

Editöre Mektup / Letter to the Editor

COL4A2 VARYANTI SAPTANAN BEYİN KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI-2: SPASTİSİTE VE YÜRÜME GÜÇLÜĞÜ İLE BAŞVURAN BİR OLGU

A COL4A2 VARIANT ASSOCIATED WITH BRAIN SMALL VESSEL DISEASE-2: A CASE PRESENTING WITH SPASTICITY AND GAIT DIFFICULTY

 Dilara Ekici Zincirci^{1*}

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Esenler Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye.



Sayın Editör,

Beyin küçük damar hastalığı-2 (brain small vessel disease-2; BSVD-2), COL4A2 genindeki patojenik ya da hastalıkla ilişkili olabilecek varyantlarla ilişkili, değişken nörolojik bulgularla seyreden otozomal dominant bir hastalıktır. Tip IV kollajen, tüm bazal membranların temel yapısal bileşenlerinden biridir ve özellikle COL4A1/COL4A2 genlerindeki bozukluklar serebrovasküler, oküler, renal ve nöromusküler tutulumla karakterize geniş bir fenotipik spektruma yol açabilir.^{1,2} Klinik tablo sıklıkla porensfali, hemipleji, nöbetler, gelişimsel gecikme ve serebral küçük damar hastalığı bulguları ile ilişkilendirilse de, başlangıç yaşı ve hastalık şiddeti oldukça değişkendir; erişkin dönemde ortaya çıkan daha hafif ya da atipik olgular da bildirilmiştir.¹⁻³ Burada, belirgin serebral veya spinal görüntüleme bulgusu olmaksızın, esas olarak spastisite ve yürüme güçlüğü ile başvuran, klinik genom analizinde COL4A2 varyantı saptanan bir BSVD-2 ile ilişkili olabilecek olguyu sunuyoruz.

Yirmi yedi yaşında erkek hasta, yürümede ve koşmada güçlük, kaslarda katılık ve sertlik yakınmalarıyla başvurdu. Nörolojik muayenesinde sağ üst ekstremitte kas kuvveti tam ve tonusu normaldi. Sol üst ekstremitte kas kuvveti tam olmakla birlikte biceps kasında Modifiye Ashworth Skalası (MAS)'na göre evre 1 spastisite saptandı. Her iki alt ekstremitte hamstring ve quadriceps kaslarında MAS evre 2 spastisite ile klonus mevcuttu. Hastanın bilinen kronik hastalığı, düzenli ilaç kullanımı veya özgeçmişinde özellik saptanmadı. Annesinden alınan doğum öyküsünde miadında doğduğu, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi olmadığı

ve büyüme-gelişme sürecinin olağan seyrettiği öğrenildi.

Laboratuvar incelemelerinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı; vitamin B12 düzeyi 287 ng/L ve kreatin kinaz düzeyi 110 U/L olarak ölçüldü. Kan tetkiklerinde spastisiteyi açıklayabilecek metabolik veya sistemik bir bulgu saptanmadı. Kraniyal ve spinal manyetik rezonan görüntülemeleri (MRG) hastanın üst motor nöron bulgularını ve spastisite tablosunu açıklayabilecek yapısal patolojiler açısından değerlendirildi. Spinal görüntülemelerde spinal kord basısı, intramedüller sinyal değişikliği veya myelopati lehine belirgin bir bulgu saptanmadı. Kraniyal görüntülemelerde ise porensfali kavite veya spastisiteyi açıklayabilecek belirgin serebral yapısal patoloji izlenmedi. Bu nedenle mevcut klinik tablo, konvansiyonel kraniyospinal görüntüleme bulguları ile doğrudan açıklanamadı. Elektronöromiyografi (ENMG) incelemesi normal olarak değerlendirildi. Bu bulgularla birlikte demiyelinizan hastalıklar, yapısal spinal kord patolojileri, motor nöron hastalığı, metabolik nedenler ve herediter spastik paraparezi başta olmak üzere herediter spastisite nedenleri ayırıcı tanıda değerlendirildi; mevcut klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve görüntüleme bulguları edinsel nedenleri desteklemedi.

Ardından yapılan klinik genom analizinde COL4A2 (NM_001846.4) geninin ekzon 9 bölgesinde c.568G>A, p.(Gly190Arg) düzeyinde heterozigot varyant saptandı. Genetik raporda bu varyant, otozomal dominant kalıtmı BSVD-2 (OMIM 614483) ile ilişkili olabilecek bir varyant olarak değerlendirilmiş ve ACMG kriterlerine

*Corresponding author/iletişim kurulacak yazar: Dilara Ekici Zincirci; ¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Esenler Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye.

Phone/Telefon: +90 (532) 604 53 41, e-mail/e-posta: drdilaraekici@gmail.com

Submitted/Başvuru: 09.03.2026

Accepted/Kabul: 04.06.2026

Published Online/Online Yayın: 13.06.2026

göre PM2 ve PP3 kanıtlarıyla önemi bilinmeyen varyant (variant of uncertain significance; VUS) olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaya spastisite yönetimi, eklem hareket açıklığının korunması, yürüme güvenliğinin artırılması ve fonksiyonel mobilitenin desteklenmesi amacıyla 20 seans egzersiz tedavisi planlandı. Tedavi programı kapsamında üst ve alt ekstremitelere germe egzersizleri ile yürüme, denge ve koordinasyon eğitimi uygulandı. Spastisite kontrolü amacıyla baklofen 10 mg/gün başlandı ve kademeli olarak 30 mg/gün'e çıkarıldı. Tedavi süreci sonunda hastanın spastisitesinde belirgin azalma gözlemlendi ve hasta yürümesinin belirgin şekilde kolaylaştığını ifade etti.

COL4A1/COL4A2 ilişkili bozukluklarda nörolojik bulgular ön planda olmakla birlikte, nöromusküler ve kas-iskelet sistemi tutulumu da klinik spektrumun önemli bir parçasıdır.^{2,4} Etkilenen bireylerde özellikle erken yaşlardan itibaren epizodik kas krampları, egzersiz intoleransı, hafif kreatin kinaz yüksekliliği ve değişken derecede kas tutulumu görülebileceği bildirilmiştir.^{2,4} Bununla birlikte elektromiyografi çoğu zaman özgül bir anormallik göstermemekte, hatta kas biyopsileri bile normal sınırlarda olabilmektedir.⁴ Bizim olgumuzda da ENMG normaldi ve kreatin kinaz düzeyi yüksek değildi; buna karşın baskın klinik tablo alt ekstremitelerde belirgin spastisite, klonus ve buna bağlı yürüme güçlüğüydü.

Porencefali, COL4A1/COL4A2 ilişkili hastalıklarda iyi tanımlanmış klasik bulgulardan biri olmakla birlikte, fenotipik spektrum bununla sınırlı değildir. Bu genlerle ilişkili bozukluklarda porencefali dışında küçük damar hastalığı, intraserebral kanama, beyaz cevher değişiklikleri, laküner lezyonlar, mikrokranomalar ve ekstraserebral sistemik bulgular da değişken kombinasyonlarla bildirilmektedir.^{1,2,5} Bu olguda porencefali veya spastisiteyi açıklayabilecek belirgin kraniyospinal yapısal patoloji saptanmamış olması, mevcut klinik tablonun doğrudan tek bir görüntüleme bulgusuyla açıklanmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte tip IV kollajen yapısındaki bozuklukların bazal membran bütünlüğünü ve vasküler yapıları etkileyebileceği bilinmektedir.^{2,4,5} Ayrıca

COL4A1/COL4A2 ilişkili hastalıklarda klinik şiddetin, başlangıç yaşının ve organ tutulumunun belirgin değişkenlik göstermesi, olgumuzdaki baskın spastisite ve yürüme güçlüğü tablosunun olası atipik bir sunum olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.^{2,4,5} Ancak saptanan COL4A2 varyantının VUS olarak sınıflandırılmış olması nedeniyle, genetik bulgu ile klinik fenotip arasındaki nedensellik ilişkisi temkinli yorumlanmalıdır.

Bu olgunun literatüre olası katkısı, klasik porencefali veya hemorajik serebrovasküler fenotipten farklı olarak, erişkin yaşta belirgin görüntüleme bulgusu olmaksızın spastisite ve yürüme güçlüğü ile başvurmuş olmasıdır. Bu yönüyle olgu, özellikle rutin görüntüleme ve elektrofizyolojik incelemeler tanısal olmadığında, genç erişkinlerde açıklanamayan spastisite varlığında genetik nedenlerin ayırıcı tanıda dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak bu olgu, genç bir hastada açıklanamayan spastisite ve yürüme bozukluğu varlığında, özellikle rutin görüntüleme ve elektrofizyolojik incelemeler tanısal olmadığında, COL4A2 ilişkili hastalık spektrumunun ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Ancak saptanan varyantın VUS niteliğinde olması nedeniyle, olgunun kesin tanıdan çok genotip-fenotip ilişkisi açısından dikkat çekici ve izlem gerektiren bir atipik sunum olarak değerlendirilmesi daha uygundur. Erken tanı; nörolojik izlem, genetik danışmanlık ve rehabilitasyon planlaması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler

Beyin küçük damar hastalığı tip 2, COL4A2, genetik tanı, spastisite, yürüme güçlüğü

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışma hiçbir kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Hasta Onamı

Olgunun bilimsel amaçla yayımlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, et al. De novo and inherited mutations in COL4A2, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain, cause porencephaly. *Am J Hum Genet.* 2012;90(1):86-90. doi:10.1016/j.ajhg.2011.11.016.
2. Tambala D, Vassar R, Snow J, et al. COL4A1- and COL4A2-related disorders: Clinical features, diagnostic guidelines, and management. *Genet Med.* 2025;27(9):101514. doi:10.1016/j.gim.2025.101514.
3. Kuuluvainen L, Mönkäre S, Kokkonen H, et al. COL4A1 and COL4A2 duplication causes cerebral small vessel disease with recurrent early-onset ischemic strokes. *Stroke.* 2021;52(10):e624-e625. doi:10.1161/STROKEAHA.120.033864.
4. Labelle-Dumais C, Schuitema V, Hayashi G, et al. COL4A1 mutations cause neuromuscular disease with tissue-specific mechanistic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2019;104(5):847-860.
5. Plaisier E, Ronco P. COL4A1-Related Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009 Jun 25 [updated 2016 Jul 7].