

DERLEME REVIEW**Çocukluk Çağı Nörodejeneratif Bozukluklarında Optik Nöropatiler****Optic Neuropathies in Neurodegenerative Disorders of Childhood**

*Berker Bakbak / **ORCID No:** 0000-0002-7034-8040

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

Geliş Tarihi/Received: 30.05.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Berker Bakbak, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Alaaddin Keykubad Kampüsü, Konya **Tel./Phone:** +9332 241 50 00, **E-posta/E-mail:** drberkerbakbak@yahoo.com

ÖZ

Hereditör optik nöropatiler, optik sinir fonksiyonlarında azalma ile seyreden genetik geçişli bir grup hastalığı içerir. Bu hastalık grupları, klinik olarak değişkenlik gösterdiğinden tanı ve sınıflama kolay olmamaktadır. Bazı hereditör optik nöropatilerde, optik sinirde fonksiyon kaybı, hastalığın tek bulgusudur. Diğerlerinde çeşitli nörolojik ve sistemik anormallikler eşlik eder. Bu derlemede, çocukluk çağında nörodejeneratif bozukluklarında optik nöropatiler ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Optik nöropati, Mukopolisakkaridozlar, Lipidozlar, Lökodistrofiler, Canavan Sendromu.

ABSTRACT

The hereditary optic neuropathies comprise a group of heritable disorders accompanied with optic nerve dysfunctions. Due to clinical variability, diagnose and classification of the disease is difficult. In some hereditary optic neuropathies, optic nerve dysfunction is the only sign of the disease, whereas the others include various neurologic and systemic abnormalities. In this review, optic neuropathies in neurodegenerative disorders of childhood are discussed.

Keywords: Optic neuropathy, Mucopolysaccharidoses, Lipidoses, Leukodystrophies, Canavan Syndrome

Giriş

Hereditör optik nöropatiler, tipik olarak bilateral, simetrik, santral görme kaybı ile seyreden bir hastalık grubudur.^[1,2] Bu gruptaki hastalıkların çoğunda, santral veya santraçekal skotom ile sonuçlanan papillomaküler sinir lifi demeti tutulmuştur. Gangliyon hücre ve onların aksonlarındaki patoloji ve optik sinir hasar mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Optik sinir hasarı sıklıkla kalıcı ve ilerleyicidir. Hereditör optik nöropatileri sınıflandırırken, optik diskte solukluk ile seyreden primer retinal dejenerasyonları dışlamak gerekir. Retinal arter incilmesi bulgusu ve anormal elektroretinografi, retinal dejenerasyon ile primer optik disk bozukluklarını ayırt etmede yardımcı olur.

Kalıtsal optik nöropatiler, aktarım şekline göre sınıflandırılır. En sık izlenen kalıtım şekilleri; otozomal dominant, otozomal resesif ve maternal (mitokondrial) şeklindedir. Kalıtsal optik nöropatilerde, genetik sorun ve kalıtım şekli aynı olsa bile, hastalarda farklı klinik tablolar görülebilir. Buna karşın, farklı genetik sorunlar benzer fenotipik değişikliğe de sebep olabilir.

Hereditör optik nöropatiler, birçok farklı kalıtım türü gösterir; nükleer veya mitokondrial hasarlar nedeni ile oluşabilir. Özgün genetik defektler tespit edildikçe, hastalığın sınıflandırması da değişmektedir. Altta yatan genetik bozukluğun daha uygun tanımlanması, genetik danışmanlığı kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, ilgili

gen defektinin bulunması, genin detaylı tanımlanması, mutasyon durumunda oluşacak tablonun netleştirilmesi, optik sinirdeki fonksiyon bozukluğuna neden olan patofizyolojik mekanizmanın anlaşılmasını ve doğru tedavilerinin geliştirilmesini sağlamaktadır.

Bazı hereditör optik nöropatilerde, optik sinirde fonksiyon bozukluğu hastalığın tek bulgusu olabilir.^[3] Diğerlerinde çeşitli nörolojik ve sistemik anormallikler eşlik eder. Buna ilaveten, multisistem dejenerasyonlar gibi primer nörolojik ve sistemik bulgular ile seyreden kalıtsal hastalıklara optik atrofi eşlik edebilir.^[4,5] Bu derlemede çocukluk çağı nörodejeneratif bozukluklarında optik nöropatiler ele alınacaktır.

Mukopolisakkaridozlar (MPS), yetersiz glikozaminoglikan katalize eden lizozomal enzimin eksikliği nedeniyle meydana gelen anormal depolanmanın görüldüğü bir hastalıktır. MPS; kornea, bağ dokusu, kemik, kıkırdak doku ve retiküloendotelial sistemde depolanır. MPS IH (Hurler), MPS IS (Scheie), MPS IHS (Hurler-Scheie), MPS IIA ve IIB (Hunter), MPS IIIA ve IIIB (Sanfilippo), MPS IV (Morquio) ve MPS VI (Maroteaux-Lamy) otozomal resesif hastalıklardır; tip II ise X geçişlidir (Tablo 1).^[6]

Çoğu MPS'de, meningeal depositler beyin omurilik sıvısında emilim azalmasına neden olarak kafa içi basınç artışına, bu artış da optik atrofiye yol açar. Meningeal veya skleral mukopolisakkarid birikimine bağlı optik sinire lokal kompresyon izlenir. Optik sinir

Tablo 1: Çocukluk çağı nörodejeneratif bozukluklarda kalıtım şekli ve defektlerin bulunduğu ilgili gen

	Alt gruplar	Kalıtım şekli	İlgili Gen
Mukopolisakkaridozlar	MPS IH (Hurler)	OR	Kr 4p16
	MPS IS (Scheie)	OR	Kr 4p16
	MPS IIA ve IIB (Hunter),	X'e bağlı	I2S gen
	MPS IIIA ve IIIB (Sanfilippo)	OR	Kr 17q21
	MPS IV (Morquio)	OR	Kr 13p21
	MPS VI (Maroteaux-Lamy)	OR	Kr 17q21
	GM1 Gangliozidozis	OR	Kr 3p22
Lipidozlar	Tay-Sachs hastalığı	OR	Kr 15q23-q24
	Sandhoff hastalığı	OR	Kr 5
	İnfantil Neimann-Pick	OR	Kr 18
	İnfantil nöroaksonal distrofi	OR	Kr 22q12.3-q13.2
Gri maddede nörodejeneratif bozukluklar	Adrenolökodistrofi	X'e bağlı	ABCD1 gen
Beyaz maddede nörodejeneratif bozukluklar	Metakromatik lökodistrofi	OR	Kr 22q13.33
	Krabbe hastalığı	OR	Kr 14
	Canavan sendromu	OR	Kr 17p13

OR: Otozomal Resesif

Kr: Kromozom

rin gliyal hücrelerinde de mukopolisakkarid birikimi görülebilir.^[4,7] Korneal bulutlanma ve retinal dejenerasyon sıklıkla MPS I' de görülür.^[6] Beyin, iç organlar, bağ dokusu ve kemik tutulan diğer sistemik doku ve organlardır. Örneğin, Hurler (MPS IH) fenotipli bireylerde abdominal herni, dizostozis multipleks, eklem sertliği, organ büyümesi ve mental gerilik görülmektedir.^[6]

Hastalığın kesin tanısı, kültür fibroblastlarda veya izole lökositlerde, suni tabakalar (fluorojenik veya kromojenik) kullanılarak alfa-L-iduronidaz enzimin ölçülmesiyle konulur.^[8] İki yaşından önce yapılan allojeneik kemik iliği nakli, Hurler sendromunda progresyonu önler ve yaşamı uzatır. Allojeneik kemik iliği nakli tüm hastalara yapılamadığından Hurler sendromunda, gen tedavisi -eşleşmiş kardeş vericiye gerek olmadan- etkili olan bir diğer tedavi seçeneğidir.^[9]

Lipidozlar, otozomal resesif kalıtım gösteren lizozomal enzim depo hastalıklarıdır. İnfantil ve juvenil GM1 gangliozidozisde (GM1-1 ve GM2-2), GM2 gangliozidozisde (Tay-Sachs hastalığı, Sandhoff hastalığı) ve infantil Neimann-Pick hastalığında mental ve motor gerilik gözlenir.^[10]

Tay-Sachs hastalığı kromozom 15q23-q24 lokalize, otozomal resesif, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır.^[10] Hastaların çoğu bebek yaştadır ve bu hastalarda beta-N-asetilhekzoaminidaz A eksikliği bulunur. Sandhoff hastalığında ise hekzoaminidaz A ve B eksikliği vardır. Klasik Tay-Sachs hastalığı, erken başlayan mental

psikomotor gerilik ve takip eden paralizi, körlük, akustik uyarıya abartılı cevap ve nöbetler ile karakterizedir. Fundus muayenesinde, lipid dolu gangliyon hücreleri, fovea etrafında, merkezde kiraz kırmızısı leke bırakacak şekilde gri-beyaz saha oluşturur. Tipik olarak optik atrofi görülür.^[10]

Tay-Sachs hastalığının kesin tanısı, kültür fibroblastlarda veya lökositlerde, hekzoaminidaz A enziminin eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Aminotenzin ile bu hastalığı taramak mümkündür. Destekleyici tedavi uygulanır.^[10]

Gri maddede nörodejeneratif bozukluklar ile beraber görülen optik atrofi, bir takım hastalık gruplarını içerir. Bunlardan en önemlisi olan infantil nöroaksonal distrofi, kromozom 22q12.3-q13.2'deki PLA2G6 gen mutasyonu nedeniyle oluşan ve otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır.^[4,11] Bu hastalık, periferik ve santral sinir sisteminde (SSS) terminal aksonda oluşan nöroaksonal sferoidler nedeniyle oluşur.^[12] Gri madde boyunca şişmiş eozinofilik sferoidler, serebral dejenerasyona yol açmaktadır. Bu ilerleyici hastalık, yaşamın ilk iki yılında, psikomotor gerilik, bilateral piramidal yol bulguları, belirgin hipotoni ve erken dönem görsel değişiklikler ile başlar. Hastalarda görsel uyarılmış potansiyel (VEP) bulguları anormaldir. T2 ağırlıklı magnetik rezonans (MR) görüntülerde serebellar kortekste sinyal artışı ile beraber serebellar atrofi izlenir. Farina ve ark., infantil nöroaksonal distrofi 4 hastada MR'de incelenmiş optik kiyazma tespit etmişlerdir.^[12] Patolojik tanı için deri veya konjonktivada, periferik sinir uçlarındaki nöroaksonal sferoidlerin gösterilmesi gerekir. Destekleyici tedavi uygulanır.^[13]

Optik atrofi ile seyreden beyaz maddede nörodejeneratif bozukluklar; adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı ve Canavan sendromudur. Adrenolökodistrofi, bir ATPaz-bağlayıcı kaset protein olan ABCD1 gendeki mutasyon nedeniyle oluşan X'e bağlı kalıtım gösteren bir hastalıktır.^[4,14] Bu mutasyon, uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin (UZDYA) birikimi ile sonuçlanan peroksimal açıl koenzim A sentaz eksikliğine neden olur. Hastalık primer olarak, adrenal korteks, SSS'de myelini ve testislerde Leydig hücrelerini tutmaktadır.^[14] Erkek çocuklar genellikle 7 yaşında etkilenir. Dikkatsizlik, hiperaktivite, duygusal değişkenlik gibi davranışsal problemler ve nöbetler erken görülür. Ardından görsel ve işitsel bozulma meydana gelir. Periventriküler demiyelinizasyon, özellikle de arka serebral hemisfere lokalize olanlarda görsel kayıp fazladır. Demiyelinizasyonun ön yolağı etkilemesiyle optik atrofi belirgin hale gelir. MR'de hastaların %85'inde arka paryeto-oksipital beyaz maddede simetrik tutulum, %10'unda frontal tutulum ve kalanlarda asimetrik tarzda tutulum izlenir.^[15]

Tanı, serumda UZDYA düzeyinin ölçümü ile konur.^[16] Adrenomyeloneuropati genli asemptomatik hastalar, oleik asit ve UZDYA kısıtlı diyetten fayda görebilir.^[17] Uygun verici bulunursa erken dönemde kemik iliği nakli ile nörolojik ve nöroradyolojik iyileşme sağlanabilir.^[18,19]

Metakromatik lökodistrofi; arilsülfataz A eksikliği nedeniyle oluşan otozomal resesif bir hastalıktır.^[20] Progresif subkortikal -özellikle de arka serebral beyaz maddedeki demiyelinizasyon, demansa ve körlüğe yol açmaktadır. Juvenil ve yetişkin formu hastaların %50'sine yakınında optik atrofi izlenir.^[20] Histopatolojik çalışmalar; optik sinir, gangliyon hücre ve siliyer sinirlerde

metakromatik kompleks lipidlerin birikimini gösterir. Anormal miyelin metabolizması; yorgunluk, spastisite ve ataksiye yol açan periferik demyelinizasyona neden olur.^[21] Tanı, lökositlerde aril-sülfataz A eksikliğinin gösterilmesi ile konulur. Tedavide kemik iliği nakli uygulanabilir.^[21-23]

Krabbe Hastalığı; diğer adıyla globoid hücre lökodistrofisi, kromozom 14'te lokalize otozomal resesif bir bozukluktur.^[24] Bu progresif demyelinizan hastalık, galaktosilseramid- β -galaktosidaz eksikliği nedeniyle oluşur. Ekstrasellüler dokularda galaktosilseramid birikir ve perodik-asid-Schiff pozitifdir. Bu materyal, SSS'de beyaz maddede globoid hücreler olarak görülür.^[25] Tüm görme yolağı ve periferik sinirleri içeren diffüz demyelinizasyon sonucunda, bebeklik döneminde körlük ve psikomotor gerilik meydana gelir. Erken başlayan olgularda optik nöropati ağırdır.^[24] Husain ve ark. yaptığı nörofizyolojik bir çalışmada, erken başlangıçlı 20 Krabbe hastasının %53'ünde anormal flaş VEP bulunurken, geç başlangıçlı 6 olgularında normal VEP yanıtları aldığını bildirmiştir.^[26] Tanı, kültür fibroblastlarda veya lökositlerde, galaktosilseramid- β -galaktosidaz enziminin eksikliğinin gösterilmesi ile konur.^[25] Tedavide kemik iliği nakli uygulanabilir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile SSS bulguları iyileştirilebilir ve önlenebilir.^[26,27]

Canavan sendromu; kromozom 17pter- p13'deki ASPA genindeki nokta mutasyon nedeniyle oluşur.^[28] Bu nokta mutasyonu, aspartoasilaz yetersizliğine, bu da normal nöronların yanında şişmiş astrosilere ve beyaz maddede delikli dejenerasyona neden olmaktadır.^[29] Psikomotor gerilik ortaya çıkmadan önce yaygın simetrik bir lökoensefalopati gelişir. Erken bebeklik döneminde hipotoni, bacaklarda hiperekstansiyon, kolları hiperfleksiyon, körlük, ağır bilişsel gecikme ve megalensefali gelişir. Optik atrofi yaşamın 6 ile 10. aylarında belirgindir.^[29,30] Yaklaşık 18. ayda ölüm gözlenir. Tanı, kültür fibroblastlarda aspartoasilaz aktivite değerinde azalma ve idrarda aşırı N-asetil aspartat atılımının gösterilmesi ile konur.^[30] MR'de yaygın lökodistrofi ve T2-ağırlıklı görüntülerde globus pallidus lokalizasyonlu sinyal artışı izlenir. Destekleyici tedavi uygulanır.^[31]

Sonuç olarak herediter optik nöropatiler, optik sinir fonksiyonlarında azalma ile seyreden genetik geçişli bir grup hastalıktan oluşur. Bu hastalık grupları, klinik olarak değişkenlik gösterir ve bu nedenle tanı ve sınıflama kolay değildir. Bir kısım hastada izole optik nöropati saptanırken, bir kısım hastada çeşitli nörolojik ve sistemik anormallikler mevcuttur. Herediter optik nöropatili hastalarda kemik iliği nakli ve gen tedavisi, en etkili tedavi yöntemleridir.

Kaynaklar

- Newman NJ . Hereditary optic neuropathies. In: Miller NR, Newman NJ (eds). Walsh & Hoyt Clinical Neuro-Ophthalmology, Vol. 1, 5th edn. Williams & Wilkins: Baltimore. 1999;741-773.
- Biousse V, Newman NJ . Hereditary optic neuropathies. Ophthalmol Clin NA. 2001;14(3):547-568.
- Newman NJ, V Biousse. Hereditary optic neuropathies. Eye. 2004;18(11):1144-1160.
- Chan JW. Hereditary optic neuropathies. In: Chan JW (ed). Optic nerve disorders, Springer. 2014;189-192.
- Jones R, Hayouti HA, Oladiwura D, Karim R, Sawczenko A, Noor AD. Optic atrophy in children: Current causes and diagnostic approach. Eur J Ophthalmol. 2020;30(6):1499-1505.
- Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of muco- polysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. Hum Mutat. 1995;6(4):288-302.
- Collins ML, Traboulssi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. Ophthalmology. 1990;97(11):1445-9.
- Hall CW, Liebaers I, Di Natale P, Neufeld EF. Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysac- charide storage disorders. Methods Enzymol. 1978;50:439-56.
- Fairbairn LJ, Lashford LS, Spooncer E, McDermott RH, Lebens G, Arand JE, et al. Long-term in vitro correction of alpha-l- iduronidase deficiency (Hurler syndrome) in human bone marrow. Proc Natl Acad Sci. 1996;93(5):2025-30.
- Neufeld EF. Natural history and inherited disorders of a lysosomal enzyme, beta-hexosaminidase. J Biol Chem. 1989;264(19):10927-30.
- Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonke S, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A(2), is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. Nat Genet. 2006;38(7):752-4.
- Farina L, Nardocci N, Bruzzone MG, D'Incerti L, Zorzi G, Verga L, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: neuroradiological studies in 11 patients. Neuroradiology. 1999;41(5):376-80.
- Aicardi J, Castelein P. Infantile neuroaxonal dystrophy. Brain. 1979;102(4):727-48.
- Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Suzuki K, Richardson EP Jr. Adrenoleukodystrophy: a clinical and pathological study of 17 cases. Arch Neurol. 1975;32(9):577-91.
- Aubourg P, Chaussain JL, Dulac O, Arthuis M. Adrenoleukodystrophy in children: apropos of 20 cases. Arch Fr Pediatr. 1982;39(9):663-9.
- Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP, et al. Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. Neurology. 1981;31(10):1241-9.
- Kolodny EH. The adrenoleukodystrophy- adrenomyeloneuropathy complex: is it treatable? [Editorial] Ann Neurol. 1987;21(3):230-1.
- Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. N Engl J Med. 1990;322(26):1860-1866.
- Malm G, Ringden O, Anvret M, Döbeln UV, Hagenfeldt L, Isberg B, et al. Treatment of adrenoleukodystrophy with bone marrow transplantation. Acta Paediatr. 1997;86(5):484-492.
- Percy AK, Brady RO. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis with samples of venous blood. Science. 1968;161(3841):594-595.

21. Austin J, McAfee D, Armstrong D, O'Rourke M, Shearer L, Bachhawat BK. Abnormal sulphatase activities in two human diseases (metachromatic leukodystrophy and gargoyism). *Biochem J.* 1964;93(2):15C-17C.
22. Bayever E, Ladisch S, Philippart M, Brill N, Nuwer M, Sparkes RS, et al. A. Bone-marrow transplantation for metachromatic leucodystrophy. *Lancet.* 1985;2(8453):471-473.
23. Krivit W, Shapiro E, Kennedy W, Lipton M, Lockman L, Smith S, et al. Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1990;322(1):28-32.
24. Zlotogora J, Chakraborty S, Knowlton RG, Wenger DA. Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage. *Am J Hum Genet.* 1990;47(1):37-44.
25. D'Agostino AN, Sayre GP, Hayles AB. Krabbe's disease: globoid cell type of leukodystrophy. *Arch Neurol.* 1963;8:82-96.
26. Husain AM, Altuwajiri M, Aldosari M. Krabbe disease: neurophysiologic studies and MRI correlations. *Neurology.* 2004;63(4):617-620.
27. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, Wagner JE, Cornu G, Kurtzberg J, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med.* 1998;338(16):1119-1126.
28. Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, Matalon R. Cloning of the human aspartoacylase cDNA and a common missense mutation in Canavan disease. *Nat Genet.* 1993;5(2):118-123.
29. Matalon R, Michals K, Sebesta D, Deanching M, Gashkoff P, Casanova J. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet.* 1988;29:463-471.
30. Matalon R, Kaul R, Casanova J, Michals K, Johnson A, Rapin I, et al. Aspartoacylase deficiency: the enzyme defect in Canavan disease. *J Inherit Metab Dis.* 1989;12(suppl 2):329-331.
31. Wittsack HJ, Kugel H, Roth B, Heindel W. Quantitative measurements with localized 1H MR spectroscopy in children with Canavan's disease. *J Magn Reson Imaging.* 1996;6(6):889-893.



Prof. Dr. Berker Bakbak

Dr. Berker Bakbak, 1976 yılı İstanbul doğumludur. Lise eğitimini Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi'nde, tıp eğitimini İstanbul Tıp Fakültesi'nde almıştır. Göz hastalıkları ihtisasını Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesinde tamamladıktan sonra 2009-2010 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Nörolojik bilimler enstitüsünde Nörooftalmoloji eğitimi almıştır. 2012-2013 yılında Nebraska Üniversitesinde retina üzerine çalışmış olan Dr. Berker Bakbak, 2020 yılından itibaren profesör olarak Selçuk Üniversitesinde görev yapmaktadır