

Nadir bir distoni nedeni olarak beta-üreidopropionaz eksikliği

Beta-ureidopropionase deficiency as a rare cause of dystonia

Dilek İşcan¹, Zehra Yavuz², Selim Selçuk Çomoğlu²

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Distoni, aşırı kas kasılmalarının neden olduğu anormal, tekrarlayan hareketler veya duruşlarla karakterize bir hastalık grubudur. Vücut dağılımına ve etiyolojiye göre sınıflandırılır. Genetik olan ve genetik olmayan distoniler vardır. Bu olgu sunumunda, araştırdığımız kadarıyla literatürde ilk defa derin beyin stimülasyonu yapılmış ve distoninin çok nadir bir nedeni olan beta-üreidopropionaz eksikliği tanısı almış 34 yaşında kadın hasta sunuldu.

Anahtar sözcükler: Beta-üreidopropionaz eksikliği, derin beyin stimülasyonu, distoni, Holmes tremoru.

ABSTRACT

Dystonia is a group of disorders characterized by abnormal, repetitive movements or postures caused by excessive muscle contractions. It is classified according to body distribution and etiology. There are genetic and nongenetic dystonias. In this case report, we present a 34-year-old female patient who, to the best of our knowledge, is the first reported case in the literature to have undergone deep brain stimulation and been diagnosed with beta-ureidopropionase deficiency, a very rare cause of dystonia.

Keywords: Beta-ureidopropionase deficiency, deep brain stimulation, dystonia, Holmes tremor.

Distoni, aşırı kas kasılmalarının neden olduğu anormal, tekrarlayan hareketler veya duruşlarla karakterize bir hastalık grubudur.^[1] Vücut dağılımına (fokal, segmental, multifokal, hemidistoni ve genel) ve etiyolojiye (kalıtsal, sinir sistemi patolojisine sekonder veya idiyopatik) göre sınıflandırılır.^[2] Patoloji net anlaşılmasa da

çalışmalar bazal gangliyonların, özellikle globus pallidusun etkilendiğine dair kanıt sağlar.^[3] Tedavide ilk basamaktaki farmakolojik ajanlar ağrıyı azaltmaya yönelik olsa da etkisi sınırlıdır. Distoni tedavisinde periferik denervasyon, intratekal baklofen infüzyonu ve bazal gangliyonların veya talamusun ablasyonu gibi çeşitli nörocerrahi

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Dilek İşcan. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 51240 Niğde, Türkiye.
E-posta (E-mail): dilekiscann@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 07 Ağustos 2025 Kabul tarihi / Accepted: 29 Eylül 2025 Online yayın tarihi / Published online: 08 Aralık 2025

Atf:

İşcan D, Yavuz Z, Çomoğlu SS. Nadir bir distoni nedeni olarak beta-üreidopropionaz eksikliği. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2025;28(2-3):28-30. doi: 10.5606/phhb.dergisi.2025.36.

müdahaleler denenmiştir. Globus pallidus internus (GPI) ve subtalamik nükleus (STN) için distonide derin beyin stimülasyonu (DBS)'nin güvenli ve etkili kullanımı gösterilmiştir.^[4]

Distoni çocuklukta ya da yetişkinlikte ortaya çıkabilir. Bazal gangliyonlara zarar veren beyin tümörleri, serebral palsi, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, karbonmonoksit, manganez toksikasyonu gibi genetik olmayan nedenlerle olabileceği gibi genetik nedenlerle de ortaya çıkabilir.^[1] Genetik distoniler otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif ve mitokondriyal kalıttır. Distoninin birincil semptom olduğu ya da karmaşık kliniğin bir parçası olduğu genetik distoniler vardır.^[5] Nörogelişim sırasında gen transkripsiyonu (örn. KMT2B, THAP1), kalsiyum homeostazı (örn. ANO3, HPCA), striatal dopamin sinyalizasyonu (örn. GNAL), endoplazmik retikulum stres tepkisi (örn. EIF2AK2, PRKRA, TOR1A), otofaji (örn. VPS16) distoni genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkilendirilmiştir.^[6]

Bu yazıda DBS uygulanmış nadir bir genetik distoni nedeni olan beta-üreidopropionaz eksikliği olan bir olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Otuz dört yaşında kadın hasta boyunda istemsiz kasılma nedeniyle polikliniğe başvurdu. Öz geçmişinde yedi aylık prematüre doğduğu, soy geçmişinde anne ve babanın kuzen olduğu, kardeşinin epilepsi hastası olduğu öğrenildi. On dört yaşında baş ve boyunda istemsiz hareketler başlamış ardından karına ve dört ekstremiteye yayılmış, sonrasında sesi de titremeye başlamış. Distoni + Holmes karakterinde tremor tanısı konularak takip edilmiş. Hastanın distonisi ve holmes karakterinde tremoru günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmesini engelleyecek kadar şiddetliydi. Ağustos 2024'te Gpi DBS uygulanmıştı. Hastanın gövde distonisi ve üst ekstremitelerdeki tremor kısmen düzelmişti. Medikal tedavisi klonazepam 1 mg/gün ve pregabalın 600 mg/gün olarak düzenlenmişti. Globus pallidus internus DBS'den beklenen

ölçüde fayda görmediği için hastanın yaşam kalitesini artırmaya yönelik talamik DBS planlandı. Distoni etiyolojisi için Tıbbi Genetik Bölümünden distoni paneli istenmişti. UPB1 NM_016327.3 (c.105-2A>G rs138081800) homozigot bulunmuştu. Beta-üreidopropionaz eksikliğinde distoni ve tremor da bildirilmiştir. Hasta yapılacak işlem hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Beta (β)-üreidopropionaz (βUP, EC 3.6.1.6), β-alanin sentaz veya N-karbamoil-β-alanin amidohidrolaz olarak da adlandırılır), pirimidin nükleotid bazları urasil ve timinin indirgeyici bozunmasında üçüncü ve son adımı oluşturur.^[7] β-üreidopropionaz (βUP) eksikliği (UPB1D; OMIM # 613161), kromozom 22q11'deki UPB1 genindeki bir mutasyondan kaynaklı son derece nadir bir otozomal resesif konjenital pirimidin metabolizması hatasıdır.^[8] 1998'de ilk bildirilen olgu hipotoni, distoni, skolyoz ve gelişim geriliği olan 17 aylık kız bebektir.^[9] UPB1D'li hastaların klinikleri asemptomatikten, epilepsi, gelişimsel gerilik, dismorfizm, mikrosefali, konuşma bozukluğu, entelektüel beceriksizlik (disability), otizm gibi nörolojik semptomlar ve ürogenital ve kolorektal anormalliklere kadar çeşitli şekillerde prezente olabilir.^[7,10-13] Hem β-üreidopropionaz eksikliği hem de MELAS sendromu tanısı konulmuş bir çocuk hasta bildirilmiştir.^[14] Bu olgu literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla 1998 ve 2001 yıllarında bildirilen distonisi olan UPB1D'li hastalardan sonra distonisi olan üçüncü UPB1D'li, DBS yapılan ise ilk hastadır.^[10] Semptomların çeşitli olması nedeniyle tanının klinikle konması zordur bu nedenle genetik ve biyokimyasal incelemeler yapmak gerekmektedir. UPB1 mutasyonları için genetik test esastır.

UPB1D hastalarında tedavi halen semptomatiktir. Pürin kısıtlı diyetler denenebilir.^[10] UPB1D hastalarında β-aminoizobütirik asit takviyesi ve N-karbamil-β-alanin ve N-karbamil-β-aminoizobütirik asitin ortadan kaldırılması için βUP uygulanması henüz

denenmemiştir. Literatürde bulabildiğimiz kadarıyla UPB1D eksikliği olan bir hastada DBS bildirilmemiştir, bu nadir genetik hastalıkta olgumuz bu açıdan daha da önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak bu olgu, DBS'in klasik endikasyonlarının ötesinde, nadir genetik distonilerde de umut verici bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Yazar Katkıları: Fikir/kavram, eleştirel inceleme, tasarım kontrol/denetim: S.S.Ç.; Veri toplama ve/veya işleme, malzemeler: D.İ., Z.Y.; Analiz ve/veya yorumlama, literatür taraması: D.İ., S.S.Ç.; Makalenin yazılması: D.İ., Z.Y., S.S.Ç.; Referanslar ve fonlar: D.İ.

Çıkar çakışması beyanı: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Koptielow J, Szyłak E, Szewczyk-Roszczenko O, Roszczenko P, Kochanowicz J, Kułakowska A, et al. Genetic update and treatment for dystonia. *Int J Mol Sci* 2024;25:3571. doi: 10.3390/ijms25073571.
- Santyr B, Munhoz RP, Lozano AM. Deep brain stimulation for dystonia. *Arq Neuropsiquiatr* 2023;81:215-6. doi: 10.1055/s-0043-1767763.
- Starr PA, Rau GM, Davis V, Marks WJ Jr, Ostrem JL, Simmons D, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: Comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophysiol* 2005;93:3165-76. doi: 10.1152/jn.00971.2004.
- Fan H, Zheng Z, Yin Z, Zhang J, Lu G. Deep brain stimulation treating dystonia: A systematic review of targets, body distributions and etiology classifications. *Front Hum Neurosci* 2021;15:757579. doi: 10.3389/fnhum.2021.757579.
- Hernández IH, Cabrera JR, Santos-Galindo M, Sánchez-Martín M, Domínguez V, García-Escudero R, et al. Pathogenic SREK1 decrease in Huntington's disease lowers TAF1 mimicking X-linked dystonia parkinsonism. *Brain* 2020;143:2207-19. doi: 10.1093/brain/awaa150.
- Thomsen M, Lange LM, Zech M, Lohmann K. Genetics and pathogenesis of dystonia. *Annu Rev Pathol* 2024;19:99-131. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-051122-110756.
- Dobritzsch D, Meijer J, Meinsma R, Maurer D, Monavari AA, Gummesson A, et al. β -Ureidopropionase deficiency due to novel and rare UPB1 mutations affecting pre-mRNA splicing and protein structural integrity and catalytic activity. *Mol Genet Metab* 2022;136:177-85. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.01.102.
- OMIM. An online catalog of human genes and genetic disorders. 2014. Available at: <https://www.omim.org/entry/613161?search=upbld&highlight=upbld>
- Assmann B, Gohlich-Ratmann G, Wagner L, Moolenaar S, Engelke U, Wevers R, et al. Presumptive ureidopropionase deficiency as a new defect in pyrimidine catabolism found with in vitro H-NMR spectroscopy. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:Suppl 2:1
- Lee JH, van Kuilenburg AB, Abeling NG, Vasta V, Hahn SH. A Korean case of β -ureidopropionase deficiency presenting with intractable seizure, global developmental delay, and microcephaly. *JIMD Rep* 2015;19:117-21. doi: 10.1007/8904_2014_379.
- Yaplito-Lee J, Pitt J, Meijer J, Zoetekouw L, Meinsma R, van Kuilenburg AB. Beta-ureidopropionase deficiency presenting with congenital anomalies of the urogenital and colorectal systems. *Mol Genet Metab* 2008;93:190-4. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.09.009.
- Akiyama T, Shibata T, Yoshinaga H, Kuhara T, Nakajima Y, Kato T, et al. A Japanese case of β -ureidopropionase deficiency with dysmorphic features. *Brain Dev* 2017;39:58-61. doi: 10.1016/j.braindev.2016.08.001.
- Righetti S, Allcock RJN, Yaplito-Lee J, Adams L, Ellaway C, Jones KJ, et al. The relationship between beta-ureidopropionase deficiency due to UPB1 variants and human phenotypes is uncertain. *Mol Genet Metab* 2022;137:62-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.011.
- Shu J, Zhi X, Chen J, Lei M, Zheng J, Sheng W, et al. Case report: A case of β -ureidopropionase deficiency complicated with MELAS syndrome caused by UPB1 variant and mitochondrial gene variant. *Front Pediatr* 2022;10:838341. doi: 10.3389/fped.2022.838341.