

DERLEME REVIEW**Otozomal Resesif Optik Atrofiler****Autosomal Recessive Optic Atrophies**

Şaban Gönül* / **ORCID No:** 0000-0003-0803-1197, Serhat Eker** / **ORCID No:** 0000-0003-4107-7402

* Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

** Arş. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

Geliş Tarihi/Received: 24.05.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şaban Gönül, Akademi Mahallesi Yeni İstanbul Caddesi No:313, Selçuk Üniversitesi Alaeddin Keykubat Yerleşkesi, Selçuklu/Konya, 42130 **Tel./Phone:** +90506 600 50 13, **E-posta/E-mail:** drsabangonul@gmail.com

ÖZ

Otozomal resesif optik atrofiler son derece nadir olup, sıklıkla multisistemik hastalıklarla birlikte görülür. Optik atrofi doğumda veya doğumu takiben yenidoğan döneminde ortaya çıkabilir. Ciddi düzeyde görme bozukluğu, nistagmus ve belirgin optik disk solukluğu gözlemlenebilir. Görme alanı incelemesinde değişen derecelerde periferik görme alanı defektleri ve parasantral skotoma görülebilir. Otozomal resesif optik atrofiler izole görülebildiği gibi farklı sendromların bir parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Behr sendromu, Tip III 3-Metilglutakonik asidüri (Optik Atrofi Plus Sendromu veya Costeff Optik Atrofi Sendromu), Wolfram sendromu (DIDMOAD), ilerleyici işitme kaybı ve polinöropati ile birlikte otozomal resesif optik atrofi, Spastik kuadripleji-demans-ölüm (Opticocleodentate Dejenerasyon) ve Spinocerebellar ataksi otozomal resesif optik atrofinin görüldüğü klinik tablolarıdır. Erken çocukluk döneminde optik atrofi saptanan olgularda ayırıcı tanıda bu bozukluklar da göz ardı edilmemelidir. Bu olgularda iyi bir klinik değerlendirme, genetik araştırmalar ve pedigr analizi ile tanıya ulaşılması mümkündür. Erken tanı konulması morbidite ve mortalite oranlarının düşürülmesine katkı sağlayacaktır. Periyodik muayeneler ve erken rehabilitasyon ile olguların yaşam kalitesinin artırılması da mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Otozomal resesif optik atrofi, Behr sendromu, Tip III 3-Metilglutakonik asidüri, Wolfram sendromu, İlerleyici işitme kaybı ve polinöropati ile birlikte otozomal resesif optik atrofi, Opticocleodentate Dejenerasyon, Spinocerebellar ataksi, Optik sinir

ABSTRACT

Autosomal recessive optic atrophies are extremely rare and mostly seen with multisystemic diseases. Optic atrophy may occur at birth or in the neonatal period. Severe visual impairment, nystagmus and pronounced optic disc pallor may be observed. In visual field examination, varying degrees of peripheral visual field defects and paracentral scotoma can be seen. Autosomal recessive optic atrophy can be seen in several disorders including Behr syndrome, Type III 3-methylglutaconic aciduria (OpticAtrophy Plus Syndrome or Costeff Optic Atrophy Syndrome), Wolfram syndrome (DIDMOAD), autosomal recessive optic atrophy with progressive hearing loss and polyneuropathy, Spastic-Quadriplegia-Dementia- Death (Opticocleodentate Degeneration), and Spinocerebellar ataxia. These disorders should also be considered in the differential diagnosis in cases with optic atrophy in early childhood. It is possible to diagnose these cases with a good clinical evaluation, genetic investigations, and pedigree analysis. Early diagnosis can reduce the morbidity and mortality due to these disorders. It is also possible to increase the quality of life of the patients with periodic examinations and early rehabilitation..

Keywords: Autosomal recessive optic atrophy, Behr syndrome, Type III 3-methylglutaconic aciduria, Wolfram syndrome, Autosomal recessive optic atrophy with progressive hearing loss and polyneuropathy, Opticocleodentate degeneration, Spinocerebellar ataxia, Optic nerve

GİRİŞ

Otozomal resesif geçiş gösteren optik atrofiler, retinal gangliyon hücrelerini, retina sinir lifi tabakasını ve optik sinirin intraköküler kısmını etkileyebilir. Bu süreç özellikle maküler bölge liflerini etkileyerek fokal tutulumla neden olabileceği gibi diffüz bir tutulum da sergileyebilir. Otozomal dominant kalıtım gösteren optik atrofilere kıyasla son derece nadirdir ve bu olgularda sistemik hastalıklarla birliktelik daha sık görülmektedir.^[1]

Otozomal resesif optik atrofiler, doğumdan hemen sonra veya 3-4 yaşlarında başlayan görme keskinliğinde belirgin azalma, nistagmus, akromatopsi/diskromatopsi ve optik sinir solukluğu ile karakterizedir.^[2] Otozomal resesif kalıtım paternine sahip hastalıkların gelişiminde akraba evliliklerinin rolü olabileceği düşünülmektedir.^[3]

Görme alanı incelemesinde periferik daralma ve parasantral skotom saptanabilir.^[4, 5] Optik disk ileri derecede atrofiktir ve

derin çanaklaşma (cupping) gösterir. Peripapiller retinal arteriollerde daralma izlenebilir.^[6] Otozomal resesif optik atrofi sendromlarının son derece nadir görülmesi nedeniyle tanı konmadan önce Leber'in konjenital amorozisi ve optik atrofinin eşlik ettiği otozomal resesif kon distrofisi gibi retinal distrofilerin elektoretinografi (ERG) ve diğer muayene yöntemleri ile dışlanması gerekmektedir.^[7]

Otozomal resesif optik atrofiler izole olabileceği gibi farklı sistem tutulumları ile birlikte izlenebilir. Otozomal resesif optik atrofinin görüldüğü klinik tablolar arasında Behr sendromu, Wolfram (DIDMOAD) sendromu, 3 metilglutakonik asidüri Tip-III (Optik atrofi 3 proteini) (OPA3), ilerleyici işitme kaybı ve polinöropati ile birlikte otozomal resesif optik atrofi, Spastik kuadripleji-demans-ölüm (Opticocochleodentate Dejenerasyon) ve Spinocerebellar ataksi yer almaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda izole otozomal resesif optik atrofi için akraba evliliği olan bir ailenin incelenmesi sonucunda ilk kez 8. kromozom (8q21-q22) OPA6 geni (Optik Atrofi 6) (OMIM#258500) üzerinde bir lokus tanımlanmıştır.^[8] Ayrıca, Hanein ve arkadaşları, Kuzeybatı Afrika'da Mağrip bölgesinde yaşayan farklı ailelerde 11. kromozom (11q14.1-q21) üzerinde otozomal resesif optik atrofi için yeni bir lokus daha keşfetmişlerdir.^[9] Yaptıkları çalışmada etkilenen bireylerde "Transmembran protein 126A" (TMEM126A) geni germ hattı mutasyonu bildirmişlerdir. Hanein ve ark., TMEM126A genini sendromik olmayan otozomal resesif optik atrofilere yol açan genetik bir sebep olarak belirtmiştir.^[9] TMEM126A geni gelişmiş ökaryotlarda mitokondriyel bir proteini kodlamaktadır.^[10] Bu protein beyin, serebellum, fetal beyin, iskelet kası, testis, fetal retina pigment epiteli (RPE) ve fetal retinada sentezlenmektedir. Ayrıca, mitokondriyel disfonksiyona yönelik yaklaşımların optik nöropatilerin tedavisinde gerekli olduğunu da savunmaktadırlar. Désir ve ark. ise kromozom 11 (11q14.1-q21) OPA7 geni (Optik Atrofi 7) (OMIM#612989) üzerinde ikinci bir lokus tanımlayarak izole otozomal resesif optik atrofiler için genetik açıdan literatüre katkı sağlamışlardır.^[11] Otozomal resesif optik atrofi ile birlikte görülen klinik tablolar makalenin devamında alt başlıklar halinde incelenmiştir.

Behr Sendromu

Behr sendromu, optik atrofi, ilerleyici spastik paraparezi ve motor nöropati ile ilişkili ataksiyle birlikte görülebilen, genetik olarak heterojen bir hastalıktır.^[12] Behr sendromu ilk kez 1909'da oftalmolog Carl Behr tarafından erken çocukluk döneminde optik atrofi ve ataksi ile karakterize bir bozukluk olarak tanımlanmıştır.^[13] 1972 yılında Henkes ve ark. tarafından erken çocukluk çağında başlayan spinocerebellar dejenerasyon, belirgin görme azlığı ve mental retardasyon ile karakterize bir sendrom olarak bildirilmiştir.^[14] Bu konuda yerli literatürde ilk çalışma iki vaka takdimi olarak 1977 yılında Ülkü ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.^[15] Hastalığın son derece nadir görülmesinden dolayı insidans ve prevalans üzerine literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu hastalığa özgü bulgu olmadığı için, mevcut bulgulara neden olan diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulabilir. Klinik ve aile öyküsünün yanında radyolojik görüntülemeler ve genetik çalışmalar tanıyı desteklemektedir.

Behr sendromu, yaşamın ilk dekatında saptanan görme keskinliğinde ciddi düşüklük, nistagmus ve belirgin optik disk solukluğu ile karakterize kronik bir hastalıktır.^[16] Serebellar dejenerasyonu takiben ataksi, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular, pes kavus, periferik nöropati ve gelişme geriliği de oküler bulgulara eşlik edebilir.^[14, 17] Görme keskinliği Snellen eşeline göre 20/400-

20/66 düzeylerindedir. ERG'de herhangi bir patoloji görülmez. Optik atrofi çocukluk çağından sonra ilerleme göstermezken, diğer sistemik bulgular yaşamın 2. ve 3. dekatına doğru ilerleyerek belirgin hale gelebilir. Etkilenen kişilerin idrar analizinde anormal derecede yüksek 3-metilglutakonik asit atılımı tespit edilmiştir.^[18] Bu durum, bozukluğun mitokondriyel disfonksiyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Behr sendromu (OMIM#210000) gelişiminden kromozom 3q29 lokasyonunda OPA-1 (Dynamin benzeri 120 kDa protein) geninde homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır.^[19, 20] OPA1 fonksiyon bozukluğu, mitokondri iç membran yapısını ve bütünlüğünü bozarak sitokrom-c salınmasına ve kaspaz aktivasyonuna bağlı olarak apoptotik hücre ölümüne sebep olur.^[21] Kalıtım paterni otozomal resesif olmasına rağmen heterozigot taşıyıcılarda da hafif düzeyde bulgular izlenebilir. Ayrıca, OPA-1 geni üzerinden otozomal dominant geçiş paterni de Behr sendromunda bildirilmiştir.^[22-24] OPA-3, C12ORF65 ve C19ORF12 genlerinin de son yıllarda yapılan çalışmalarla hastalıkta rol alabileceği gösterilmiştir.^[17, 25-27] OPA-3 genindeki otozomal resesif mutasyon, Behr sendromunun yanında 3-metilglutakonik asidüri Tip-III (Costeff Sendromu) sendromunda da bildirilmiştir. Mitokondriyel fonksiyon devamlılığında temel rolü olan C12ORF65 geni, mitokondriyel kalıtım paterniyle Behr hastalığında tanımlanmıştır.^[17] Beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif bir bozuklukta rol oynayan C19ORF12 geninde meydana gelen homozigot mutasyonların da Behr sendromuna yol açabileceği gösterilmiştir.^[28]

Behr sendromu hastalarının beyin manyetik rezonans görüntülemelerin (MRG)'de beyaz maddede değişiklikler, serebellar atrofi ve optik sinir kılıfında genişleme gösterilmiştir.^[28-30] Post-mortem yapılan histopatolojik çalışmada optik sinirin intrakraniyal parçasında aksiyel ve intermediyer liflerde yaygın tutulum, kiazma ve optik traktus üzerinde gliosis izlenmiştir.^[31] Diğer bir çalışmada, 22 aylık bir bebekte post-mortem lateral genikulat cisiminde bilateral dejeneratif değişiklikler saptanmıştır.^[32]

Thomas ve ark., akraba evliliği olan ailenin iki jenerasyonunda Behr sendromu olan iki kadın ve üç erkek hastada mental retardasyon, demans, serebellar ataksi, piramidal bulgular ve periferik nöropati gözlemlenmiştir.^[22] Yapılan sinir biyopsisinin histopatolojik incelemesinde axonal dejenerasyon ve rejenerasyon bulgularının görüldüğü kronik nöropati bulguları; kas biyopsisinde ise spiral silindirik yapıda çok sayıda inklüzyon cisimcikleri bildirilmiştir.^[22] Ayrıca, başka bir patolojik çalışmada ise nöropil yapısında çok sayıda aksonal sferoidler görülmüştür.^[32]

Bonneau ve ark.'nın akrabalık bağı olmayan dört pediatrik vakayı sunduğu raporda, Behr sendromunda görülen bulgulara ek olarak gelişme geriliği, işitme kaybı ve serebellar atrofi ile ilişkili olarak dismetri, disartri gibi değişken semptomlar bildirilmiştir.^[20] Vakaların ebeveynlerinden ikisinde hafif şiddette optik atrofi de tespit etmişlerdir. 20 yaşında bir erkek olgunun sunulduğu vaka takdiminde, tipik bulguların yanında sural sinir biyopsisinde büyük çaplı miyelinli aksonlarda azalma, beyin-omurilik sıvısında laktat birikimi ve mitokondriyel disfonksiyon bildirilmiştir.^[19] Copeliovitch ve ark., İsrail ve Irak'ta yaşayan Yahudi göçmenler arasında Behr sendromu bulunan 17 hastanın kas iskelet sistemi bulgularının yanında hayatın ilk yıllarında tanı alan optik atrofi, nistagmus ve spastik ataksik yürüyüş rapor etmişlerdir.^[33] Bu olgularda yaşamın 2. dekatında ilerleyici kas kontraktürleri ve ataksi geliştiği ifade edilmiştir.

Behr sendromunun günümüzde kesin tedavisi bulunmamaktadır. Semptomlara yönelik destek tedavisi uygulanabilir. Behr

sendromu özellikle erken çocukluk döneminde optik atrofi gelişen olgularda düşünülmesi gerekmektedir. Otozomal resesif kalıtım paterninin yanında, otozomal dominant geçiş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Mitokondriyel hastalıklar, Spinocerebellar ataksi ve diğer nadir görülen serebellar ataksi ilişkili nörolojik hastalıklar ayırıcı tanıda yer almalıdır. Oftalmolojik değerlendirmenin yanında MRG ve genetik inceleme planlanmalıdır. Kas ve iskelet sistemi ilişkili bozukluklara ve az görmeye yönelik rehabilitasyon programları ile hastaların yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmelidir.

Wolfram (DIDMOAD) Sendromu

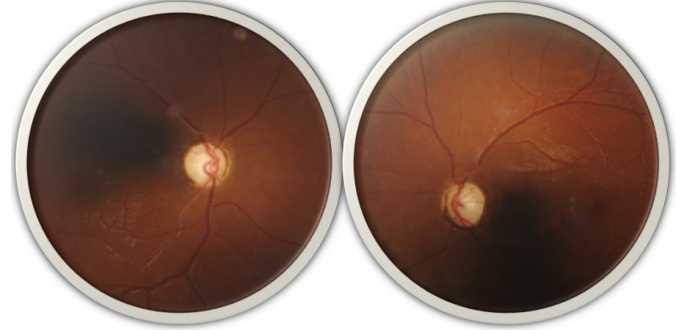
Wolfram sendromu (WS1; OMIM#222300), insülin bağımlı diabetes mellitus, diabetes insipidus, optik atrofi ve ilerleyici nörodejenerasyon ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur.^[34] İlk kez 1938 yılında Wolfram'ın gözlemlediği, daha sonra Wagener'in de tanımladığı 8 kardeşten 4'ünde diabetes mellitus ve optik atrofi birlikteliği ile tespit edilmiş bir hastalıktır.^[35,36] Son dönemdeki çalışmalarla gösterilen klinik ve genetik bulgular doğrultusunda Wolfram sendromu bir bozukluk spektrumu olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda geniş fenotipik varyasyonlar söz konusudur. Sensorinöral işitme kaybı, ataksi, hipogonadizm ve psikiyatrik bozukluklar da saptanabilmektedir. Hastalığın prevalansı hakkında geniş bir bilgi olmayıp coğrafik bölgelere bağlı 1/68.000-770.000 oranında değişmektedir.^[37-40] En yüksek prevalans 1/68.000 ile Lübnan ve 1/54.478 ile İtalya'da Sicilya bölgelerinde bildirilmiştir. Yüksek prevalansın sebebi olarak akraba evliliği gösterilmektedir.^[40]

Wolfram sendromu monogenik kalıtım paternine sahip nadir görülen ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Çoğunlukla 4. kromozomun kısa kolunda (4p16.1) lokalize Wolfram Sendromu 1 (WFS1) genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Daha az sıklıkta 'Ironsulfur domain protein 2 (CISD2)' (Wolfram Sendromu 2 - WFS2) genindeki patolojik varyasyonların da bu bozukluğun gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir.^[41] WFS1 genindeki mutasyon çeşitliliği klinik varyasyonların sebebidir. Wolfram hastalarında görülebilen kronik progresif oftalmopleji, bu hastalarda mitokondriyel bozuklukların birlikteliğini desteklemektedir. Bazı olgularda, Leber'in herediter optik nöropatisinde görülen 11778 mtDNA mutasyonunun tespit edilmiş olması bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca, bazı olgu sunumlarında mitokondriyel DNA mutasyonlarının eşlik ettiği Wolfram sendromlu olgular da bildirilmiştir.^[42, 43]

Wolfram sendromu, endoplazmik retikulum (ER) bozukluğunun bir prototipi olarak bilinmektedir.^[44] WFS1 geni, ER'de bulunan bir transmembran proteinini (wolfranin) kodlar. Bu proteinin disfonksiyonu kalsiyum homeostazisinin ve hücre siklusunun bozulmasına neden olur. Oluşan ER stresi, pankreas β hücreleri, nöronlar, retinal ganglion hücreleri ve oligodendrositler üzerinde dejenerasyona yol açar.^[34] Ayrıca, ER disfonksiyonu nöropsikiyatrik bulguların oluşumuna da neden olur.^[45]

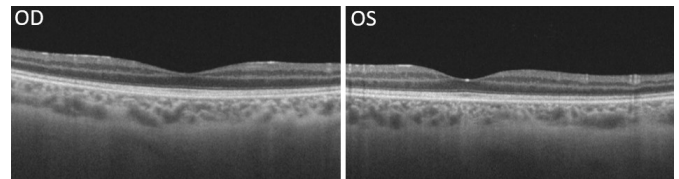
Wolfram sendromu, 6-10 yaş döneminde sırasıyla insülin bağımlı diabetes mellitus ve optik atrofi semptomlarına neden olur. Yaşamın 2. dekadı sonrasında diabetes insipidus, işitme kaybı, obstrüktif uyku apnesi, nörojenik mesane ve beyin sapı ve serebellar atrofi sonucu gelişen disfaji, ataksi ve santral uyku apnesi gelişebilir.^[46] Nörojenik mesane daha çok 3. dekatta görülürken, nörolojik anomaliler 4. dekatta belirginleşir. Palamar ve arkadaşlarının çalışmalarında, hastalarda optik atrofi ve diabetes mellitus ilk dekatta ortaya çıkmış olup, bulguların görülme zamanı literatür ile korelasyon göstermektedir.^[47] Hastalarda beyin sapı atro-

fisini takiben solunum yetmezliği gelişmesi sonucunda ortalama 30'lu yaşlarda (25-49 yaş) ölümle sonuçlanabilmektedir.^[41] Hastalarda santral diabetes insipidus %70, sensorinöral işitme kaybı %65, üriner sistem anomalileri %60-90 ve nörolojik bulgular yaklaşık %60 oranında görülebilmektedir.^[41]



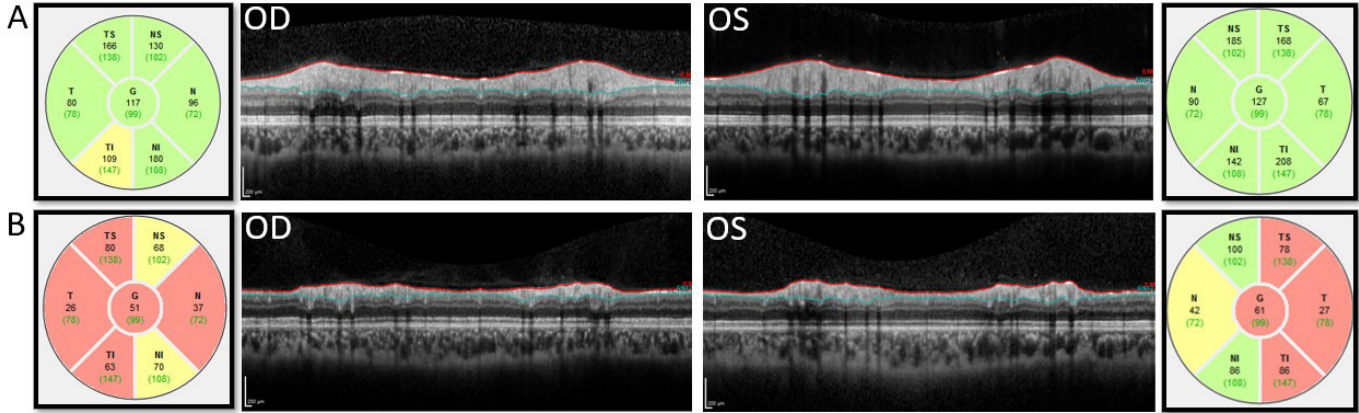
Resim 1: Wolfram sendromlu bir olguda izlenen bilateral optik atrofi

Oftalmolojik açıdan Wolfram sendromu erken evrelerinde hafif diskromatopsi ve optik atrofi izlense de görme keskinliği normal olabilir. İlerleyen evrelerde görme keskinliği 20/200 altına düşebilir. Ortalama 11 yaşında (6 hafta - 19 yaş) optik atrofi ve semptomları gelişmeye başlar. Çoğunlukla santral skotomun eşlik ettiği konsantrik görme alanı defektleri izlenir. Anormal pupil refleksleri ve horizontal nistagmus görülebilir. Optik disk diffüz soluktur ve hafif-orta düzeyde çanaklaşma (cupping) gösterir (Resim 1). Pigmenter retinopati ve bozulmuş ERG paterni %30 olguda bildirilirken; olguların %20'sinde diyabetik retinopati tespit edilmiştir. Görsel uyandırılmış potansiyellerde (VEP) azalma görülebilir. Retina incelmesinin, Wolfram sendromunun seyrinde bir takip belirtici olabileceğini söyleyen çalışmalara rastlamak mümkündür.^[48-50] Hoekel ve arkadaşlarının 5-25 yaş arası 18 Wolfram hastasını dahil ettiği optik koherens tomografi (OCT) çalışmasında anlamlı ölçüde retina sinir lifi tabakasında incelmeye bildirilmiştir.^[48] Köktekir ve arkadaşları, Wolfram hastalarında yaptıkları OCT analizinde retina sinir lifi tabakası ve maküla kalınlıklarında azalma tespit etmişlerdir.^[50] Bu çalışmada VEP latansları ile santral maküla kalınlığı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığının orta derecede negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.^[50] İki farklı olgunun OCT ile tetkik edilmiş santral maküla kalınlık ve retina sinir lifi tabakası analileri Resim 2 ve Resim 3'te verilmiştir.



Resim 2: Wolfram sendromlu bir olgunun Swept Source OCT ile ölçülen santral maküla kalınlığı sağ gözde (OD) 165 µm; sol gözde (OS) 154 µm'dir

Ayrıca, 18 hastanın %89'unda subnormal görme keskinliği, %94'ünde renkli görmeye bozulma, %100'ünde görme alanı defekti, %94'ünde optik disk solukluğu, %33'ünde artmış cup/disk oranı, %61'inde rölatif afferent pupilla defekti, %39'unda strabismus, %39'unda nistagmus ve %22'sinde katarakt tespit edilmiştir.



Resim 3: Kliniğimizde takip edilen Wolfram sendromlu bir olgunun tanı konulduğunda (A) ve 5 yıl sonraki muayenelerinde (B) retina sinir lifi tabakası kalınlığında belirgin azalma olduğu izlenmektedir.

[48] Başka bir çalışmada, ikiz kardeşlerde mikrosferofaki, konjenital katarakt, glom ve optik atrofi bildirilmiştir. [51]

Hastalığın tanısı genellikle juvenil başlangıçlı diabetes mellitus ile optik atrofi birlikteliğinin başka sebeplerle açıklanamaması sonucunda konulur. [39] Wolfram tanısı için optik atrofinin gösterilmesi gereklidir. Optik atrofi ve diabetes mellitus ayırıcı tanısında Friedreich Ataksisi, Alström Sendromu, İnfantil Refsum hastalığı ve Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu yer almaktadır. Beyin MRG, üriner sistem incelemesi, işitme testi ve kapsamlı oftalmolojik muayene tanı sürecinde yapılması gerekenler arasında bulunmaktadır. Beyin MRG'de diffüz serebral atrofi ile birlikte hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler nükleus dejenerasyonu sonucunda gelişen hipofiz bezindeki hiperintens sinyal azalması saptanabilir. [52]

Günümüzde Wolfram sendromunun, gelişmesini engelleyecek veya ilerlemesini durduracak herhangi bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Ancak, moleküler veya genetik düzeyde tedavi olanakları üzerinde çalışılmaktadır. ER homeostazını sağlamak, kalsiyum metabolizmasını düzenlemek ve protein katlanmasını regüle etmek ilk hedefler arasındadır. Wolfram sendromlu hastalarda ER'de protein katlanmasını modüle eden kimyasal şaperon olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US Food and Drug Administration) tarafından onaylı 4-fenilbütirik asit (PBA) ve tauroursodeoksikolik asit (TUDCA) kullanılabilir. [53] Bu tedavinin pankreatik Beta hücrelerinin korunmasında ve nörodejenerasyonun azaltılmasında etkili olduğu düşünülmektedir. [54] Dantrolene, pioglitazone, rapamycin ve valproik asit gibi bazı ajanlar da Wolfram sendromu tedavisinde değerlendirilen diğer ilaçlardır. [53] Optik atrofinin ilerlemesinin geciktirilmesinde idebenon veya dokosaheksaenoik asit kullanımının faydalı olabileceği bildirilmiş olsa da kapsamlı klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. [55]

Wolfram sendromu farklı organ sistemlerini etkileyen, multidisipliner yaklaşım gerektiren ciddi bir hastalıktır. Erken rehabilitasyon ile yaşam kalitesini artırılması, morbidite ve mortalite oranlarının azaltılması mümkündür. Oftalmolojik açıdan periyodik olarak görme keskinliği, renkli görme düzeyi, fundus muayenesi, görme alanı testi, VEP testi ve OCT analizi ile takipler planlanmalıdır.

Tip III 3-Metilglutakonik Asidüri (Optik Atrofi Plus Sendromu veya Costeff Optik Atrofi Sendromu)

Tip III 3-Metilglutakonik asidüri (MGCA3) (OMIM#258501), on yaşından önce başlayan optik atrofi ve/veya koreoatetoid hare-

ket bozukluğu ile karakterizedir. [56] Optik atrofi, yaşamın ilk yıllarında görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile ilişkilidir ve bazen infantil başlangıçlı horizontal nistagmus ile birliktedir. Çoğu hastada yürümeyi kısıtlayacak kadar şiddetli olan koreoatetoid hareket bozukluğu mevcuttur. Bazı hastalar küçük yaşlardan itibaren tekerlekli sandalyeye mahkumdur. Çoğu birey ikinci dekatta spastik paraparezi, hafif ataksi ve hafif bilişsel kusur gelişirse de hastalığın seyri nispeten durağandır.

19. kromozomun uzun kolu üzerinde (19q13.2-q13.3) veya OPA3 geni üzerindeki mutasyonların hastalık gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. OPA3, iki ekson ve 179 amino asit dizisinden oluşan peptidi kodlar. [56] OPA3 genindeki heterozigot mutasyon katarakt ilişkili otozomal dominant optik atrofi (OMIM#165300) ile ilişkili bulunurken, OPA3'ün her iki allelinde gelişen mutasyon MGCA3 ile ilişkili bulunmuştur. [57,58] OPA3 protein ürünü, mitokondriye lokalizedir ve retina, ekstraoküler kaslar, kornea ve lense sentezlenir. [59] Sıçan modelinde homozigot OPA3 mutasyonunun, retinal mitokondriyel krista yapılarında disorganizasyon ve fragmentasyon yaptığı bildirilirken; homozigot veya heterozigot OPA3 mutasyonu olan hastaların kültüre edilmiş cilt fibroblastlarında mitokondriyel ağda fragmentasyon olduğu gösterilmiştir. [58,60] Bu durum mitokondriyel disfonksiyon sonucunda gelişen optik atrofi ve nörolojik disfonksiyonunun patofizyolojisini açıklayabilir.

Hanan Costeff ve ark., 1989 yılında İsrail'de yaşayan Irak Yahudiler'inin oluşturduğu popülasyonunda, infantil optik atrofi ve erken başlangıçlı koreoatetoid hareketlerin baskın olduğu ekstrapiramidal hareket bozukluğu olan 19 hasta bildirmişlerdir. [61] 19 hastanın yaklaşık yarısında 20'li yaşlarda spastik paraparezi geliştiği gözlemlenmiştir. Hafif düzeyde bilişsel bozukluk ve ataksi sık görülen bulgular olarak tanımlanmıştır. Üç vakada ise nöbet gelişimi izlenmiştir. İdrarda 3-metilglutakonik asit ve 3-metilglutarik asit düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Behr sendromu ile benzer özellikler taşısa da nörolojik bulgular bu iki sendromu birbirinden ayırmaktadır. MGCA3 hastalığının kesin tedavisi yoktur. Semptomlara yönelik destek tedavisi uygulanmaktadır.

İlerleyici İşitme Kaybı ve Polinöropati ile birlikte Otozomal Resesif Optik Atrofi

İlerleyici işitme kaybı ve polinöropati ile seyreden herediter optik atrofi otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş paternleriyle görülebilmektedir. Optik atrofi, işitme kaybı ve polinöropati eş zamanlı olarak oluşmayabilir. Bu üç bulgudan ikisinin birlikte olması genetik bir arka plan olma ihtimalini güçlen-

dirmektedir. Genetik heterojenite olması farklı klinik fenotiplerin gelişmesi ile sonuçlanmaktadır.^[62] Otozomal resesif optik atrofi ile görülen formu (OMIM#258650), Iwashita ve ark. tarafından 1970 yılında optik atrofi, işitme kaybı ve distal nörojenik atrofi bulguları olan Koreli erkek ve kız kardeşle bildirilmiştir.^[63] 8 yaşında parmak fleksiyonu ve ulnar deviasyon gelişimi izlenen erkek kardeşte, 13 yaşında ilerleyici optik atrofi ve işitme kaybı saptanmıştır. 25 yaşına geldiğinde ise distal nörojenik tutulum ile alt ekstremitelerinde ciddi atrofi ve duyu kaybı izlenmiştir. Kız kardeşte ise üst ekstremitelerinde distal nörojenik tutulum sonucu zayıflık ve atrofi görülürken, optik atrofi ve işitme kaybı daha hafif olarak izlenmiştir. Kim ve ark., 1980'de rapor ettiği kız ve erkek kardeşte benzer bulgularla bu hastalığı tanımlayarak otozomal resesif kalıtım paterninden söz etmişlerdir.^[64]

Optik atrofi, işitme kaybı ve periferik nöropati, birbirleri içine geçebilen genetik sendromlarla birlikte bulunabilir. Saptanan bireylerin ileri genetik danışmanlık alması ve sistemik değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca kalıtım paterninin belirlenmesi için de detaylı bir aile hikâyesi alınmalıdır.

Spastik Kuadripleji-Demens-Ölüm (Opticohleodentate Dejenerasyon)

Son derece nadir olan otozomal resesif geçiş paterniyle karakterize Spastik kuadripleji-demens-ölüm (OCDD) (OMIM#258700), optik atrofi, ileri düzeyde işitme kaybı ve yenidoğan döneminden itibaren başlayan spastik kuadripleji tablosundan oluşur.^[65] Moleküler temeli veya genetik altyapısı henüz bilinmemektedir. İlk kez 1934 yılında Nyssenand van Bogaert tarafından optik sinir, kohlear sinir ve dentat nükleusun herediter dejenerasyonu olarak tanımlanmıştır.^[66] Daha sonra Muller ve Zeman optik, kohlear, dentat ve medial lemniskus sisteminde dejenerasyon olan iki erkek kardeşte bildirmişlerdir.^[67] İki hastada da ileri düzeyde optik atrofi ve işitme kaybı görülmüş; konuşma bozukluğu ve spastisite gelişimini takiben 10 yaşından önce ölüm gerçekleşmiştir. Literatürde bildirilen başka vakalarda da benzer bulgular görmek mümkündür.^[68-70] Sonuç olarak körlükle sonuçlanan görme kaybı ve ilerleyici kuadripleji yenidoğan döneminde başlar; işitme kaybı ve mental bozukluklar bu bulgulara eklenerek devam eder. Geç çocukluk döneminde demans gelişir ve ölüm ile sonuçlanır.

Schröder ve arkadaşları 2000'li yılların başında bu hastalığın bir peroksizomal hastalık olduğundan ilk kez söz etmiş ve fibroblast kültürlerinde D-bifonksiyonel protein eksikliği bildirmişlerdir.^[65] Bu protein, peroksizomda bazı yağ asitlerinin Beta-oksidasyon sürecinde ve safra asidi sentezinde görevlidir. Nöropatolojik incelemede orta derecede frontoparietal, insular korteks ve serebellum atrofisi gösterilmiştir. Elektron mikroskopisinde optik sinirin dejenere olmuş myelinli fiberlerindeki ve serebellum beyaz maddesindeki makrofajların sitoplazmalarında görülen bilaminar inklüzyonların karakteristik olduğu bildirilmiştir.^[65]

Spinocerebellar Ataksi

Spinocerebellar ataksi (SCA), yavaş ilerleyen ataksi ile karakterize bir grup nörodegeneratif herediter bozukluklar olarak tanımlanmaktadır.^[71] Yürüme bozukluğu ve denge güçlüğü erken belirtilerdir. Hastalık ilerledikçe el ve göz hareketlerinin zayıf koordinasyonu ve konuşma bozukluğu izlenebilir. Serebellum ve nöral yolların dejenerasyonuna sekonder geliştiği düşünülmektedir.^[72] Sporadik, herediter ve kazanılmış olarak karşımıza çıkabilen SCA hastalık grubu için yaklaşık 40 farklı alt tip tanımlaması yapılmıştır (SCA1-40).^[73] Herediter ataksiler, mendelian kalıtıma

göre otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olarak geçiş gösterebilmektedir.^[74]

Genel popülasyonda SCA prevalansının yaklaşık 1-5/100.000 olduğu tahmin edilmektedir.^[75] En sık otozomal dominant geçiş paterni ile kalıtım izlenmektedir. SCA hastalık grubunda dünyada en yaygın görülen tipler SCA 1, 2, 3, 6, 7 ve 8'dir.^[76, 77] En sık görülen bu alt tiplerde CAG (sitozin-adenin-guanin) trinükleotid tekrarları tespit edilmiştir.^[78] Dejenere nöronlara en sık serebellum, beyin sapı ve medullaspinaliste görülmüştür.^[79] Hastalığın başlangıç yaşı SCA alt tiplerine göre çocukluk döneminden geç yetişkin dönemine kadar farklılık gösterebilir. SCA tiplerine göre heterojen bulgular izlenebilmektedir. Ayrıca, oküler belirtiler SCA tipine göre de değişkenlik gösterebilir. Oftalmopleji, optik atrofi, pigmenter retinal dejenerasyon, nistagmus ve sakkadik değişiklikler görülebilmektedir.^[80,81] Optik atrofi özellikle SCA 1, 7, 9 ve 28 tiplerinde saptanmıştır. Optik atrofi izlenen SCA alt tipleri aşağıda ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

SCA1 (OMIM#606002), yeni ismiyle spinocerebellar ataksi ile aksonal nöropati-2 (SCAN2), 9. kromozomda lokalize (9q34.13) otozomal resesif geçiş paternine sahip SETX (Senataxin) genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Juvenil başlangıçlı ilerleyici serebellar ataksi, aksonal sensörimotor periferik nöropati ve artmış serum Alfa-fetoprotein düzeyi ile karakterizedir. Okülmotor apraksi %50 olguda bulunabilmektedir.^[82,83]

SCA7 (OMIM#609270), 11. kromozomda bulunan (11p15.4) TPP1 (Tripeptidilpeptidaz 1) geni mutasyonu sonucu oluşan otozomal resesif geçiş gösteren alt tiptir. Hayatın ilk iki dekatında ilerleyen yürüme bozukluğu, konuşma bozukluğu ve göz hareketlerinde bozukluk ile ortaya çıkar.^[84]

SCA9 (OMIM#612016), primer Koenzim Q10 eksikliği-4 (COQ10D4) olarak da tanımlanmakta olup, 1. kromozomda lokalize (1q42.13) ADCK3 (aarF domain içeren kinaz 3) gen mutasyonlarının otozomal resesif geçiş paterni ile meydana gelir. Sıklığı çok olmamakla birlikte SCA'nın tipik semptomlarının yanında optik atrofi de bildirilmiştir.^[15]

SCA28 (OMIM#618800), 5. kromozomdaki (5q33.3) THG1L (tRNA Histidin Guanilil transferaz benzeri 1) geninde meydana gelen homozigot mutasyonlar ile gelişir. Otozomal resesif kalıtım paterni bulunmaktadır. Erken çocukluk döneminde motor hareketlerde gecikme, yürüme bozukluğu ve disartri ile karakterizedir.^[85] Literatürde Shaheen ve ark. optik atrofi bulunan 18 aylık bir olgu bildirmişlerdir.^[86] Optik atrofinin diğer SCA tiplerine göre daha yaygın görüldüğü SCA 1, 7, 9 ve 28 tiplerinin dördünün de otozomal resesif geçiş paterni bulunduğu söylenebilir.

SCA'nın etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Semptomlara yönelik palyatif tedaviler söz konusudur. Kesin tanı moleküler çalışmalara dayanır. Anamnez, klinik muayene, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme çalışmaları tanıya yardımcı yöntemlerdir.

Sonuç

Otozomal resesif optik atrofi, yenidoğan döneminde ve yaşamın ilk dekatında görülebilen nadir bir bozukluktur. İzole olarak görülebileceği gibi sistemik hastalıkların bir parçası olarak da karşımıza çıkabilir. Bu dönemde karşılaşılan optik atrofinin etiyolojisinin ortaya çıkarılması için klinik olarak iyi bir değerlendirme yanında, genetik açıdan da iyi bir inceleme yapılmalıdır. Pedigri analizi ve ileri tetkikler doğrultusunda tanıya ulaşılması mümkündür. Tanı alan hastaların periyodik oftalmolojik muayeneleri yapılarak gerekli rehabilitasyon seçenekleri ile yaşam kalitelerinin artırılması mümkündür.

Kaynaklar

- Barbet F, Gerber S, Hakiki S, Perrault I, Hanein S, Ducroq D, et al. A first locus for isolated autosomal recessive optic atrophy (ROA1) maps to chromosome 8q. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(12):966-71.
- Votruba M, Aijaz S, Moore AT. A review of primary hereditary optic neuropathies. *J Inher Metab Dis.* 2003;26(2):209-27.
- Biousse V, Newman NJ. Hereditary optic neuropathies. *Ophthalmol Clin North Am.* 2001;14(3):547-68.
- Votruba M, Aijaz S, Moore AT. A review of primary hereditary optic neuropathies. *J Inher Metab Dis.* 2003;26(2-3):209-27.
- Khanh Vu TH, Zhu R, Yang L, Chen DF. Optic Nerve Structure and Pathologies. In: McManus LM, Mitchell RN, editors. *Pathobiology of Human Disease.* San Diego: Academic Press; 2014. p. 2115-25.
- Newman NJ. Chapter 8 Hereditary Optic Neuropathies. In: Kidd DP, Newman NJ, Biousse V, editors. *Blue Books of Neurology.* 32: Butterworth-Heinemann; 2008. p. 191-205.
- Newman N, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye.* 2004;18:1144-1160.
- Barbet F, Gerber S, Hakiki S, Perrault I, Hanein S, Ducroq D, et al. A first locus for isolated autosomal recessive optic atrophy (ROA1) maps to chromosome 8q. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(12):966-71.
- Hanein S, Perrault I, Roche O, Gerber S, Khadom N, Rio M, et al. TME-M126A, Encoding a Mitochondrial Protein, Is Mutated in Autosomal-Recessive Nonsyndromic Optic Atrophy. *Am J Hum Genet.* 2009;84(4):493-8.
- Meyer E, Michaelides M, Tee LJ, Robson AG, Rahman F, Pasha S, et al. Nonsense mutation in TMEM126A causing autosomal recessive optic atrophy and auditory neuropathy. *Mol Vis.* 2010;16:650-64.
- Désir J, Coppieters F, Van Regemorter N, De Baere E, Abramowicz M, Cordonnier M. TMEM126A mutation in a Moroccan family with autosomal recessive optic atrophy. *Mol Vis.* 2012;18:1849-57.
- McMacken G, Lochmüller H, Bansagi B, Pyle A, Lochmüller A, Chinnery PF, et al. Behr syndrome and hypertrophic cardiomyopathy in a family with a novel UCHL1 deletion. *J Neurol.* 2020;267(12):3643-9.
- Behr C. Die komplizierte, hereditäre-familiale Optikusatrophie des Kindesalters: ein bisher nicht beschriebener Symptomenkomplex. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1909;47: 138-160.
- Henkes HE, Deutman AF, Busch HFM: Behr disease, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds.): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 13, Amsterdam, North Holland, 1972, pp. 88-93.
- Ülkü A, Bölüköğlu S: Behr sendromu, *Ege Üniv. Tıp Fak. Derg.* 1977; 16:573-579.
- Waardenburg PJ. Different types of hereditary optic atrophy. *Acta Genet Stat Med.* 1957;7(2):287-90.
- Pyle A, Ramesh V, Bartsakoulia M, Boczonadi V, Gomez-Duran A, Herczegfalvi A, et al. Behr's Syndrome is Typically Associated with Disturbed Mitochondrial Translation and Mutations in the C12orf65 Gene. *J Neuromuscul Dis.* 2014;1(1):55-63.
- Sheffer RN, Zlotogora J, Elpeleg ON, Raz J, Ben-Ezra D. Behr's syndrome and 3-methylglutaconic aciduria. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(4):494-7.
- Carrelli V, Sabatelli M, Carrozzo R, Rizza T, Schimpf S, Wissinger B, et al. 'Behr syndrome' with OPA1 compound heterozygote mutations. *Brain.* 2015;138(Pt 1):e321.
- Bonneau D, Colin E, Oca F, Ferré M, Chevrollier A, Guéguen N, et al. Early-onset Behr syndrome due to compound heterozygous mutations in OPA1. *Brain.* 2014;137(Pt 10):e301.
- Loucks FA, Schroeder EK, Zommer AE, Hilger S, Kelsey NA, Bouchard RJ, et al. Caspases indirectly regulate cleavage of the mitochondrial fusion GTPase OPA1 in neurons undergoing apoptosis. *Brain Res.* 2009;1250:63-74.
- Thomas PK, Workman JM, Thage O. Behr's syndrome: A family exhibiting pseudodominant inheritance. *J Neurol Sci.* 1984;64(2):137-48.
- Marelli C, Amati-Bonneau P, Reynier P, Layet V, Layet A, Stevanin G, et al. Heterozygous OPA1 mutations in Behr syndrome. *Brain.* 2011;134(Pt 4):e169; author reply e70.
- Felicio AC, Godeiro-Junior C, Alberto LG, Pinto APM, Sallum JMF, Teive HG, et al. Familial Behr syndrome-like phenotype with autosomal dominant inheritance. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(4):370-2.
- Schaaf CP, Blazo M, Lewis RA, Tonini RE, Takei H, Wang J, et al. Early-onset severe neuromuscular phenotype associated with compound heterozygosity for OPA1 mutations. *Mol Genet Metab.* 2011;103(4):383-7.
- Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Reply: Early-onset Behr syndrome due to compound heterozygous mutations in OPA1. *Brain.* 2014;137(10):e302-e.
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF, Auer-Grumbach M, et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain.* 2010;133(3):771-86.
- Kleffner I, Wessling C, Gess B, Korsukewitz C, Allkemper T, Schirmacher A, Young P, Senderek J, Husstedt IW. Behr syndrome with homozygous C19ORF12 mutation. *J Neurol Sci.* 2015 Oct 15;357(1-2):115-8.
- Schramm P, Scheiing M, Rasche D, Tronnier VM. Behr syndrome variant with tremor treated by VIM stimulation. *Acta Neurochirurgica.* 2005;147(6):679-83.
- Pizzatto MR, Pascual-Castroviejo I. [Behr's syndrome. a report of seven cases]. *Rev Neurol.* 2001;32(8):721-4.
- Franceschitti A: L'atrophie optique infantile compliquée (Maladie de Behr), *J. G. Gnel. Hum.* 1966; 15:322-331.
- Horoupian DS, Zucker DK, Moshe S, Peterson HD. Behr syndrome: a clinicopathologic report. *Neurology.* 1979;29(3):323-7.
- Copeliovitch L, Katz K, Arbel N, Harries N, Bar-On E, Soudry M. Musculoskeletal deformities in Behr syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2001;21(4):512-4.
- Abreu D, Urano F. Current Landscape of Treatments for Wolfram Syndrome. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(10):711-4.
- Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet.* 1997;34(10):838-41.
- Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. 1938. pp. 715-718.
- Scolding NJ, Kellar-Wood HF, Shaw C, Shneerson JM, Antoun N. Wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brainstem and optic atrophy. *Ann Neurol.* 1996;39(3):352-60.
- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 1995;346(8988):1458-63.
- Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes care.* 1995;18(12):1566-70.
- Rigoli L, Bramanti P, Di Bella C, De Luca F. Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. *Pediatr Res.* 2018;83(5):921-9.
- Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep.* 2016;16(1):6-.
- Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genís D, Manzanares JM, Ferrer I, et al. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest.* 1996;97(7):1570-6.
- Rötig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, Saudubray JM, Rustin P, et al. Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome, MIM 222300). *J Clin Invest.* 1993;91(3):1095-8.
- Fonseca SG, Ishigaki S, Oslowski CM, Lu S, Lipson KL, Ghosh R, et al. Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. *J Clin Invest.* 2010;120(3):744-55.
- Cagalinec M, Liiv M, Hodurova Z, Hickey MA, Vaarmann A, Mandel M, et al. Role of Mitochondrial Dynamics in Neuronal Development: Mechanism for Wolfram Syndrome. *PLoS Biol.* 2016;14(7):e1002511.
- Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, Hoekel J, Karzon R, Wasson J, et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:64.
- Palamar Onay M AT, Üretmen Ö, Şaşoğlu AF, Köse S. Wolfram Syndrome by the Means of Three Patients. *Türk J Ophthalmol* 2007;37:60-63.
- Hoekel J, Chisholm SA, Al-Lozi A, Hershey T, Tychsen L. Ophthalmologic correlates of disease severity in children and adolescents with Wolfram syndrome. *J AAPOS.* 2014;18(5):461-5.e1.
- Zmysłowska A, Fendler W, Niwald A, Ludwikowska-Pawlowska M, Borowiec M, Antosik K, et al. Retinal Thinning as a Marker of Disease Progression in Patients With Wolfram Syndrome. *Diabetes care.* 2015;38(3):e36-e7.
- Köktekir BE, Bakbak B, Gönül Ş, Gedik Ş. Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Wolfram Syndrome. *Türk J Ophthalmol* 2014;44:212-215.
- Chacón-Camacho O, Arce-Gonzalez R, Granillo-Alvarez M, Flores-Limas S, Ramírez M, Zenteno JC. Expansion of the clinical ocular spectrum of Wolfram Syndrome in a family carrying a novel WFS1 gene deletion. *Ophthalmic Genet.* 2013;34(4):243-8.
- Hardy C, Khanim F, Torres R, Scott-Brown M, Seller A, Poulton J, et al. Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds

- demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *Am J Hum Genet.* 1999;65(5):1279-90.
53. Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, Orabona C, Mondanelli G, Grohmann U, et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med.* 2019;17(1):238.
 54. Shang L, Hua H, Foo K, Martinez H, Watanabe K, Zimmer M, et al. β -cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of Wolfram syndrome. *Diabetes.* 2014;63(3):923-33.
 55. Bababeygy SR, Wang MY, Khaderi KR, Sadun AA. Visual improvement with the use of idebenone in the treatment of Wolfram syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2012;32(4):386-9.
 56. Anikster Y, Kleta R, Shaag A, Gahl WA, Elpeleg O. Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. *Am J Hum Genet.* 2001;69(6):1218-24.
 57. Horga A, Bugiardini E, Manole A, Bremner F, Jaunmuktane Z, Dankwa L, et al. Autosomal dominant optic atrophy and cataract "plus" phenotype including axonal neuropathy. *Neurol Genet.* 2019;5(2):e322.
 58. Gaier ED, Sahai I, Wiggs JL, McGeeney B, Hoffman J, Peeler CE. Novel homozygous OPA3 mutation in an Afghani family with 3-methylglutaconic aciduria type III and optic atrophy. *Ophthalmic Genet.* 2019;40(6):570-3.
 59. Powell KA, Davies JR, Taylor E, Wride MA, Votruba M. Mitochondrial localization and ocular expression of mutant Opa3 in a mouse model of 3-methylglutaconic aciduria type III. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4369-80.
 60. Lam C, Gallo LK, Dineen R, Ciccone C, Dorward H, Hoganson GE, et al. Two novel compound heterozygous mutations in OPA3 in two siblings with OPA3-related 3-methylglutaconic aciduria. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:114-23.
 61. Costeff H, Gadoth N, Apter N, Prialnic M, Savir H. A familial syndrome of infantile optic atrophy, movement disorder, and spastic paraplegia. *Neurology.* 1989;39(4):595-7.
 62. Hagemoser K, Weinstein J, Bresnick G, Nellis R, Kirkpatrick S, Pauli RM. Optic atrophy, hearing loss, and peripheral neuropathy. *Am J Med Genet.* 1989;33(1):61-5.
 63. Iwashita H, Inoue N, Araki S, Kuroiwa Y. Optic atrophy, neural deafness, and distal neurogenic amyotrophy; report of a family with two affected siblings. *Arch Neurol.* 1970;22(4):357-64.
 64. Kim I, Ohnishi A, Kuroiwa Y. [Three cases of Charcot-Marie-Tooth disease with neural deafness-the classification and sural nerve pathology (author's transl)]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1980 Apr;20(4):264-70.
 65. Schröder JM, Hackel V, Wanders RJ, Göhlich-Ratmann G, Voit T. Optico-cochleo-dentate degeneration associated with severe peripheral neuropathy and caused by peroxisomal D-bifunctional protein deficiency. *Acta Neuropathol.* 2004;108(2):154-67.
 66. Nyssen R. La dégenérescence systématisée optico-cochleo-dentalee. *Rev Neurol(Paris).* 1934;2:321-45.
 67. Muller J, Zeman W. Dégénérescence systématisée optico-cochléo-dentalee. *Acta Neuropathol.* 1965;5(1):26-39.
 68. Hasaerts R. Optico-cochleo-dentatus degeneration with strio-thalamic extension of abiotrophy. *Encephale.* 1957;46(2):81-107.
 69. Levy M. Au sujet de deux cas de maladie héréditaire-dégénérative du système nerveux. *Rev port Pediat.* 1951;14:313-8.
 70. Meyer JE. über eine kombinierte Systemerkrankung in Klein-, Mittel- und Endhirn. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* 1949;182(5):731-758.
 71. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med.* 2013;15(9):673-83.
 72. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2004;3(5):291-304.
 73. Sun YM, Lu C, Wu ZY. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review. *Clin Genet.* 2016;90(4):305-14.
 74. Smeets CJLM, Verbeek DS. Cerebellar ataxia and functional genomics: Identifying the routes to cerebellar neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(10):2030-8.
 75. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-83.
 76. Whaley NR, Fujioka S, Wszolek ZK. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: A review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):33.
 77. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum.* 2005;4(1):2.
 78. Boz PB, Koç F, Sel SK, Güzel AI, Kasap H. Freidreich Ataksisi ve Spinocerebellar Ataksi Tip 1, 2, 3 ve 6'nin Genotipik ve Fenotipik Özellikleri. *Noro-Psikiyatri Arsivi.* 2016;53(2):115.
 79. Fan HC, Ho LI, Chi CS, Chen SJ, Peng GS, Chan TM, et al. Polyglutamine (PolyQ) Diseases: Genetics to Treatments. *Cell Transplant.* 2014;23(4-5):441-58.
 80. Paulson HL. The Spinocerebellar Ataxias. *J Neuroophthalmol.* 2009;29(3).
 81. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, Cerquetti D, Balej J, Millar Vernetti P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. *Eur J Neurol.* 2014;21(4):607-15.
 82. Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Németh AH, Le Ber I, Moniz JC, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet.* 2004;36(3):225-7.
 83. Ichikawa Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Kobayashi S, Takuma H, et al. Exome analysis reveals a Japanese family with spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1. *J Neurol Sci.* 2013;331(1-2):158-60.
 84. Dy ME, Sims KB, Friedman J. TPP1 deficiency: Rare cause of isolated childhood-onset progressive ataxia. *Neurology.* 2015;85(14):1259-61.
 85. Walker MA, Lerman-Sagie T, Swoboda K, Lev D, Blumkin L. Refining the phenotype of the THG1L (p.Val55Ala mutation)-related mitochondrial autosomal recessive congenital cerebellar ataxia. *Am J Med Genet A.* 2019;179(8):1575-9.
 86. Shaheen R, Maddirevula S, Ewida N, Alsahli S, Abdel-Salam GMH, Zaki MS, et al. Genomic and phenotypic delineation of congenital microcephaly. *Genet Med.* 2019;21(3):545-52.



Prof. Dr. Şaban Gönül

1976 tarihinde Niğde'de doğmuştur. İlk, orta ve lise eğitimini Adana'da tamamlamıştır. 2000 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş, 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda göz hastalıkları uzmanı ünvanını almıştır. 2011 tarihinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Yardımcı Doçent olarak atanmış, 2015 tarihinde Göz Hastalıkları Doçenti ünvanını kazanmıştır. Aynı sene ABD, Royal Oak, Michigan, William Beaumont Hospital'de Prof. Michael Trese ve Prof. Antonio Capone, Jr, ile vitreoretinal cerrahi üzerinde çalışmalar yapmıştır. 2021 yılında Profesör kadrosuna atanan Dr. Gönül ağırlıklı olarak arka segment cerrahisi ve retina-vitreus hastalıkları ile ilgilenmektedir.