

DERLEME REVIEW

İkincil Optik Atrofi ile İlişkili Diğer Kalıtsal Sendromlar

Other Hereditary Syndromes Associated with Secondary Optic Atrophy

*Süleyman Korhan KARAMAN / ORCID No: 0000-0002-5902-5072

*Uzman Doktor, SBÜ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.06.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süleyman Korhan KARAMAN, SBÜ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Tel./Phone: +90 312 312 6261, E-posta/E-mail: korhan2004@yahoo.com

ÖZ

Optik nöropati, oftalmoloji pratiğinde sıklıkla rastladığımız, görme kaybını ciddi şekilde bozan bir nedendir. Sıklıkla glaukom gibi göz hastalıklarıyla birlikte görülse de sistemik nörodejeneratif sendromlarla da birlikte görülebilmektedir. Bu derlemede nadir görülen, genetik geçişli optik atrofiye sebep olan bazı sendromlara yer verdik. Bu sendromlarda mutasyona uğrayan genler sonucunda kodlanan proteinlerin yapısı bozulur. İlgili hücre içi kimyasal reaksiyonun etkilenmesiyle hücreSEL bozukluk fenotipe yansır.

Anahtar Kelimeler: Cockayne Sendromu, Leigh Hastalığı, Menkes Kinky Hair Sendromu, Nöronal Seroid-Lipofusinozis, Pantotenat Kinaz ile İlişkili Nörodejenerasyon, Smith-Lemli-Opitz Sendromu.

ABSTRACT

Optic neuropathy is a cause that seriously impairs vision loss, which we frequently encounter in ophthalmology practice. Although it is frequently seen with eye diseases such as glaucoma, it can also be seen together with systemic neurodegenerative syndromes. In this review, we have included some rare syndromes that cause genetically inherited optic atrophy. In these syndromes, the structure of the encoded proteins is disrupted as a result of mutated genes. Cellular disorder is reflected in the phenotype by affecting the related intracellular chemical reaction.

Keywords: Cockayne Syndrome, Leigh Disease, Menkes Kinky Hair Syndrome, Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses, Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration, Smith-Lemli-Opitz Syndrome

Giriş

Derlememizde nörodejeneratif optik atrofi yapan 6 sendromu inceledik. HücreSEL hasar Menkes sendromunda bakır mineralinin alımında, Leigh sendromunda oksidatif fosforilasyon mekanizmasında ve Cockayne sendromunda DNA tamir mekanizmasında bozukluğa bağlı meydana gelmektedir. Ayrıca hücre içinde nöronal seroid lipofusinoziste lizozomal enzim, Smith-Lemli-Opitz sendromunda 7-DHC, Hallervorden Spatz sendromunda demir birikimi neticesinde hasar görülebilir. Böylece nöronal hücrelerde olduğu gibi cilt ve saç gibi diğer hücrelerde de bozulmalar ve buna bağlı semptomlar meydana gelmektedir.

Nöronal Seroid Lipofusinozis

Nöronal seroid lipofusinozis (NCL) Baten hastalığı olarak da bilinen farklı genlerin tek gen mutasyonlarının neden olduğu, ilerleyici nörodejeneratif, lizozomal bir grup depo hastalığının genel adlandırılmasıdır.^[1] Çocukluk çağı hastalığı olup hayatın ilk on yılında motor ve bilişsel gelişimin durması ve gerilemesi ile görülür. İnsidansı ABD ve İskandinav ülkelerinde 1/12500 iken dünya genelinde 1/100000'dir. Genellikle otozomal resesif geçiş gösterir.^[2] Mutasyona uğrayan PPT1, TPP1, DNAJC5, CLN3, CLN5, CLN6,

MFSD8, CLN8, CTSD, GRN, ATP13A2, CTSF ve KCMT7 genlerinin isimlerine göre alt tiplere ayrılmış olup meydana gelen mutasyon sonucu hücre içi yapıları olan lizozomal enzim, lizozomal membran proteini, sitoplazmik protein ve endoplazmik retikulum membran proteini yapısal bozuklukları görülmektedir. CLN10 alt tipi haricinde tüm hastalarda ilk semptomun görülmesine kadar normal bir psikomotor gelişim görülmektedir. İlk semptom genellikle çocukluk çağında görülmesine rağmen ileri yaşlarda ortaya çıkan vakalar da bildirilmiştir. Tanı klinik olarak belirti veren hastalara genetik moleküler incelemeler, PPT1, TPP1 ve katapsin-D gibi lizozomal enzim tahlilleri, elektron mikroskopunda lenfosit incelemesi ile konulur. Lenfositte vakolizasyon CLN2 için tipiktir. Demans, epilepsi, motor bozulma ve görme kaybı en sık görülen semptomlardır. En sık görülen formu Jansky-Bielschowsky hastalığı olan CLN2/TPP1'de mutasyona bağlı sentezlenen lizozomal enzim tripeptidil peptidaz 1 (TPP1) kusurludur. İki yaş civarı konuşma yetisinde gerilemenin fark edilmesi ile erken tanı konulması mümkündür. 3 yaşından itibaren motor fonksiyonlarda görme ve yutma yetisinde de bozulmalar olur. Ergenlik döneminde hastalar kaybedilir.^[3, 4] Spielmeyer-Vogt-Sjögren-Batten hastalığı olarak bilinen CLN3 alt tipinde görme kaybı ön plandadır. Bu

hastalıkta retinitis pigmentosa ve adult kon-rod distrofisi de görülmektedir. Kufs hastalığının A ve B tipleri olarak bilinen CLN6 ve CLN13/CTSF ise diğerlerinin aksine çocukluk çağı sonrası başlangıçlı olup görme kaybı görülmemektedir. Tip A'da ilerleyici miyoklonik epilepsi, tip B'de ise motor gerilik görülür. Yetişkin başlangıçlı bir diğer alt tipi ise Parry hastalığı olarak bilinen CLN4/DNAJC5'tir. CLN7/ MFSD8 hastalığında geç infantil, juvenil ve yetişkin başlangıçlı tipleri vardır. Yetişkin tiplerinde adult maküler distrofi ve adult kon-rod distrofisi görülmektedir. Erken tanıda EEG kullanılır. CLN2 hastalığında düşük frekanslı fotik sitimülasyon ile posterior diken dalgalar görülür. CLN6 adult tipte düşük frekanslı sitimülasyon ile fotosensivite görülür. CLN1 hastalığında ise nöron ölümüne bağlı düz EEG görülür. MRG ile gri cevherin hacmi ve hastalığın progresyonu takip edilir.^[5]

NCL benzeri hastalıklar insanlarda görüldüğü gibi köpek, kedi, sığır, domuz, fare gibi memelilerde ve balık ve balık ve böceklerde de görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada Avustralya sığır köpeğinden alınan çeşitli beyin, retina ve kalp kesitlerinin florosan mikrografları incelenmiştir. Beyin kesitinde moleküler ve granüler tabakalar ile purkinje hücrelerinde, retina kesitinde gangliyon hücreleri ile iç ve dış pleksiform tabakada, kalp kesitinde ise kas hücrelerinde otoflorosan hücre içi birikimler görülmüştür.^[6]

Chang ve ark.'nın izledikleri 9 hastalık seride iki hastada retinitis pigmentosa ve optik atrofiye bağlı görme kaybı görülmüştür. Aynı zamanda serebellar atrofi ve ataksi görülmüş olup çocuklardan biri 9 yaşında kaybedilmiştir. 2 hastada ise flaş VEP ile uzamış p100 latansları izlenmiştir.^[7]

Tedavide şimdiye kadar klinik onayını almış tek bir ilaç vardır. 2017'de Biomarin ilaç firmasının geliştirdiği serliponaz alfa etken maddeli Brineura'dır. CLN2 hastalarında kullanılır. İlaç skalp altına cerrahi olarak implante edilmiş bir rezervuar vasıtasıyla iki haftada bir intraserebroventriküler infüzyonlar şeklinde uygulanır. Serliponaz alfa mannoz 6 fosfat reseptörü aracılığıyla nöronal hücrelere girer lizozomal TPP1 enziminde proteolitik aktivasyon sağlar. Bu da hastalığa sebep olan hücre içi TPP1 enzim birikimini azaltır.^[8]

Menkes Hastalığı

Bakır metabolizmasının X-linked geçişli hastalığıdır. Sorun hem bakır emiliminde hem de hücresel geçiştedir.^[9,10] İnsidans Avrupa'da 1/300000 iken Avustralya'da 1/40000'dir. Kadınlar genellikle asemptomatik olup nadir de olsa semptom gösterebilirler. ATPA7 proteini bakırın kan beyin bariyerinden geçişinde etkin rol oynar. ATPA7 gen ekzonlarında bozukluklar görülür. ATPA7'deki bozukluğa bağlı olarak bakırın hücre zarından geçişinde sorun vardır.^[11] Buna bağlı olarak kandaki bakır ve seruloplazmin seviyeleri düşüktür. Tanı aile öyküsünün olması durumunda prenatal genetik analizi ile de konulabilir.^[12] Erken çocukluk dönemi konnektif doku hastalığı olup beyinde ilerleyici nörodejenerasyon görülür. 3 aydan itibaren motor fonksiyonlarda azalma, hipotoni ve güçsüzlük ile belirtileri başlar. Ayrıca cilt gevşekliliği, pili torti diye adlandırılan yassılaşmış, kırılabilirlikleri artmış, etrafında torsiyone olmuş kıllar tipiktir. Yanakların sarkmasıyla karakterize tipik yüz görünümü görülür. Bu fenotip bakırın kofaktor olarak kullanıldığı dopamin beta hidroksilaz, sitokrom c oksidaz enzim akti-

vitelerinin azalmasına bağlı meydana gelmektedir.^[13] Beyin MRG bulgularında serebral ve serebellar atrofi, subdural sıvı birikimleri, intrakraniyal arter tortioziteri, beyaz cevher lezyonları, anormal myelizasyon görülmektedir. Muhtemelen bu bozukluklara bağlı olarak da hastaların büyük bölümünde geç infantil dönem başlangıçlı epilepsi görülmektedir.^[9] Bakır retinada elektriksel iletimin gerçekleşmesinde ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD)'da önemli bir mineraldir.^[11] YBMD' deki rolü muhtemelen antioksidan oluşu ile ilgilidir.^[14] ERG'de azalmış fotopik b dalgaları ve kaybolmuş skotopik b dalgaları izlenebilir. Ayrıca optik diskte solukluktan atrofiye kadar değişiklikler görülebilir.^[9, 15]

Tedavide bakır-histidin eksikliğinin tamamlanması kabul görmüştür. 3 yıldan fazla süren bakır alımında nefrotoksisite ve hepatotoksisite riski bulunmaktadır.^[16] Halen hastaları uzun süreli hayatta tutabilecek bir tedavi bulunmamaktadır. Hastalar genelde çocukluk döneminde kaybedilmelerine karşın 29 yaşına kadar bakır takviyesi ile yaşamış bir olgu da vardır.^[12]

Smith-Lemli-Opitz Sendromu

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS) otozomal resesif geçiş gösteren 11q13'te lokalize DHCR7 genindeki bozukluk neticesinde kolesterol metabolizması bozukluğu bulunan, zihinsel gelişim geriliğinin eşlik ettiği konjenital bir sendromdur. 7-DHC'yi kolesterole çeviren 7-dehidrokolesterol redüktaz enzim aktivasyonunda bozukluk vardır. Kolesterole dönüşemeyen 7-DHC birikir ve kolesterolün eksikliği görülür. Yapı taşı kolesterol olan adrenal hormonların ve safra asidinin eksikliği de görülür. Ancak steroid hormon eksikliği çok sık görülmez. Tip 1 ve 2 olmak üzere iki fenotipi vardır. Tip 1 hafif seyirli olup tip 2 ölümcül seyreder.^[17] İnsidans ülkelere göre farklılık göstermektedir. Çek Cumhuriyeti'nde 1/10000 Kanada'da ise 1/70000'dir. Afrika, Asya ve Güney Amerika ırklarında daha az görülür. Erkeklerde daha sık görülür.^[18] Çoklu malformasyonlar fenotipte görülür. Mental retardasyon ve postnatal büyüme geriliği sırasıyla %97 ve %85 oranında görülür. Bu iki bulguyu %80 ve %65 oranında mikrosefali ve yapısal beyin anomalileri izler. Gözdeki en sık bulgular ise %69 ile ptozis ve %23 ile katarakttır. Kranyofasiyel bozukluklar sıklıkla görülür. SLOS yüzü olarak adlandırılır. Bitemporal daralma, ptozis, basık burun kökü ve burun deliklerinin önden görülmesi durumu %90 sıklıkla görülür. Olguların yarısında polidaktili ve yarı damak görülürken önemli bir kısmında genitoüriner ve gastrointestinal bozukluklar ve konjenital kalp defektleri görülür. Atchaneeyasakul ve ark.'nın yaptıkları 8 olguluk seride bir olguda optik atrofi, bir olguda ise optik disk hipoplazisi tespit etmişlerdir.^[19]

Tedavide sentezlenemeyen kolesterol dışarıdan verilir. Günlük ihtiyaç çocuklarda 30-40 mg/kg iken yetişkinlerde 10 mg/kg'a düşer. Tedavi süreci ile hastalarda huysuzluk ve uyku sorunlarında gerileme gözlenir.^[20]

Cockayne Sendromu

İlk defa, bir olguda görülen cücelik, sağırılık ve retinal atrofi bulgularıyla 1936'da tanımlanmıştır. 3 alt grubu olup 3. alt grup hariç hastalar 1. Ve 2. dekatta ilerleyici nörodejenerasyon ile kaybedilir.^[21] Cockayne sendromu (CS) otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. CS'nin canlı doğum insidansı 1/250000 iken prevalansı 1/2500000'dir. CSA/ERCC8 ve CSA/ERCC6 genle-

rinde bozukluk vardır. Kseroderma pigmentosum ve trikotiodistrofi de olduğu gibi nükleotid eksizyon tamir mekanizmasındaki bozukluğun DNA hasarına neden olduğu bir hastalıktır. Ultraviyole radyasyon foto ürünlerine bağlı gelişir. Kaşeksi cücelik, mikrosefali, cilt altı yağ dokusu kaybı, buruşuk cilt görünümü, gaga burun, kambur duruş, fotosensitivite, erken yaşlanma ve ilerleyici nörodejenerasyon görülür.^[22]

CS'de göz bulguları önemlidir. Mikroftalmus, şaşılık, nistagmus ve fotofobi hastalığa eşlik eder. Kseroftalmi ve korneal opasiteler-band keratopati görülür. Midriyatiklere zayıf cevap veren miyotik pupillaları vardır. Katarakt önemli bir prognostik faktör olup 3 yaşından önce oluşur. Görülme sıklığı %36-86'dır. Lenti-globus izlenir. Retina distrofisindeki pigmentasyon tipik olarak tuz biber paternindedir. Görülme sıklığı %43-89'dur. Ayrıca pigmenter retinopati ve elektroretinogram anomalileri görülür. Retinada melanin pigment granüllerinin kaybı, lipofuscin birikimi, retinal pigment epitelinde atrofi ve hiperplazi, gangliyon ve dış nükleer hücre kaybı izlenir. Retinal bozukluklara çoğu zaman optik disk solukluğu ve atrofisi, demiyelinizasyon, akson kaybı ve gliosis de eşlik eder.^[23] Brodsky ve Renaud'un 2 olguluk serisinde psödopapilödem tespit edilmiş olup bu durum enoftalmus olan gözlerde optik sinirin skleral kanaldaki sıkışıklığına bağlanmıştır.^[24]

CS'de nörolojik bulgular geniş yer tutar. Miyelinizasyon anomalileri, beyin beyaz cevher atrofisi ve ilerleyici mikrosefali, tremor, ataksi, periferik nöropati görülür. İtme sorunları ve mental retardasyon görülür.

CS'de diğer sistem tutulumları da vardır. Ateroskleroz ve kardiyovasküler sistem bozuklukları, gastro-özafajial reflü ve beslenme bozuklukları, hipoplastik böbrekler ve renal bozukluklar gözlenir.

Optik atrofi retina pigment epitelinde değişiklikleri izlenir.^[25] CS'nda fotosensitivite artışı olmasına rağmen cilt kanserinin görülme sıklığı normal popülasyondan fazla değildir. CS'nda RNA polimerazın yokluğu transkripsiyonu olumsuz etkiler. Bu durum ise apoptozisi aktive eder. Apoptozis büyümenin gerilemesini ve nöral dejenerasyonu açıkladığı gibi kanser oluşumunun az oluşunu da açıklamaktadır.^[26]

Nance ve Berry'nin serisinde ölüm yaşı 3 ile 30 arasında değişmekte olup 34 vakanın 13 tanesi 11-19 yaş arasında kaybedilmiştir. Ölüm sebebi en sık 19 hastayla respiratuar sistem enfeksiyonları olarak görülmüştür.^[27]

Kesin tedavi bulunmamakla birlikte kök hücre nakli ile tedavi çalışmaları yapılmaktadır.^[22]

Tanı nöro-görüntüleme yöntemlerindeki bulgularla konulur. MRG ile beyin atrofisi ve beyaz cevher anomalileri izlenirken CT'de serebellar kalsifikasyonlar sıklıkla görülür.^[28]

Pantotenat Kinaz ile İlişkili Nörodejenerasyon

İlk defa 1922'de Alman araştırmacılar tarafından tanımlandığında Hallervorden Spatz sendromu olarak adlandırılmıştı. Bu hastalık artık pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon (PKAN) hastalığı olarak adlandırılır.^[29]

Patofizyoloji net olarak aydınlatılamamıştır. PKAN hastalığında, globus pallidus ve substantia nigra demir birikimi gözlenir. Demir granülleri mikroskopik olarak geniş astrositlerde, mikroglial hücrelerde ve nöronlarda lokalizedir. Bazen de hücre

dışında damar çeperi etrafında görülür.

Hayflick ve ark.'nın çalışmasında 98 aileden 123 hastayı araştırmışlardır. 66 hastada pantotenat kinaz 2 enzimini kodlayan PANK2 geninde mutasyonu tespit edilmiş olup klasik hastalık olarak tanımlanmıştır. Pantotenat B5 vitamini, B5 hücrelerdeki koenzim A sentezinde görev yapar. Koenzim A ise yağ asidi metabolizmasında önemli rolü vardır. Bozulması ile demirin hücre içi birikimi olur. 66 hastanın 45'inde elektroretinografik değişiklikler görülürken 2 hastada ise optik atrofi görülmüştür.^[30, 31]

PKAN hastalığı başlangıç yaşına göre 3'e ayrılmıştır. Çocukluk, ergenlik ve yetişkin başlangıçlı alt tipleri vardır. Pantotenat kinaz enziminin bağımlı fenotipi de erken ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılmıştır. Erken başlangıçlı fenotip ilk dekatta başlar, ekstraprimidal disfonksiyon görülür. Pigmenter retinopati sıklıkla görülür. Konuşma ve psikiyatrik bozukluklar ile karakterize ikinci ve üçüncü dekatta görülen geç başlangıçlı fenotipte ise pigmenter retinopati nadiren görülür.

Distonik postür, kaslarda sertlik ve koreoatetoz denilen istemsiz hareketler izlenir. Kortikospinal traktusta fonksiyon kaybı ve bilişsel bozukluklar görülür. Erken yetişkinlik çağında hastalar kaybedilir. Hastalığı iyileştirici bir tedavi bulunmamaktadır. Sistemik demir şalazyon tedavisinin teorik olarak iyileştirici olduğu düşünülse de pratikte beyindeki demiri uzaklaştıramadığı gibi semptomlarda da gerilemeye neden olmaz. Distoni ve tremora yönelik palyatif tedaviler uygulanmaktadır.^[32]

Serbest demir ferritin yapısını uyarır. Böylece mRNA translasyonu deprese olur. Bunun mekanizması ise şöyledir; doku demiri düşük olunca demir bağlayıcı proteinlerin (IRP1 ve IRP2) ferritin mRNA'daki demire duyarlı element (IRE)'e bağlanmasıyla mRNA translasyonu bloke olur. Dokudaki demir artarsa IRP ve IRE ayrılır ve ferritin mRNA translasyonu artar.^[33]

Leigh Sendromu

Leigh sendromu (LS) İlk defa 1951'de Denis Archibald Leigh tarafından 7 aylık ölü doğan erkek bebekteki nörolojik bulgular ile tanımlanmıştır. Hücre içi enerji üretimini sağlayan oksidatif fosforilasyon bozukluğuna neden olan mitokondriyal hastalıklar grubundadır. 75 farklı gendeki mutasyonların LS'na neden olduğu bilinmekte olup mutasyonlu yeni genler tespit edilmeye devam edilmektedir.^[34]

İnsidans 40000 doğumda 1'dir. Daha çok infant ve çocukluk dönemi başlangıçlı olup yetişkin başlangıçlı vakalar da bildirilmiştir. Bilişsel, görsel ve motor becerilerin kaybının görüldüğü bir hastalıktır.

Türkiye merkezli yapılan bir çalışmada iki ailede LS'na neden olan insan mitokondriyal hastalık geni olan TACO1 geninde mutasyon tespit edilmiştir. Hastalarda çocukluk çağı ile başlayan öğrenme güçlüğü ve optik atrofinin eşlik ettiği ilerleyici serebellar ve primidal sendrom bulguları görülmüştür.^[35] Bilateral simetrik lezyonlar beyin, talamus ve bazal ganglionlarda bulunur. Diğer mitokondriyal hastalıklarda da olduğu gibi kardiyomiyopatiye sıklıkla rastlanır. Kompleks I bozukluğu görülen Leber hastalığında olduğu gibi optik nöropati ve optik atrofi görülür.^[36] Hücreye enerji alımı sağlayan oksidatif fosforilasyonda görev alan 5 mitokondriyal kompleksin ilki olan kompleks I'deki bozukluğun LS'na neden olduğu gösterilmiştir.^[37]

Heidary ve ark.'nın 2 olguluk serilerinde LS'nda kompleks IV bozukluğunun da olduğu gösterilmiş olup optik atrofi olan 2 olguda C12orf65 geninde patolojik mutasyonlar ve kombine oksidatif fosforilasyon defisiti tip 7 (COXPD7) tespit edilmiştir. Hastalardan birinin MRG görüntülemesinde optik sinir kılıfında genişleme ile birlikte optik siniri çevreleyen serebrospinal sıvı ve incelenmiş optik sıvı izlenmektedir.^[38]

Hastalığın kesin bir tedavisi olmamakla birlikte Koenzim Q10, L-Karnitin, alfa lipoik asid, kreatin-monohidrat, biotin, tiamin, riboflavin takviyesiyle semptomlar azaltılmaya çalışılır. Özellikle koenzim Q10 ve sentetik türevleri olan idebenon ve EPI-743 verilen hastalarda umut verici düzeltilmeler olmaktadır. Ayrıca yaş ve aktiviteye uyumlu hazırlanmış olan diyet protokolüne uymak da beslenme sorunlarının sıklıkla yaşandığı mitokondriyal hastalıklarda yaşamsal kaliteyi arttırmaktadır. Kronik metabolik asidoz ve yüksek laktat seviyeleri beyin faaliyetini daha da bozabilmektedir. Bunu önlemek için bikarbonat ile tamponlama denenir ancak etkisi geçicidir. Diklorasetat, glikoz alımından sonra laktat seviyelerini düşürmekle birlikte hastalığın kötüye gidişini değiştiremediği gibi periferik nöropati gelişimine de sebep olabilir. Fizik tedavi ve psikoterapi ile beraber sayılan palyatif tedaviler LS'de halen ana tedavi yöntemini oluşturmaktadır.^[39]

Sonuç

Genetik hastalıklar mutasyonlar neticesinde meydana gelen bozuk genlerin nesiller boyu aktarılmasıyla nadir görülen hastalıklardır. Motor ve bilişsel gelişimde gerilemesi olan çocukluklarda tipik yüz görünümü de varsa genetik analiz ile kesin tanı konulup tedaviye başlanmalıdır. Ancak halen etkili tedaviler uygulanamamakta ve hastalar genellikle küçük yaşlarda kaybedilmektedir. Son zamanlarda antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-vazojenik etkileriyle gündemde olan eksüdatif senil maküla dejenerasyonunda da kullanılan resveratrol nöroprotektif özelliği ile Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde denenmeye başlanmış ve olumlu sonuçlar alınmış olup bu derlemede geçen sendromlarda da etkinliği araştırılmalıdır.^[40]

Kaynaklar

- Kim K, Kleinman HK, Lee HJ, Pahan K. Safety and potential efficacy of gemfibrozil as a supportive treatment for children with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis and other lipid storage disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):113.
- Jalanko A, Brault T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(4):697-709.
- Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016;13 Suppl 1:682-8.
- Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs*. 2019;33(4):315-25.
- Mole SE, Anderson G, Band HA, Berkovic SF, Cooper JD, Holthaus S-MK, et al. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. *The Lancet Neurology*. 2019;18(1):107-16.
- Katz ML, Rustad E, Robinson GO, Whiting REH, Student JT, Coates JR, et al. Canine neuronal ceroid lipofuscinoses: Promising models for preclinical testing of therapeutic interventions. *Neurobiol Dis*. 2017;108:277-87.

- Chang X, Huang Y, Meng H, Jiang Y, Wu Y, Xiong H, et al. Clinical study in Chinese patients with late-infantile form neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain Dev*. 2012;34(9):739-45.
- Johnson TB, Cain JT, White KA, Ramirez-Montealegre D, Pearce DA, Weimer JM. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(3):161-78.
- Manara R, D'Agata L, Rocco MC, Cusmai R, Freri E, Pinelli L, et al. Neuroimaging Changes in Menkes Disease, Part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(10):1850-7.
- Manara R, Rocco MC, D'Agata L, Cusmai R, Freri E, Giordano L, et al. Neuroimaging Changes in Menkes Disease, Part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(10):1858-65.
- Ackerman CM, Weber PK, Xiao T, Thai B, Kuo TJ, Zhang E, et al. Multimodal LA-ICP-MS and nanoSIMS imaging enables copper mapping within photoreceptor megamitochondria in a zebrafish model of Menkes disease. *Metallomics*. 2018;10(3):474-85.
- Ogata R, Chong PF, Maeda K, Imagi T, Nakamura R, Kawamura N, et al. Long surviving classical Menkes disease treated with weekly intravenous copper therapy. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;54:172-4.
- Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019;126(1):6-13.
- Stern BR, Solioz M, Krewski D, Aggett P, Aw TC, Baker S, et al. Copper and human health: biochemistry, genetics, and strategies for modeling dose-response relationships. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007;10(3):157-222.
- Ferreira RC, Heckenlively JR, Menkes JH, Bateman JB. Menkes disease. New ocular and electroretinographic findings. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1076-8.
- Stern BR. Essentiality and toxicity in copper health risk assessment: overview, update and regulatory considerations. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(2):114-27.
- DeBarber AE, Eroglu Y, Merckens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e24.
- Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(4):250-62.
- Atchaneeyasakul LO, Linck LM, Connor WE, Weleber RG, Steiner RD. Eye findings in 8 children and a spontaneously aborted fetus with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 1998;80(5):501-5.
- Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet*. 2000;37(5):321-35.
- Trese MGJ, Nudleman ED, Besirli CG. Peripheral Retinal Vasculopathy in Cockayne Syndrome. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(3):232-5.
- Wang S, Min Z, Ji Q, Geng L, Su Y, Liu Z, et al. Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction. *Protein Cell*. 2020;11(1):1-22.
- Karikkineeth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, Croteau DL, Bohr VA. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev*. 2017;33:3-17.
- Brodsky MC, Renaud DL. Pseudopapilledema in Cockayne syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;22:101035.
- Figueras-Roca M, Budi V, Morato M, Camos-Carreras A, Munoz JE, Sanchez-Dalmau B. Cockayne syndrome in adults: complete retinal dysfunction exploration of two case reports. *Doc Ophthalmol*. 2019;138(3):241-6.
- Hanawalt PC. DNA repair. The bases for Cockayne syndrome. *Nature*.

- 2000;405(6785):415-6.
27. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet.* 1992;42(1):68-84.
 28. Koob M, Laugel V, Durand M, Fothergill H, Dalloz C, Sauvanaud F, et al. Neuroimaging in Cockayne syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(9):1623-30.
 29. Bokhari MR, Zulfiqar H, Bokhari SRA. Hallervorden Spatz Disease. *Stat-Pearls.* Treasure Island (FL)2021.
 30. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(1):33-40.
 31. Leonardi R, Jackowski S. Biosynthesis of Pantothenic Acid and Coenzyme A. *EcoSal Plus.* 2007;2(2).
 32. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol.* 2001;25(2):102-8.
 33. Koeppen AH, Dickson AC. Iron in the Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol.* 2001;25(2):148-55.
 34. Schubert Baldo M, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh syndrome: a current look. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):31.
 35. Oktay Y, Gungor S, Zeltner L, Wiethoff S, Schols L, Sonmezler E, et al. Confirmation of TACO1 as a Leigh Syndrome Disease Gene in Two Additional Families. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(3):301-8.
 36. Wang SB, Weng WC, Lee NC, Hwu WL, Fan PC, Lee WT. Mutation of mitochondrial DNA G13513A presenting with Leigh syndrome, Wolff-Parkinson-White syndrome and cardiomyopathy. *Pediatr Neonatol.* 2008;49(4):145-9.
 37. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol.* 1996;39(3):343-51.
 38. Heidary G, Calderwood L, Cox GF, Robson CD, Teot LA, Mullon J, et al. Optic atrophy and a Leigh-like syndrome due to mutations in the c12orf65 gene: report of a novel mutation and review of the literature. *J Neuroophthalmol.* 2014;34(1):39-43.
 39. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJ, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(3):257-65.
 40. Komorowska J, Wątroba M, Szukiewicz D. Review of beneficial effects of resveratrol in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. *Advances in Medical Sciences.* 2020;65(2), 415-423.



Uzm. Dr. Süleyman Korhan Karaman

2004 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Uzmanlık eğitimi ni Harran Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladı. Askerlik görevini Merzifon Asker Hastanesinde yaptı. 2010 yılından bu yana SBÜ Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Retina biriminde görev yapmaktadır.