Y	Y/N	Y/N	D/N
MTHFR mutasyonu	Y	N	Y/N	N/D

Y: Yüksek N: Normal D: Düşük

Tedavide vitamin B12, betain, B6 ve folik asit takviyesi verilmektedir. Betain verilirken yüksek dozlarda retinaya toksik olabileceği ve aralıklı göz muayenesi yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

Ayrıca bu hastalarda diyetin de özel biryeri vardır. Folik asit ve B vitamininden zengin beslenme diyetin temelini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteineminin tedavisinde folik asitten zengin beslenmenin homosistein düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (13). Günlük diyetin içerisine 0.5 mg folik asit alımı homosistein seviyeleri %25 oranında düşürülebilmektedir (14).

Homosistein yüksekliğinde tromboemboli için ciddi risk oluşturmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda aspirin profilaksisi hayati önem taşımaktadır. Ancak B12 ve folat eksikliğinin de homosistein yüksekliğine neden olabileceği unutulmamalı, bu yüzden tedavi başlanmadan önce vitamin eksikliği yönünden hasta taranmalı ve tedavi ile homosistein düzeyinin düşüşü teyit edilmelidir (15).

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; HY, MK, dizaynı; HY, MK, Literatür taraması; HY, MK, verilerin toplanması ve işlenmesi; HY, MK, istatistik; HY, MK, yazım aşaması; HY, MK.

Author contribution status; The concept of the study; HY, MK,

design; HY, MK, literature review; HY, MK, collecting and processing data; HY, MK, statistics; HY, MK, writing phase; HY, MK.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1367599>

KAYNAKLAR

1. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. Clin Invest Med, 2001;24:59.
2. Homberger G, Linnebank M, Winter C, et al. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. Eur J Hum Genet, 2000;8:7729.
3. Selhub J. Homocysteine metabolism. Annual review of nutrition, 1999;19(1):2246.
4. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, et al. Common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: Association with plasma total homocysteine and folate concentrations. J Nutr, 1999;129:61661. 10.
5. Goyette P, Rozen R. The thermolabile variant 677CT can further reduce activity when expressed in cis with severe mutations for human methylenetetrahydrofolate reductase. Hum Mutat, 2000; 16:1138.
6. Finkelstein J D: The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. E ur J Pediatr, 1998; 157 (suppl 2): S4.
7. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med, 1997;337:2236.
8. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA, 1995;274:101057.
9. Miller JW, Nadeau MR, Smith D, Selhub J: Vitamin B6 deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. Am J Clin Nutr, 1994;59:101039.

10. Mudd SH, Levy HL, Skovby F: Disorders of transsulfuration. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th edn. New York, 1989;693-734.
11. Frosst P, Blom HJ, Milos R et al: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet, 1995;10:111-113.
12. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. BMJ, 1998;316:8898.
13. Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. J Thromb Thrombolysis, 2000;9:21.
14. Pehlivan A, Erduran E, Bahadır A, Reis GP. 18 Yaş Arası Çocuklarda Nütrisyonel Vitamin B 12 Eksikliğinde Oral Kobalamin Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2023;32(1).