

Bebeklik Çağı Başlangıçlı TK2 Eksikliği Olan 3 Hastada Oral Nükleozid Tedavisi

Cavid SERDARZADE¹ Haluk TOPALOĞLU²

1.Leyla Medical Center, Bakü

2. Yeditepe Üniversitesi Çocuk nöroloji BD, İstanbul

Giriş

- ❖ Mitokondiral deplezyon sendromu, şemsiye bir terim olup mtDNA onarımındaki hasar sonucu ortaya çıkmaktadır
- ❖ Oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) sonucunda ATP sentezlenir
- ❖ mt DNA deplezyonu ise oksidatif fosforilasyona etki ederek doğrudan hastanın klinik bulgularını ortaya çıkarır
- Çok sayıda genetik mutasyonlar bildirilmiştir
En yaygın olanları POLG, TWNK, DGUOK ve TK2

Giriş

- TK2 (Timidin Kinaz 2) otozomal resesif geçişli, mitokondriyal DNA onarımında rol oynayan bir enzimdir
- TK2 gen mutasyonları mtDNA sentezini bozarak mitokondriyal DNA depleksyonu ve deleksyonlarına yol açar
- **Klinik Önemi**
 - İnfantil başlangıçlı TK2 eksikliği, hızla ilerleyici miyopati, solunum kas felci ve erken ölümle karakterizedir
 - Hastalığın başlangıcı sonrası sağkalımı ortalama 1–2 yılın altındadır
 - Çocukluk ve erişkin formları daha yavaştır ve genellikle tanı gecikebilir
- **Tedavi Durumu**
 - Geçmişte sadece destekleyici tedavi mümkündü. Son yıllarda “nükleozid destekleme terapisi” adı verilen oral deoksinükleozid replasmanı ile TK2 eksikliğinde olumlu sonuçlar bildirilmektedir

Giriş

❖ Patofizyoloji

➤ Enzim Fonksiyonu

TK2, mitokondri matriksinde bulunan bir deoksitimidin kinazıdır

Deoksitimidini (dT) ve deoksi-sitozini (dC) fosforile ederek sırasıyla dTMP ve dCMP üretir

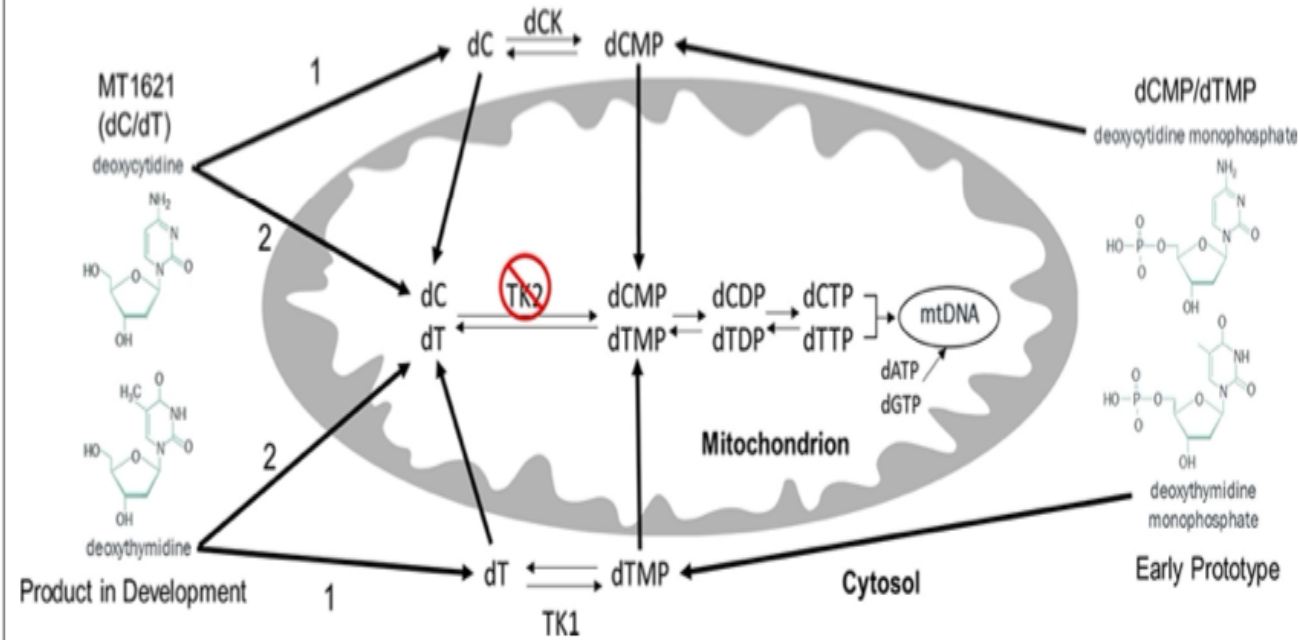
Bu monofosfatlar daha sonra deoksinükleotid trifosfatlara dönüşerek mtDNA replikasyonu ve bakımı için gereklidir

➤ **Patoloji:** TK2 mutasyonu sonucunda mtDNA sentezi bozulur; dT/dC havuzu yetersiz kalır.

Pyrimidine Deoxynucleos(t)ide Therapy for TK2 Deficiency

Mechanisms of action:

1. Cytosolic Nucleoside Salvage Pathway
2. Residual TK2 activity



Şekil 4 TK2'de nükleosid tedavisinin farmakolojik mekanizması. MT1621 (dC/dT) deoksinükleozidleri, mtDNA sentezi ve replikasyonunda dTTP ve deoksisisidin trifosfat (dCTP) üretimi için substrat sağlamak üzere mitokondriyal membranı geçen sırasıyla timidin kinaz 1 (TK1) ve deoksisisidin kinaz dCK) enzimlerinden dTMP ve dCMP üretimini yönlendirir [23]. Her iki mekanizma da oksidatif fosforilasyon ve enerji üretimi için mevcut mtDNA havuzunun yenilenmesine yardımcı olur

Giriş

❖ *Klinik Spektrum:*

- **İnfantil form (0-2 yaş):** İlk aylarda hipotoni, motor gelişimde gerileme gibi bulgular görülür. Zaman içinde ekstremitelerde kaslarında güçsüzlük, yürüyememe, yutma ve konuşma güçlüğü, solunum kaslarında yetmezlik belirir
- **Çocukluk Formu:** Başlangıç 2–12 yaş arasındır. Progresif miyopati, bulber tutulum (yutma/güçlük, solunum zayıflığı) belirgin olabilir. Yürüme fonksiyonu zaman içinde kaybolabilir, ventilatör ihtiyaç çıkabilir. Daha nadir olarak ilerleyici eksternal oftalmopleji görülür
- **Erişkin** (kronik ilerleyici eksternal oftalmopleji tarzı) formlar içerir

Giriş

❖ *Laboratuvar/Tanı:*

- Kreatin kinaz (CK) yüksek, laktat düzeyi değişkendir
- Kesin tanı genetik testle (panel/WES) konur

❖ *Tedavi*

- TK2 eksikliğinde nükleozid açığı, oral deoksinükleozid replasmanı ile giderilmeye çalışılır. Tedavide deoksitimidin (dThd) ve deoksisitozin (dCtd) kullanılır; bunlar hücre içine geçip mitokondride TK2 gerekmeksizin doğrudan fosforilasyonla aktif hâle gelir. Bu yöntem “substrat artırıcı terapi” olarak da adlandırılır.

➤ **Yan Etkiler ve Takip**

- Tedavi genellikle iyilikle tolere edilir. En sık hafif-orta ishal görülür; nadiren doz azaltılması veya geçici kesilmesi ile düzelir
- İki erişkinde hafif karaciğer enzim yükselmesi rapor edilmiş, tedavi kesilince normale dönmüştür. Tedavi süresince hematolojik, karaciğer/böbrek fonksiyonları ve EKG periyodik kontrol edilmelidir.

Yöntem

- ❖İnfantil başlangıçlı TK2 eksikliği tanısı almış üç olgu değerlendirildi.
- ❖Hastalar, hipotoni, motor gerileme ve solunum yetmezliği gibi tipik semptomlarla başvurdu.
- ❖Genetik analiz (panel/WES) sonucunda TK2 mutasyonu doğrulandı.
- ❖ Tanı sonrası hastalara erken dönemde oral deoksinükleozid tedavisi (deoksitimidin ve deoksisitidin kombinasyonu) başlandı.

Olgu Sunumları

- ❖ Uluslararası bir erken erişim programı çerçevesinde tanı yaşları 12-20 ay olan üç bebekte oral dinükleosid tedavisine başlandı
- ❖ İlk gelişlerinde altı aylıktan sonra gelişen hipotoni olan bebeklerin ikisi 24 saat solunum cihazında idi ve trakeotomileri mevcuttu. Diğerinde ise birkaç gün içinde trakeotomi açılması planlanıyordu
- ❖ Oral dinükleosid tedavisi sonrası 3-8 hafta sonrası öncelikle solunum sıkıntıları kayboldu. 4-6 hafta içinde trakeotomileri kapatıldı. Her üçü de yürüme yetisine kavuştu
- ❖ Tedavi süreleri 18 ay-6 yıl arasında değişen çocuklardan büyük olanı ilkokul öğrencisi olarak eğitimine devam etmektedir

Tartışma

❖Paradas ve Ark. 2019:

- TK2 eks. yönelik ilk büyük serilerden biri 16 hastayı rapor etmiş (5 infant, 11 çocuk/erişkin)
- Tedavi süresi ortalama 15.5 ay (6–36 ay) olarak bildirildi
- Erken başlangıçlı 5 hastada sağkalım ve motor fonksiyonlarda belirgin kazanımlar elde edildi
- Başlangıçta yürüyemeyen 8 hastanın 3'ü tedaviyle yürümeye başladı; enteral beslenmeye bağlı 5 hastanın 4'ü tüp beslenmesini bırakabildi; ventilatörlü 9 hastanın 1'i ventilatörden bağımsız nefes alabilir hâle geldi

Tartışma

- Paradas ve ark., erken başlangıçlı hastalarda tedavi öncesi kontrol grubunda sadece %27.3'ünün 2 yıl hayatta kaldığını, tedaviyle bu oranının dramatik biçimde yükseldiğini bildirmiştir
- Hirano 2022 derlemesinde de, erken başlayan olgularda mitokondriyal replasman terapisi ile ventilatör bağımlılığı azalıp yaşam süresinin uzadığı vurgulanmıştır
- Literatürde ayrıca geç başlangıçlı TK2 eks. vakalarında da stabilize-kısmi iyileşme bildirilmiştir
- Genel olarak erken tedavi, prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

Sonuç

❖ Erken Tanı

- İnfantil şiddetli miyopati veya gelişim geriliği olan bebeklerde TK2 eks. erken düşünülmelidir
- Özellikle hızlı ilerleyen kas güçsüzlüğü (solunum/beslenme) vakalarında genetik panel veya WES-TK2 analizi yapılmalı ve erken tanı ve tedavi hayatta kalımı artırabilir

❖ Tedavi Edilebilir Miyopati

- TK2 eks. tedavi edilebilir mitokondriyal miyopatilerden biridir
- Oral deoksinükleozid terapi erken başlanırsa hastalık ilerlemesi durdurulabilir ve fonksiyon geri kazanılabilir

Sonuç

- **Multidisipliner Bakım:** Tedaviye ek olarak fizyoterapi, solunum rehabilitasyonu, beslenme desteği (gastrostomi), ortopedik/konuşma terapileri gereklidir. Mekanik ventilatör, oksijen, beslenme sondası gibi destekler gerekli durumlarda sağlanmalıdır
- **Farkındalık ve Danışmanlık:** TK2 eks.nadir görölse de erken öldürücü bir hastalıktır; bu nedenle pediatrik nöromüsküler ekiplerce tanınması önemlidir. Aileye genetik danışmanlık verilmeli, taşıyıcı kardeşler gibi akrabalara test önerilmelidir
- **Sonuç:** Klinik uyarılarla erken teşhis edilen TK2 eks. vakalarında oral nükleozid tedavisi kayda değer iyileşme sağlayabilir. Bu hastalarda erken tanı ve nükleozid replasmanı mutlaka düşünülmelidir

Referanslar

1. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, et al. **Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy.** Ann Neurol. 2019 Aug;86(2):293-303. doi: 10.1002/ana.25506. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31125140; PMCID: PMC7586249
2. Berardo A, Domínguez-González C, Engelstad K, Hirano M. **Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies.** J Neuromuscul Dis. 2022;9(2):225-235. doi: 10.3233/JND-210786. PMID: 35094997; PMCID: PMC9028656.
3. Jou C, Nascimento A, Codina A, et al. **Pathological Features in Paediatric Patients with TK2 Deficiency.** Int J Mol Sci. 2022 Sep 20;23(19):11002. doi: 10.3390/ijms231911002. PMID: 36232299; PMCID: PMC9570075.
4. Bergonzini L et al. **Infantile TK2 Deficiency Causing Mitochondrial Encephalomyopathy With Migrating Focal Seizures.** Neurology. 2025 Apr 8;104(7):e213373. doi: 10.1212/WNL.00000000000213373. Epub 2025 Mar 3. PMID: 40030095; PMCID: PMC11879469.