

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİK NÖROLOJİ BİLİM DALI

HEREDİTER ATAKSİLERDE SINIFLANDIRMA

Elif ACAR ARSLAN

DANIŞMAN: PROF. DR.MERAL TOPÇU

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim süresince ve tezimin oluşmasında katkıda bulunan danışman hocam Prof. Dr. Meral TOPÇU'ya çok teşekkür ederim. Bunun yanında hasta sağlamadaki destekleri ile Prof. Dr. Sabiha Aysun'a, Prof. Dr. Banu Anlar'a, Prof. Dr. Güzide TURANLI'ya, Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU'na, özellikle tanı alan hastalar için de destek olan Prof. Dr. Göknur HALILOĞLU'na en derin saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca yeni projeler ile ufku genişleten Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU'na desteği için çok teşekkür ederim. Bununla birlikte Nöroradyoloji bölümünden aldığım büyük destek için Prof. Dr. Kader KARLI OĞUZ'a ve Uzm. Dr. Rahşan Göçmen'e özel olarak teşekkürlerimi sunmak isterim. Tezimin istatistiği için defalarca bıkmadan ve yılmadan uğraşan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü'nden Dr. Eda KARASMAİLOĞLU'na teşekkür ederim. Ayrıca tez hastalarına katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniğine, Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nin tüm seçkin pediatrik nörologlarına ve Uzm. Dr. Meltem UZUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bununla beraber Hacettepe Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı'na ve Nöroloji Ana bilim Dalı'na ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince etraftaki çiçekleri ezmeden de bahçedeki en güzel çiçek olunabileceğini gösteren Sn. Prof. Dr. Sabiha AYSUN'a; sahada koşturmaktan öte, sonucun önemli olduğunu ve maçın asıl skorunu belirleyen de insanın zekası ve kıvraklığı olduğunu gösteren Sn. Prof. Dr. Meral TOPÇU'ya; muazzam bilgi birikiminin ancak çok cesur hekimlerin elinde gerçek yarara dönüşebileceğini gösteren Sn. Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU'na; çok çalışmanın ancak girişimcilik ruhuyla ve olumlu düşünce ile beslendikçe yükselen bir tema ve insanlığın öntülü açacak önemli bir değer olduğunun göstergesi Sn. Prof. Dr. Banu ANLAR'a; sahip olduğumuz asıl ve en büyük ülkenin çok çalışmak, akıllı olmak, güvenilir olmak, gelecek nesillerin elinden tutarak ve taşıdığı değerlere büyük bir özgülven içinde sahip çıkarak hep daha iyisi için mücadele etmek olması gerektiğinin göstergesi Sn. Prof. Dr. Güzide TURANLI'ya; ailevi değerlerin ve sevginin en az mesleki yaşam kadar önemli olduğunu her fırsatta hatırlatan ve vicdani değerlerin ve adaletin ve doğrunun insanı insan yapan asıl nitelik olduğunu gösteren Sn. Prof. Dr. Göknur HALILOĞLU'na; ancak ufku hür, vicdanı hür, dünya ile bütünleşmiş hekimlerin ülkemizin bilim düzeyini muasır medeniyetin seviyesine çıkarabileceğini gösteren Sn. Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU'na, bana örnek oldukları için çok teşekkür ederim.

Güçlü bilgi birikimi ve dostluğunu aramızdan ayrıldıktan sonra da benden hiç esirgemeyen ve tezim de dahil olmak üzere her zaman kendisinden çokça faydalandığım canım arkadaşım Uzm. Dr. Ülkühan KAYA'ya; iyi niyeti, insanlığı, sabrı ve yardımseverliği ile bana her zaman örnek ve çok iyi bir arkadaş ve yoldaş olan Yard. Doç. Dr. Bahadır KONUŞKAN'a; disiplinli, pragmatik ve materyalist yaklaşımı ile birlikte uyum içinde çalıştığımız Uzm. Dr. Çiğdem GENÇ SEL'e teşekkür ederim. Ayrıca yan dal eğitimim boyunca sonsuz desteğini ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nın ekibinin değerli üyeleri olan çok sevdiğim hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personel arkadaşlarımın tamamına ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım. Hayatta verdiğim en doğru karar olan ve varlığımı ruhsal olarak hep yanımda hissettiğim, hala ilk günkü gibi hayran olduğum sevgili eşime ve hep işlerimin bitmesini saatlerce bekleyip sonunda kendisine ayırdığım kısacık zaman dilimiyle yetinmesini öğrenen dünyadaki en değerli varlığım biricik oğluma, tüm eğitim hayatım boyunca maddi, manevi desteği ile daima arkamda duran sevgili aileme ve bana yardımcı olan diğer tüm değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma sonsuz olarak teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocukluk çağı serebellar ataksileri edinsel ve herediter olarak başlıca iki grup altında incelenir. Herediter ataksiler, dejeneratif olup son derece heterojen bir gruptur. Literatürde herediter ataksiler otozomal resesif serebellar ataksi, erken başlangıçlı serebellar ataksi, otozomal resesif spinoserebellar ataksi gibi sınıflandırılmıştır. Nadir bir grubunun tedavi olasılığı olabilmesine karşın özellikle genetik danışmanlık için özgül tanı önemlidir. Çalışmamızda ataksi ve serebellar sistem yakınmaları ile kliniğimizde takip edilmekte olan hastaların, tanılarını ve özelliklerini analiz ederek herediter ataksilere yaklaşım getirmeye çalıştık.

HASTALAR ve METOD: Eylül 2010-Şubat 2013 yılları arasında polikliniğimize başvuran 30.000 hastadan, ataksi yakınması olan veya muayenesinde serebellar ataksiyi telkin eden bulguları olan 196 dosya seçildi. Çalışmaya alınan dosyalar yaş, cinsiyet, klinik özellikler, özgeçmiş, soygeçmiş, baş çevresi ve bilişsel özelliklerine ve diğer nörolojik bulgularına, laboratuvar incelemelerine, kan ve idrar tetkiklerine, kranial görüntüleme bulgularına göre değerlendirildi. Edinsel ve malformasyona bağlı ataksiler çalışmaya alınmadı. Herediter ataksiler çalışmaya alındı. Kaydedilen bilgilerin özelliği sonucunda tanısı alamayan grup (grup I), tanı alan grup (grup II) şeklinde 2 gruba ayrıldı.

BULGULAR: Hastaların % 45.4'ü kız, %54.6'sı erkek olup ortalama yaşları yedi olarak saptandı. Olguların % 66.8'inin aile öyküsünde akrabalık bulunuyordu. Grup I (tanı alamayan grup) 157 (% 81.1) hastadan, grup II (tanı alan hastalar) 39 (%19.9) hastadan oluşmakta idi. Tanı alan grup (grup II) derin tendon reflekslerinin alınmaması, EMG'de polinöropatik değişiklikler olması, VEP ve ERG'nin patolojik olması, tanı almadan önceki mental ve motor gelişim basamaklarının normal olması

bakımından tanı alamayan gruptan (grup 1) farklı idi ($p<0.05$). Bir başka deyişle bu faktörler hastaların tanı almasını kolaylaştırmıştı. Buna karşın MRG bulgularında serebellar atrofi ve/veya diğer patolojilerin beraber bulunması tanı konulmasını güçleştiren etmenlerdendi ($p<0.01$). Epilepsi ve mental retardasyonunun eşlik etmesi tanı grupları arasında bir farklılık oluşturmamıştı. Hastalardan 153' ünün sistemimizde olan radyolojik görüntülemeleri objektif olarak değerlendirildiğinde, hastaların % 67.9'una vermiş, % 52.2'sine serebellum atrofisi, 56 (%36.6)'sına periventriküler sinyal değişikliği eşlik ediyordu. Veriler birbirleri ile karşılaştırıldığında periventriküler sinyal değişikliği ile basal ganglion sinyal değişikliği arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p< 0.01$). Tanı grupları cinsiyet, aile öyküsü, mental retardasyon, vitamin B12, vitamin E, epilepsi, bazal metabolik tetkikler, organomegali, BAER açısından birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).

SONUÇ: Nöropati varlığı, VEP, ERG anormallikleri, tanı öncesindeki mental motor gelişim basamaklarının normal olması, akrabalık olması hastaların tanı almalarını kolaylaştıran etmenlerdi. Mental retardasyonu olan hastalar görece daha ilerleyici seyirli hastalık grubunda yoğunlaşıyordu. Kranial MRG'de serebellar atrofi ve/veya eşlik eden diğer patolojilerin bulunması tanı koymayı güçleştiren etmenlerdi. Bu nedenle ataksiye yaklaşımda baş çevresi, derin tendon reflekslerinin varlığı, EMG'de polinöropati olup olmadığı kaydedilmeli idi. Ayrıca kranial görüntülemelerde serebellar atrofi ve/veya başka patolojilerin varlığı ve epilepsinin tabloya eşlik etmesi halinde tanı koyma adına daha fazla uğraşı gerektirmekte idi.

Anahtar Kelimeler: Serebellar ataksi, herediter ataksi, edinsel ataksi, serebellar atrofi

ABSTRACT

INTRODUCTION AND PURPOSE: Cerebellar ataxia in childhood is examined under two major groups as acquired and inherited. Hereditary ataxias are degenerative and represents a highly heterogenous group. Hereditary ataxias are classified as autosomal recessive hereditary ataxia, early-onset cerebellar ataxia, autosomal recessive spinocerebellar ataxia in the literature. Although there may be the possibility of treating few causes of inherited cerebellar ataxia in childhood, specific diagnosis is especially important for accurate genetic counseling. In our study, we tried to find a new approach to hereditary ataxias by analyzing the characteristic features and diagnosis of the patients that have been followed in our clinic with the pathologic signs of cerebellar system and ataxias.

MATERIAL AND METHODS: Hundred and ninty-six patients were selected among 30.000 patients admitted to our clinic between September 2010 and February 2013. Patient files included in the study were evaluated according to age, gender, clinical features, history, family history, head circumference and cognitive characteristics, and other neurological signs, laboratory examinations and tests, cranial imaging findings. Acquired ataxias and ataxias due to malformation were excluded from the study. Hereditary ataxias were enrolled. After the evaluation of patient files, the study groups were divided into 2 distinct groups according to clinical course of the disease as follows: Patients who has not diagnosis are called as Group 1, patients that have the diagnosis are called as group II.

RESULTS: Patient's median age are seven, 45.4% of them are female and 54.6% of them were male and 66.8% of the patients have a family history of consanguinity. Group 1 (who has not the diagnosis) group 2 (who has diagnosis), were composed of

157 (81.1%), 39 (19.9%) patients in order respectively. Group II (who has diagnosis) were different from group 1 in terms of clinical signs as the patients in this group have absent deep tendon reflexes, polyneuropathic changes in EMG, pathological findings in VEP and/or ERG, normal developmental milestones before diagnosis ($P < 0.05$). In other words, diagnosis of patients was facilitated by these factors. In contrast, if cerebellar atrophy with/without other pathologies exists in MRI, diagnosis would be more complicated and challenging ($P < 0.01$). There was no difference between groups according to epilepsy and mental retardation. According to objective evaluation of the radiological imaging of our 153 patients from the hospital MRI registry, we found that that 67.9% of the patients and 52.2% of the patients were accompanied by vermian and cerebellar atrophy respectively. Fiftysix patients (36.6%) were accompanied by periventricular signal change. When radiological findings were compared with each other, there was a significant correlation between signal changes in the basal ganglia and signal changes in periventricular area. Diagnosed groups of patients did not differ from the other group in terms of gender, family history, presence of mental retardation, vitamin B12, vitamin E, epilepsy, basal metabolic tests, organomegaly and BAER ($P > 0.05$).

CONCLUSION: History of consanguinity, the presence of neuropathy, VEP and ERG abnormalities, normal developmental milestones before diagnosis cause earlier and easy diagnosis. Cerebellar atrophy with/without other pathologies on MRI are the factors that make the diagnosis even more difficult. Therefore, presence of deep tendon reflexes, presence or absence of polyneuropathy on EMG, results of VEP and ERG tests must be recorded when defining an approach to childhood ataxias.

Moreover presence of cerebellar atrophy with/without other cranial pathologies and epilepsy and presence of mental retardation make the diagnosis more challenging.

Key Words: Cerebellar ataxia, hereditary ataxia, acquired ataxia, cerebellar atrophy

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1-GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	4
2-1-Ataksinin Tarihçesi, Gelişimi ve Epidemiyolojisi	4
2-2- Serebellumun Anatomik Olarak Sınıflaması.....	6
2-3-Serebellumun Fonksiyonel Olarak Sınıflaması.....	7
2-4- Histoloji ve Fizyolojisi.....	9
2-5-Serebellum Devrede Rol Alan Başlıca Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler.....	15
3- ATAKSİ SINIFLAMASINDAKİ YAKLAŞIMLAR	16
4- KALITIMSAL DEJENERATİF ATAKSİLER	22
4-1-Otozomal Resesif Ataksiler	22
4-1-1-Friedreich's Ataksisi	23
4-1-2-Ataksi-Telenjektazi	25
4-1-3-Metabolik Bozukluklar.....	27
4-1-3-1-Aminoasidopatiler	27
4-1-3-2-Üre siklus bozuklukları	27
4-1-3-3-Laktik asidoz ile giden hastalıklar.....	28
4-1-3-4-Lökodistrofiler.....	29
4-1-3-5- Lizozomal Hastalıklar	30

4-1-3-6-Peroksizomal Hastalıklar.....	32
4-1-3-7-Glikozilasyon Bozuklukları.....	33
4-1-4-Mitokondriyal Hastalıklar	34
4-1-5-Daha Nadir Görülen Otozomal Resesif Ataksiler	38
4-1-5-1-Spinal Kordu Etkileyen Ataksiler	38
4-1-5-2-Duyusal Motor Nöropati ve Serebeller Atrofi ile Görülen Ataksiler	40
5-DİĞER NADİR GÖRÜLEN HASTALIKLAR	41
6-OTOZOMAL DOMİNANT ATAKSİLER.....	4
7- X'E BAĞLI ATAKSİLER.....	46
8-GEREÇ ve YÖNTEM	47
8-1-GEREÇ.....	47
8-2-YÖNTEM.....	48
9-İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
10- BULGULAR	49
11-TARTIŞMA.....	71
12-SONUÇLAR ve ÖNERİLER	83
12-1- SONUÇLAR	83
12-2-ÖNERİLER	87
13-KAYNAKLAR.....	88

KISALTMALAR

ABL: Abetalipoproteinemi

AT: Ataksi telenjiektazi

ALD: Adrenolökodistrofi

AMPA reseptörü: Aminopropiyonik asit reseptörü

AOA1: Ataksi- okülomotor apraksi tip 1

AOA2: Ataksi-okülomotor apraksi tip 1

ARSACS: Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi

ARCA3 (ANO10): Otozomal resesif serebellar ataksi tip 3

ATM: Mutant ataksi- telenjiektazi geni

Atipik NAD: Atipik Nöroaksonal Distrofi

AVED: E vitamini eksikliği ile beraber olan ataksi

BAER: Beyin sapı işitsel potansiyeli

BUN: Kan üre nitrojen

CACH: Santral hipomiyelinizasyonla beraber serebellar ataksi

CDG: Konjenital glikolizasyon bozuklukları

CK: Kreatin kinaz

CTX: Serebrotendinöz ksantamatoz

DWI: Difüzyon baskılı görüntüler

DRPA: Dentat-rubral-pallidüsyen atrofi

eIF2B: Ökaryotik translasyon initiation faktörünü

EKO: Ekokardiyografi

EMG: Elektromiyografi

ETC: Elektron taşıma zinciri

ERG: Elektoretinogram

FA: Friedreich ataksisi

HSMN: Herediter demiyelizan sensorimotor nöropati

IOSCA: Süt çocuğu başlangıçlı spinoserebellar ataksi

INAD: İnfantil Nöroaksonal Distrofi

KSS: Kearns-Sayre Sendromu

MELAS: Laktik asidozla beraber inme ile giden mitokondriyal ensefalomiyopati

MERRF: Ragged red liflerle beraber görülen miyoklonik epilepsi

MLC: Subkortikal kistlerle beraber kistik megalensefalik lökoensefalopati

MLD: Metakromatik lökodistrofi

MRS: MR spektroskopisi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSS: Marinesco Sjögren Sendromu

MSUD: Akçağaç şurubu hastalığı

MTP: Mikrozomal trigliserid transfer protein

NAA: N-asetil aspartat

NMDAR: N- metil de aspartat reseptörü

NSL: Nöronal seroid lipofuksinozis

NPC: Niemann-Pick C

OTC: Ornitin Transkarbamilaz

O.D: Otozomal dominant

O.R: Otozomal resesif

PCARP: Posterior kordon atrofi ile beraber giden retinopati sendromu

PHARC: Polinöropati, işitme kaybı, ataksi, retinitis pigmentosa, katarakt

PMB: Pelizaeus-Merzbacher

PLP: Proteolipit protein

WPW: Wolf Parkinson White Sendromu

SANDO: Duyusal ataksi, nöropati, sağırılık, oftalmoparezi ile beraber olan sendrom

SCAN 1: Spinoserebellar ataksi tip 1

SCA: Spinoserebellar ataksi

SEP: Duyusal aksiyon potansiyeli

TSEN: Transfer ribonukleik asid (RNA)-splicing endonukleaz kompleksi

VEP: Görsel uyarı potansiyeli

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Serebellum ve işlevleri	7
1.2 . Serebeller nöronlar	11
1.3. Serebellumun tabakaları	12
2.1. Tanı alan hastaların kendi grupları içinde dağılımı	55
2.2. Serebeller bulguları (SB) olan ve olmayan grupların başlama yaşlarının grafiği	57
2.3. Serebeller bulguları olan ve olmayanların yakınmalarının başlama yaşları grafiği	58
2.4. Aksiyel MRG	63
2.5.Sagital MRG	63
2.6. Göz dibi görüntüsü	64
2.7. Aksiyel MRG	64
3.1.Algoritma.1	80
3.2.Algoritma.2	81

TABLÖLAR

Tablo	<u>Sayfa</u>
1.1. Ataksi ile beraber olan ve tedavi edilebilir hastalıklar	36
1.2. Mitokondriyal hastalıklarda kriterler	39
1.3. Hastaların özelliklerinin frekans tablosu	55-57
2.1. Ataksi ile başvurup tanı alan hastaların tanı dağılımı	59
2.2. Tanı alamayan grubun ön tanı tablosu	61
2.3. Çalışmadaki hastaların cinsiyetine göre gruplardaki dağılımı	64
2.4. Radyolojik görüntüler frekans tablosu	67

1. GİRİŞ

ATAKSIYE YAKLAŞIM

Ataksi dengenin bozulması halidir. Belirti ve bulguları; yürüyüşte dengesizlik, konuşma akıcılığında bozulma, niştagmus nedeni ile görme keskinliğinde azalma, el koordinasyonunda bozulma, hareketle beraber olan tremordur. Serebellum ve onun spinoserebellar ve frontoserebellar yolları ile olan bağlantısından meydana gelmektedir. Gerçek serebellar ataksinin, labirintitli hastalarda görülen yürüyüş bozukluğundan ayırt edilmesi gereklidir. Labirintitte, baş dönmesi, sersemlik ve hareket algısında bozulmaya yol açar. Gerçek serebellar atakside bu vertijenöz yakınmalar olmayıp dengesizlikten kaynaklanan postür olmaktadır. Proksimal kaslardaki duyuşsal patolojiler de serebellar hastalıklara benzer. Eğer vizüel uyaranlar inhibe edildiğinde dengesizlik belirgin ölçüde artıyorsa bu duyuşsal patolojileri işaret eder. Ataksik yürüme bozuklukları 4 ayrı grupta incelenir:

1) Serebellar ataksi

2) Serebello-spastik ataksi: Bazı hastalar kombine yürüyüş bozukluğu gösterirler. Serebello-spastik yürüyüş bunlardan en sık görülenidir. Hasta ayaklarını açarak dengesiz yürür. Buna spastik paraparezinin yürüyüş özellikleri eklenmiştir. Piramidal ve serebellar sistemin her ikisini birlikte etkileyen hastalıklarda görülür. Multipl sklerozlu hastalarda oldukça sık görülen bir yürüyüş şeklidir.

3) Vestibüler ataksi: İç kulak, vestibüler sinir ve santral bağlantılarının hastalığında görülür. Baş dönmesiyle birlikte. Denge bozulmuştur, hasta lezyon tarafına düşme eğilimi gösterir.

4) Duyusal ataksi: Derin duyu taşıyan duyuşsal sinir, arka kök ve arka kordon lezyonlarında görülür.

4-a) Arka kordon ataksisi:

Derin duyu bozukluğu vardır. Vizüel duyuşsal uyaran ortadan kalktığında dengelerini koruyamazlar. Ayakta dururken ayaklarını birleştirdiğinde ve gözlerini kapattıkları zaman oldukları yerde sallanır, hatta düşerler. Buna "Romberg belirtisi" denir. Hastalar bacaklarını ölçsüz şekilde öne doğru fırlatarak ve yere önce topuklarıyla basacak şekilde yürürler. Gözler kapatılınca yürüyüş kusuru belirgin şekilde artar. Bu

hastalar karanlıkta yürüme güçlüğünden yakınır. Yürüyüş sırasındaki dengesizliğini ortadan kaldırmak için hasta gözleri ile adımlarını kontrol eder. Bu özellik, eski nöroloji kitaplarında "Tabesli hasta gözleriyle yürür" şeklinde ifade edilmiştir. Arka kordon ataksisi ilk önce tabes dorsaliste tesbit edildiği için "tabetik ataksi" adıyla da anılır. Fakat sadece tabes dorsaliste görülmez. Örneğin arka kordonu tutan subakut kombine dejenerasyonda da aynı bulgular saptanır.

4-b) Saf duyuşal nöropati:

Yalnız duyuşal sinir liflerini tutan polinöropatilerde de arka kordon hastalıklarına benzeyen yürüme ve denge kusurları ortaya çıkar (1, 2, 3).

Ataksi, simetrik ve fokal olabilir:

Simetrik ataksi: Başlangıcına göre akut, subakut, kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Semptomların saatler ve günler içinde gelişmesi akut, haftalar ve aylar içinde gelişmesi subakut, aylar ve yıllar içinde gelişmesi ve süregelmesi durumunda ise kronik ataksi tanımını almaktadır. Simetrik ataksinin başlangıcına göre birçok sebebi bulunmaktadır.

Fokal ataksi: Serebrovasküler hastalıklar sonucunda oluşmaktadır. İskemik infarktlar, serebellar kanamalar, ipsilateral serebellum hasarına neden olup subdural hematoma, bakteriyel abse, serebellar tümörlerin yanı sıra lenfoma, progresif multifokal lökoensefalopati, multipl skleroz, Chiari malformasyonu gibi konjenital lezyonlar veya Dandy-Walker Sendromunda olduğu gibi konjenital kistler de fokal ataksiye neden olabilir.

Edinsel ataksi nedenleri:

1-Toksik nedenlerden kaynaklanan ataksiler: Alkol ve diğer toksik ajanlar.

2-İmmün mekanizmaların neden olduğu ataksiler: Paraneoplastik serebellar dejenerasyon, diğer immün kaynaklı ataksiler

3-Edinsel vitamin eksiklikleri

4-Kronik santral sinir sistemi infeksiyonları

5-Süperfisyal siderozis (erişkin)

Yaptığımız çalışmada hasta grubuna serebellar ataksisi olan hastalar alındı. Edinsel veya fokal ataksiler çalışma grubuna dahil edilmedi. Bu amaçla incelemeye serebellar ataksiye sahip ve etiyolojik açıdan herediter olan hastalar alındı. Hastaların dosya kayıtları incelenerek herediter ataksilere yaklaşım incelendi. Çalışmamızda, hastalarımızdaki veriler ve literatürdeki bilgiler ışığında çocukluk çağı herediter ataksilerine yaklaşımda bir yol haritası çizilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATAKSİNİN TARİHÇESİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Ataksi kelime olarak ilk kez 19. yüzyıl ortalarında Duchenne'nin tabes dorsalis için kullandığı 'lokomotor ataksi' terminolojisinde geçmekte olup ayrı bir terim olarak ise ilk kez Nicholas Friedreich tarafından 1860 yılında iki kardeşinde tanımlanmıştır (2, 4, 5). Sanger Brown tarafından 1893 yılında dominant geçişli hiperaktif reflekslerle beraber olan familyal ataksi tanımlanmıştır. Menzel, 1891 yılında dominant tipli ataksilerde benzer patolojiyi tanımlamıştır. 1900 yılında Dejeneria ve Thomas erişkin başlangıçlı olivopontoserebellar atrofisi olan sporadik vakaları tanımlamıştır. Holmes tarafından 1922 yılında serebellar ataksi derinlemesine bir fenomen olarak incelenmiş ve nöropatolojik olarak olivopontoserebellar atrofi veya spinoserebellar dejenerasyon gibi nöropatolojik olarak sınıflandırılmıştır (2,5).

Yirminci yüzyılın başlarına gelindiğinde Friedreich ataksisine (FA) benzemeyen birtakım özellikleri olan ataksilere atipik FA terimi kullanılıyordu. Otozomal dominant olan ve FA klinik kriterlerine uymayan hastalar ise Marie veya Menzel ataksisi olarak tanı alıyorlardı. Sporadik geç başlangıçlı FA olmayan ataksiler için olivopontoserebellar atrofi terimi kullanılıyordu. Ancak 1980'li yılların başlarında Harding, nöropatolojik olarak yapılan bu sınıflandırmanın tek bir ailede görülen herediter hastalıkların tanısına yardımcı olmadığını ifade etmiştir. Gerçekte tek bir ailede görülen hastalıkların klinik ve genetik olarak aynı kategoride olması gerekirken farklı nöropatolojik kategorilerde olduğunu dile getirerek klinik ve genetik kriterlerin eşliğinde yeni bir sınıflandırma öne sürmüştür (6). Ancak bu yeni

sınıflandırma da pek kabul görmemiştir. Moleküler genetik metodların gelişmesi sonucu 1990'lı yıllarda ilk ataksi genlerinin tanımlanması ile birlikte herediter ataksi, herediter olmayan dejeneratif ataksi ve edinsel ataksiler başlığı altında yeni bir sınıflama oluşmuştur. Herediter ataksilerde ilk genetik loküs ise 1977 yılında Jackson ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Son 25 yılda özellikle genetik uzmanları ataksi alanının güçlenmesinde önemli ölçüde pay sahibi olmuşlardır. Bu süreçte birçok ataksi geninin analizi yapılmıştır. İlk 1993 yılında spinocerebellar ataksilerin (SCA), CAG tekrar sayısının ekspansiyonu ile birlikte SCA1 bulunmuştur. Daha sonra CAG tekrar sayısının artması aynı zamanda SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 ve SCA17'de de bulunmuş olup birçok SCA tipi zamanla ortaya konulmuştur. En önemli resesif ataksi geni ise ilk kez 1995 yılında ATM geninde tanımlanmış olup ardından 1996'da intronik GAA tekrar mutasyonundan kaynaklanan Friedreich ataksisinin genetik patolojisi gösterilmiştir (2,7). Mutasyonun tanımlanması ile birlikte FA'nın klinik spektrumunun sanılandan daha geniş olduğu ve hastalığın yaklaşık % 30'unun 20'li yaşlardan sonra başladığı ve klinik olarak derin tendon reflekslerinin kaybolmadığı ortaya konulmuştur (8). Aynı şekilde moleküler ve genetik çalışmalar ile tanı konulan AOA2'nin de ilginç olarak sadece yarısında okülomotor apraksinin olduğunun gösterilmiş olması genetik çalışmaların önemini vurgulamaktadır (9).

Epidemiyolojik olarak son 25 yılda araştırmacılar bilinen ataksilerin prevalansını belirlemeye çalışmıştır. Ancak tüm ataksilerin prevalansını güvenilir ölçülerde söylemek ise hala imkansızdır. Bazı bölgelerde 5.3/100000 olduğu bildirilmektedir. Beyaz ırkta FA ve AT'nin en sık görülen hastalıklar olduğu belirtilmektedir. FA'nın beyaz ırkdaki sıklığı 2-4/100 000, AT'nin ise 1-2.5/100000 olduğu ifade edilmektedir. Buna karşın Doğu Asya'da FA neredeyse hiç görülmemektedir (10).

SINIFLAMA

2.2. ANATOMİK OLARAK SINIFLAMA

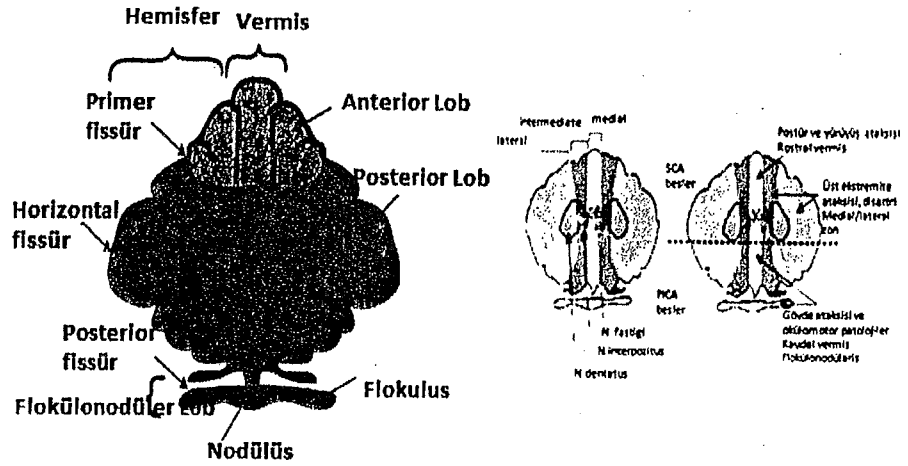
Serebellum üç lobdan oluşur:

Lobus Flokulonodularis: Filogenetik olarak en eski olan serebellum bölümüdür. Vermis kısmında nodulü, her iki yanda hemisferlerde flokulusu içerir.

Lobulus Anterior: Serebellumun üst ve ön kısmında yer alır. Gelişimin daha ileri safhalarında dört ayak üzerinde yürümeye başlanması ile daha zengin bağlantılar kurulduğu öne sürülmektedir. Bu bağlantılardan en önemlisi medulla spinalis ile kurulan bağlantılardır. Posterior loba ait piramis ve uvula vermis ile birlikte spinoserebellumu oluştururlar.

Lobus Posterior: Filogenetik olarak en yeni kısımdır. Dik durmaya başlayıp iki ayak üzerinde yürümeye başladığında posterior lob geliştiği öne sürülür. Filogenetik olarak en yeni bölüm olan neoserebellumu büyük oranda lobus posterior oluşturur (11).

Şekil 1.1: Serebellum ve işlevleri (10,12)



2.3. SEREBELLUMUN FONKSİYONEL OLARAK SINIFLAMASI

VESTİBÜLOSEREBELLUM

Vestibüler cisim iç kulakta bulunmaktadır. Statik halde (statik labirint) ve başın hareket halindeki (kinetik labirint) hareketlerine yanıt verir. Labirint içindeki tüysü hücrelerin uyarılması ile birlikte uyarılar beyin sapında 8. sinir aracılığı ile ilerlerler. Vestibüler cisimdeki uyarılar beyin sapına girdikten sonra ponsta vestibüler nükleus aracılığı ile serebellumdaki fastigeal nükleus ile bağlantı kurarlar. Uyarılar buradan inferior serebellar pedinkül vasıtası ile serebellumun flokülönodüler lobuna ilerler. Medial longitudinal fasikülüs vasıtası ile 3, 4 ve 6. kranial sinirler ile bağlantı kurulur ve başın hareketi ile birlikte göz hareketlerinin kontrolü sağlanır. Lateral

vestibüler nükleus ipsilateral uyarıları tüm spinal kordun alt motor nöronlarına iletirken, medial vestibüler nükleus bilateral uyarıları servikal spinal kord düzeyine iletir. Vestibülospinal yollar, spinal kordu kasların kontraksiyonu başladığında başı ve postürü sabitlemek amacı ile uyarır. Flokülodüller lob ve serebellumun fastigeal nükleüsü, 8. kranial sinirden uyarıları kabul ederek primer vizüel kortekse (sitriatal korteks) iletir. Lezyonlarında yürütme sırasında dengenin sağlanması ve göz hareketleri ile ilgili bozukluklar görülür.

SPİNO SEREBELLUM

Postür ve gövde kaslarının ve kalça kuşağı kaslarının kontrolü sağlanır. Serebellum beyin sapındaki retiküler formasyondan ve vestibüler nükleustan serebellar pedikül vasıtası ile birçok uyarı alır. Bu bağlantılar serebellumun postür kaslarını ve kas tonusunu etkileyen retikülospinal ve vestibülospinal yollar ile bağlantısını sağlar. Hareketlerin zamanlama ve hassasiyetini, talamus (ventral lateral nükleus) vasıtası ile serebral kortekste (indirekt yoldan) bağlantı kurarak oluşturur. Serebellumdaki dentat nükleus, dentatorubrotalamik yola uzanır. Bu yol serebellumdan süperior serebellum vasıtası ile çıkarak red nükleusa ulaşır. Lezyonlarında hipotoni, postür ve yürüyüş bozuklukları ortaya çıkar. Yürürken ya da ayakta dururken dengenin sağlanması güçleşir. Vermis lezyonlarında gövdesel ataksi, hemisfer lezyonlarında da yana doğru düşme eğilimi gözlenir.

SEREBRO SEREBELLUM

Öğrenilen, istemli hareketler serebral kortekste duyuşal ve motor alanlardan gelen uyarıların serebelluma iletilmesi ile meydana gelir. Korteksten gelen uyarılar beyin sapı vasıtası ile dentat nükleus ile bağlantı kurarlar. Dentat nükleusdan red nükleusa uzanan bağlantılar onun tüm inen yollar ile bağlantı kurmasını etkileyerek istemli motor hareketlerin planlanmasını sağlar. Bu yol el-göz koordinasyonuna ve uygun zamanlama ile güç kullanılmasını sağlar. Hareketin planlanması, başlatılması ve zamanlaması ile ilgilidir. Lezyonları motor koordinasyon bozukluğuna yol açar. Motor koordinasyon bozukluğu hareketin hızında, hedefe ulaşmasında, gücünde ve zamanlamasında ortaya çıkan aksaklıklardan ileri gelir. Hareket hızındaki aksama, düzensiz, kesik kesik hareketlere (asinerji) yol açar. Hareketin başlaması ve bitirilmesi sırasındaki zamanlama son derece önemlidir. Hareketin başlangıcındaki

bir gecikme antagonist kaslar kullanılarak yapılan hareketlerde bozukluklara (disdiadokinezi) yol açar. Antagonist kasların hızlı bir şekilde ve ahenk içinde yaptığı hareketler sekteye uğrar. Adiadokinezi ard arda gelen çabuk, ritmik hareketleri yapamama; disdiadokinezi ise ritmik hareketlerin yapılmasındaki beceriksizliklerdir. Hareketin sonlandırılmasındaki bir gecikme hedefi bulamama ya da hedefi aşma ile sonuçlanır. Bu duruma dismetri adı verilir. Serebral korteks tarafından başlatılan bir harekette feed-back mekanizmasının bozulması sonucu istemsiz hareketler ortaya çıkar. Belli bir amaca yönelik hareketlerde (örneğin bardaktan su içme) tremor daha belirgin hale gelir. Dil kasları arasındaki koordinasyonun bozulması sonucu ise konuşmanın titrek, hecelerin kesik kesik çıktığı, bazı sesler ve heceler çıkarılırken patlarcasına aşırı ses çıkmasına yol açarak serebellar dizartriye neden olur.

2.4. HISTOLOJİ VE FİZYOLOJİ

Serebellumun işlevi kas kontrolünün her seviyesinde rol almak ve germe refleksini oluşturmak için omurilikle birlikte hareket etmektir. Serebellum, beyin sapı düzeyinde vücudun postüral hareketlerinin özellikle dengenin gerektirdiği hareketlerin sürekli, düzgün ve anormal dalgalanmalara meydan vermeden yapılmasını sağlar. Korteks düzeyinde hareketin başlangıcında güçlü ve hızlı kas kasılması gerektiğinde ona ilave motor güç sağlar. Hareketi istenen noktada durdurmak için antagonist kasları tam zamanında ve uygun bir güçle uyarır. Serebellum olmadan yavaş ve hesaplanmış hareketler oluşabilir ancak amaca yönelik hızlı ve istemli hareketler oluşamaz.

Serebellar ataksiler serebellumun medial (vermal), orta (paravermal) ve/veya lateral bölgesini etkiler. Serebellum yalnızca istemli hareketlerdeki denge kontrolünde değil aynı zamanda motor hareketlerin öğrenilmesinde de önemli rol oynar (12, 13, 14, 15). Serebellumdaki patolojilerde okülomotor bozukluklar, dizartri, dismetri, kinetik tremorun yanı sıra nöropsikiyatrik bulguların da varlığının altı çizilmektedir (12, 16, 17). Serebellumun depresyon, şizofreni ve otizmin patogeneğinde rol aldığına dair öngörüler bulunmaktadır (7). Sözelimi otizmde purkinje nöronlarının yoğunluğunda azalma olduğu öne sürülmektedir (12, 19, 20,

21). Bazı ataksik hastalarda bilişsel açıdan da önemli derecede etkilenme görülmektedir (22).

SEREBELLAR DÖNGÜ: *Kompozisyon, nörotransmitterler, reseptörler*

Beyindeki nöronların en yüksek oranda bulunduğu yer serebellum olup serebellar döngü oldukça karmaşıktır (23). Serebellum beyaz cevherini kaplayan korteksten oluşmuştur.

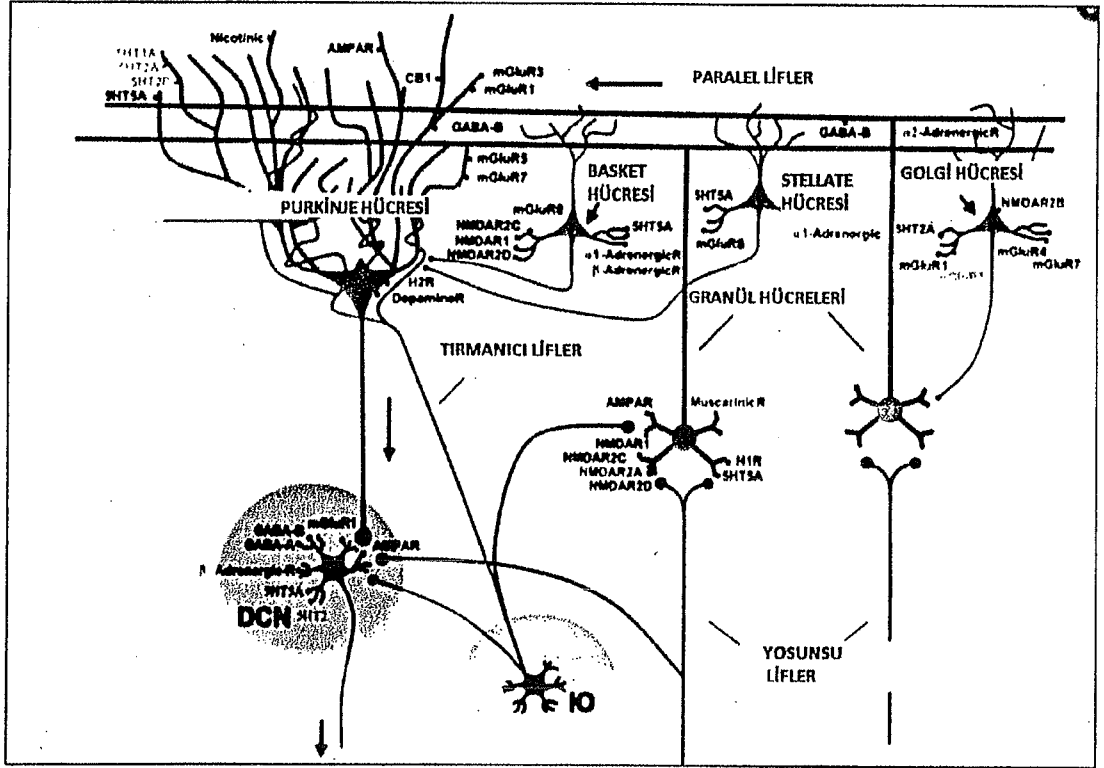
1. Serebellar korteks (dış gri madde)
2. İç beyaz cevher
3. Üç çift derin çekirdek
 - fastigial
 - interposed (globose + emboliform)
 - dentat

Serebeller kortekse giriş yapan aksonlar:

a-Tırmanıcı (climbing) lifler: Hücre gövdeleri medulladaki inferior olive çekirdeğinde bulunur.

b-Yosunsu (mossy) lifler: Farklı yerlerden serebelluma gelirler (beyin sapı, üst merkezler, omurilik) ve granül hücreleri üzerinde sonlanırlar (24).

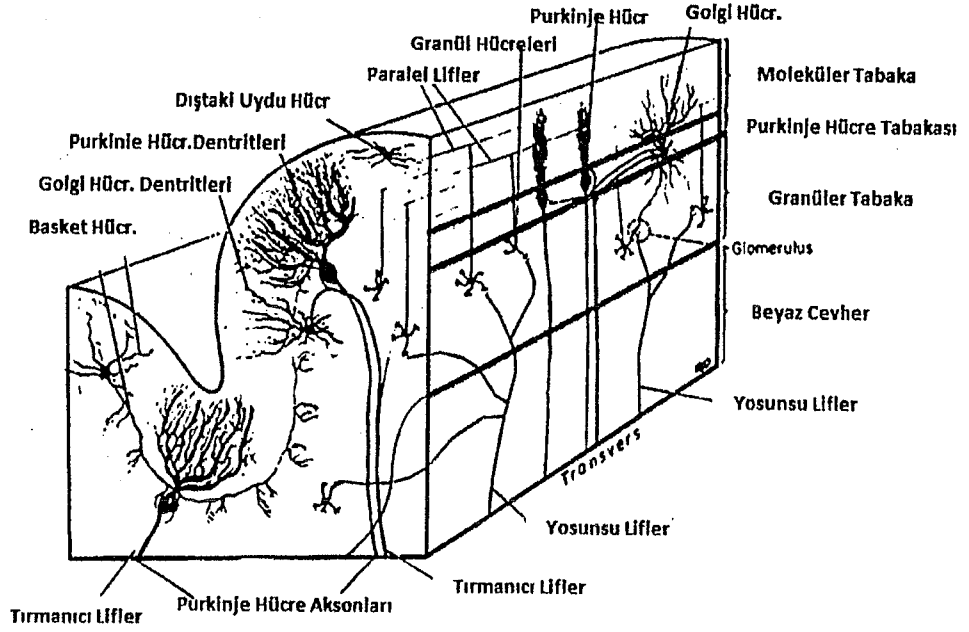
Şekil 1.2: Serebellar Nöronlar (11)



Serebellar korteks purkinje hücrelerinden, granül hücrelerinden ve inhibitör nöronlardan oluşmaktadır. Purkinje hücreleri serebellar nükleusda inhibitör etki gösterirler. Purkinje hücrelerin aksonları doğrudan serebellar çekirdeklere uzanır, dendritleri moleküler tabakaya ulaşır.

Serebellum moleküler tabaka, purkinje hücre tabakası, granüler tabaka olmak üzere başlıca üç tabakaya ayrılır:

Şekil 3: Serebellumun Tabakaları (11)



Granüler hücreler paralel lifler halinde uzanırlar; aksonlarını en dıştaki moleküler tabakaya götürürler. Golgi hücreleri granüler tabakadadır. Aksonları granüler hücreler ile sinaps yapar. Dendritleri moleküler tabakaya uzanır. Purkinje hücrelerinin aksonları serebellar çekirdeklere, dendritleri moleküler tabakaya uzanır. Bazı aksonlar doğrudan moleküler tabakaya uzanır. İstirahatte sürekli uyarı gönderirler. Sepet, satellit ve lugaro hücreleri moleküler tabakada yerleşmiştir. Sepet hücre aksonları, purkinje hücre soması ile; satellit hücre aksonları ise purkinje hücre dendritleri ile sinaps yaparlar. Serebellar kortekse giriş yapan nöronlar: Tırmanıcı ve yosunsu nöronlardır. Hücre gövdesi medulladaki inferior olive çekirdeğinde bulunur.

Önce granüler tabakaya girip oradan moleküler tabakaya yükselirler. Purkinje hücre dentritlerinde sonlanırlar. Sayıları yaklaşık 2000 adet olup ve uyarıcıdırlar. Ürettiği uyarı ile başlangıçta şiddetli, sonra hızı giderek zayıflayan aksiyon potansiyeline neden olur. Yosunsu nöronlar farklı yerlerden serebelluma gelirler ve granül hücreleri üzerinde sonlanırlar. Granül hücrelerini uyarırlar. Bağlı olduğu paralel lifler aracılığı ile tüm nöronal yapıları uyarırlar. Bağlantıları zayıf olduğu için purkinje hücrelerini aynı anda çok fazla sayıda yosunsu lif uymalıdır. Zayıf, kısa süreli aksiyon potansiyeline neden olurlar. Granül hücreler dışındaki bütün nöronlar inhibe edicidir. Santral sinir sisteminin hiçbir yerinde böyle baskın inhibisyon görülmez. Serebellumdaki her uyarı 100 ms içinde inhibe edilir. Yeni uyarıya cevap vermeye hazır hale gelir. Bu özellik serebellumun hızlı hareketlerde rol alması açısından önemlidir. Serebellumun derin çekirdekleri tırmanıcı ve yosunsu lifler ile doğrudan uyarılır. Purkinje hücrelerinden gelen uyarılar ile inhibe edilir.

Derin çekirdekler:

- a- *Fasdigial çekirdek:* Bilgiyi vestibüler ve retiküler çekirdeklere iletir. Denge görevlidir.
- b- *İnterpozitus ve dentat çekirdekler:* İstemli hareketler ile ilgilidir, bilgiyi talamus ve nükleus rubere iletir.

AFFERENT YOLLAR (KORTİKOPONTOSEREBELLAR YOL)

- a- Vestibuloserebellar yol
- b- Spinoserebellar yol
- c- Kortikopontoserebellar yol
- d- Tektospinal yol

EFFERENT YOLLAR:

Tüm efferent yollar serebellar kortekste yer alan purkinje hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Purkinje hücre aksonları derindeki serebellar ve beyin sapı çekirdeklerindeki nöronlar ile inhibitör sinaps yaparak sonlanır. Purkinje hücreleri – yaklaşık 30 milyon kadardır. Derin çekirdek ünitesi ile birlikte serebellumun fonksiyonel ünitesini oluşturur. Beyin sapı ve periferden serebelluma giren afferent direkt bağlantılardan eksitatör etkiler oluşur iken; serebellumun korteksindeki purkinje hücrelerinden inhibitör etkiler kaynaklanır.

Serebellumun Nörofizyolojisi:

Glutamat hem yosunsu liflerin hem de tırmanıcı liflerin nörotransmitteridir (25). Yosunsu liflerin sinapslarındaki postsinaptik element NMDA ve AMPA reseptörleridir. Bazı yosunsu nöronlar Ach'i de kullanır. Tırmanıcı nöronlar glutamat açısından zengin olup retrograd olarak aspartatı inferior olive iletir. Glutamat aynı zamanda paralel nöronların da nörotransmitteridir (26).

Purkinje hücreleri yüksek oranda AMPA reseptörlerini içerir (27). Purkinje hücreleri aynı zamanda GABA sentezleyici enzim olan glutamik asid dekarboksilaz açısından da zengindir (28). GABA, serebellar internöronların (sepet hücreleri, satellit hücreleri, golgi hücreleri, lugaro hücreleri) başlıca nörotransmitteridir. Glisin serebellar internöronlar vasıtası ile kontrol edilen inhibitör işlevlerde rol alır (29).

2.5. Serebeller Devrede Başlıca Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler:

Glutamat, Aspartat, GABA, Glisin, Taurine, Aminler, Nitrik oksid, Peptitler, Endocannobioidler

Taurin: Purkinje hücrelerinde bulunup osmoregülasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Aminerjik nöronlar serebellar korteksin 3 tabakasında da bulunur. Serotoninerjik nöronlar tüm serebellumda lobül X dışındaki serebellumun her yerinde bulunur (18, 20, 31).

Serotonin yosunsu nöronlardan glutamatın salınımını inhibe ederek cevabı GABA yönünde değiştirir. Lugaro hücreleri de serotonine cevap verir (32).

Dopamin ve dopamin taşıyıcıları serebellar korteksin tüm tabakalarında bulunup en yüksek oranda moleküler tabakada bulunmaktadır (33).

Histaminerjik nöronlar serebellumun tüm kortikal tabakalarında bulunur.

NO'in başlıca kaynağı granül hücreleri olup NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nitrik oksid üretimine neden olur (22, 32, 34, 35, 36). Paralel nöronlardan NO salınımı uzun dönem depresyona neden olur (3, 37).

3- ATAKSİ SINIFLAMASINDAKİ YAKLAŞIMLAR

Ataksi edinsel veya kalıtsal nedenler ile olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır. Edinsel ataksiler: İlaç intoksikasyonu (fenitoin vb), Wernicke ensefalopatisi, vertebroziller iskemi ve infarkt, serebellar kanama, inflamatuvar hastalıklar, multipl skleroz, alkolik serebellar dejenerasyon, toksinlerin indüklediği serebellar dejenerasyon, hipotiroidizm, paraneoplastik serebellar dejenerasyondur. Kronik ataksiler için standardize edilmiş ortak kabul gören tek bir sınıflama yoktur. Bazı araştırmacılar, konjenital, metabolik, DNA tamir bozuklukları, dejeneratif ataksiler gibi dört grupta toplar iken; Manto- Marmolino ve ark. otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı, mitokondriyal, DNA polimeraz gama bozukluğu gibi genetik bir sınıflama altında birleştirmeyi uygun görmüştür (4). Öte yandan Anheim ve ark. nöropati varlığına ve EMG bulgularına göre sınıflamışlardır (38). Barkovich'e göre ise sınıflama dejeneratif ve malformasyon grubu ana başlığı altında toplanmaktadır. İlerleyici veya aralıklı olup dejeneratif olanlar bir grup altında toplanır iken, statik ataksi, motor bozuklar, periferik hipotoni, gelişim geriliği öyküsü bulunanlar ise malformasyon çatısı altında adlandırılmıştır (39). Bu sınıflamada malformasyon grubuna girmeyen tüm ataksiler dejeneratif çatısı altında toplanmıştır. Bu grupta serebellar hipoplazi ve displazi malformasyon grubu altında tanımlanmıştır. Serebellar hipoplazi ve displazi serebellar gelişimin prenatal dönemde inme, kanama, infeksiyon, prematürite, kromozomal anormallikler gibi nedenler ile sekteye uğramasına bağlanmıştır. Bu sınıflamada konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG) malformasyon grubuna alınmıştır. CDG'ye serebellar hipoplazinin yanı sıra pons hipoplazisi ve beyin sapı atrofinin eşlik edebileceği belirtilmiştir (39,40). Palau ve ark. otozomal resesif ataksilerin sınıflandırmasında metabolik ataksileri, dejeneratif ve ilerleyici ataksileri birbirinden ayırmıştır (41). Sınıflandırmasında AVED'i, abetalipoproteinemi, serebrotendinöz ksantamatozu, refsum hastalığını metabolik ataksi başlığı altına sıralamıştır. Oysa metabolik ataksilerin alt başlığı altında toplanan bu hastalıklar aynı zamanda dejeneratif ataksilerdendir. Dejeneratif ve progresif ataksi grubuna FA, mitokondriyal hastalıklar, IOSCA, ARSACS, Marinesco Sjögren Sendromu (MSS), EOCARR, Coenzim Q10 eksikliği, PCARP

(posterior kordon atrofisi ile beraber giden retinopati sendromu) alınmıştır. Marmalimo ve ark'nun sınıflaması ise benzer şekilde olup DNA tamir bozuklukları, metabolik ve dejeneratif ataksiler birbirinden ayrılmıştır. Metabolik gruba NPC, GM1, GM2-gangliosidoz, kore-akantositoz, aseruloplazminemi eklenerek metabolik ataksiler genişletilmiş, dejeneratif grup ise Fernandes'den daha kısıtlı tutularak IOSCA, retinitis pigmentosa ile beraber olan posterior kolon ataksisi dahil edilmemiştir (4). Üç yıl ara ile yapılan iki sınıflama arasında bile böylesi farklılıklar olması bu alanda ne denli hızlı gelişmelerin kaydedildiğini göstermektedir. Nöroloji ve nöroradyoloji araştırmacıları arasında klasik bir sınıflama arayışı yapıldursun moleküler genetiğin önemli dergilerinde her geçen gün yeni bir ataksi genetiği literatüre kazandırılmaya devam etmektedir.

Higgins ve ark. 1997 yılında duysal ataksi ve retinitis pigmentosa genini tanımlamıştır (42). Öte yandan 2009 yılında Norveçli bir ailede ilerleyici, otozomal resesif, nörodejeneratif refsum hastalığına benzer fenotipte PHARC (Polinöropati, İşitme kaybı, Ataksi, Retinitis pigmentosa, Katarakt) tanımlanmıştır (43). Hastalık yavaş ilerleyici olup ikinci dekada ortaya çıkar. Anosmi tariflenmemesi, fitanik asid düzeyinin normal olması ile retinitis pigmentozadan ayrılmaktadır. Alt motor nöronun etkilendiği, hızlı komponenti aşağı doğru olan nistagmus ile karakterize aralarında akrabalık bulunan bir Hollandalı ailede tanımlanmış olup çalışmada üç farklı aileden yaşları 35-60 arasında değişen sekiz hasta bildirilmiştir (43, 44,45,46,47,48). Hepsinin patelladaki derin tendon refleksi canlı olup biri hariç tamamında ciddi serebellar atrofi görülmüştür. Hızlı komponenti aşağıya doğru olan nistagmus, dizartri, canlı derin tendon refleksleri, hafif distal atrofi, fasikülasyon kliniği olup targeted-array bazlı homozigosite çalışmasında homozigosite haritalaması ile ANO10 mutasyonu gösterilmiştir. Bununla beraber Assoum ve ark. aralarında akrabalık bulunan sekiz çocuklu bir Suudi Arabistan'lı ailenin üç çocuğunda motor basamaklarda gecikme, mental retardasyon, epilepsi, dizartri, derin tendon reflekslerinin azalması ile karakterize runderataxinin proteinindeki mutasyonun sebep olduğu otozomal resesif yeni bir serebellar ataksiyi tanımlamışlardır (50). Görülen o ki klinik bulguları bu kadar geniş olup, özel seçici kriterlerin az olduğu nadir hastalıklar grubu olan ataksili hastalara yaklaşım ve sınıflama zor olacaktır.

Son zamanlarda yapılan en önemli sınıflandırmalardan birisi Barkovich'e aittir (39). Barkovich nöroradyolojik olarak çocukluk çağı ataksilerini edinsel ve kalıtlı

olarak iki ana gruba ayırarak beyin hasarı (inme, travma, hipoksi, iskemi), malformasyonlar (Joubert sendromu ve birlikte olan hastalıklar, serebellar disgeneziler, rombensfalosinapsis), herediter dejeneratif hastalıklar (ataksitelenjektazi, FA, spinoserebellar ataksiler, Marinesco-Sjögren sendromu, lizozomal depo hastalıkları, NSL, MSUD), neoplastik/paraneoplastik, immün aracılıklı/demiyelinizan hastalıklar, ilaçlar/toksinler (antiepileptik ilaçlar, tedaviler, antihistaminikler, barbitüratlar, ağır metaller) şeklinde gruplandırmıştır. Klinisyenler açısından kalıtsal çocukluk çağı ataksileri tanısız anlamda oldukça zorlu bir grubu temsil etmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeleri yapısal anormallikleri göstermede, akut ve subakut formları birbirinden ayırt etmede, kronik veya kalıtsal hastalıklarda hastalığı ve ilerlemesini takip etmede önemli bir araçtır. Barkovich, kranial manyetik rezonansı referans aldığında, çocukluk çağı ataksilerini iki ana başlık altında gruplamıştır (39). Burada malformasyon grubu ile dejeneratif grubu ayırmak oldukça önemlidir.

- 1- Dejeneratif grup: Bu gruba dejeneratif hastalıkları ve metabolik hastalıkları dahil etmiş olup, bunu hacim kaybı, beyaz veya gri cevher değişiklikleri kategorilerini kullanarak tanımlamaya çalışmıştır.
- 2- Malformasyon grubu: Malformasyon grubunda ise beyin sapı veya serebellumdaki anormal morfolojiyi, dismorfik veya hipoplastik yapılanmayı, folia ve fissürlerdeki anormal şekiller görülebilir. Tek taraflı serebellar atrofi genellikle genetik değildir, fetal hasarı (iskemik inme veya kanama) gösterir. Dikkatli bakılınca düzensiz bir incelleme veya korteks folyalarında şekil bozukluğu veya yarı görülebilir.

Serebellar atrofiyi serebellar hipoplaziden ayırmak gerekir. Pons serebellar atrofide genellikle normal boyuttadır. Çünkü serebellar atrofi gelişmeden önce serebellumla olan bağlantıları organize edilmiştir. Ancak serebellar atrofi intrauterin dönemde başladı ise pons da orantısız olarak küçük olabilir. Serebellar atrofide serebellar folyaların genişlemesi sonucu serebellum küçülmüştür. Serebellar hipoplazide ise serebellum küçük olup serebellar folyalar normal boyuttadır. Serebellar displazide anormal folya şeklinin yanı sıra gri cevherde heterotropik nodüller görülebilir. Fokal serebellar hipoplaziye ise genellikle serebellar yarı, anormal korteks yapısı eşlik eder. Sıklıkla prenatal dönemdeki inme veya kanama buna neden olur.

Bunun istisnası konjenital glikozilasyon bozukluğu tip 1a'dır. Serebellar hipoplazi ve atrofi beraber bulunur. Buna pons hipoplazisi eşlik eder. Hipoplazinin atrofi ile beraber görülmesi serebellar hasarın uterus döneminden itibaren başladığını göstermektedir (39). Rombensafalosinapsis ve primer silier protein genlerindeki mutasyonlar ile karakterize molar diş de malformasyon grubunda yer almaktadır. Rombensefalosinapsisler, kaudal mezensefalondaki dorsoventral patolojilerden ve serebelumun vermis bölümündeki patolojilerden kaynaklanmaktadır (39, 45, 46).

Opirz/GBB sendromu, Dandy-Walker Sendromu malformasyonu, lizensefali grubu, merozin pozitif konjenital musküler distrofi de serebellar hipoplazi ile giden malformasyon grubundandır (40, 45, 46). Görüldüğü üzere malformasyon grubu çok geniş olup, burada görülen ataksinin ilerleyici olmaması ve atrofiden ziyade hipoplazinin eşlik ediyor olması ayırıcı tanıda önemli ipuçlarıdır.

Dejeneratif Grupta:

İlerleyici ataksi, en sık FA, AOA1, AOA2, AT, IOSCA olup, görüntülemelerde serebellar ve/veya beyin sapı atrofi görülmektedir (39, 40, 46, 47, 48, 49, 51).

Dejeneratif ataksiler genellikle beyin sapı atrofi ile beraber olmaz. Erken neonatal hasar pontindeki akson sayısını azaltır; fakat IOSCA ve DRPA bunların dışındadır. Sinyal intensitesindeki değişiklikler atrofiden daha nadir görülür. Beyaz cevherdeki sinyal anormallikleri, DRPA, serebrotendinöz ksantamatoz, infantil refsum, adrenomiyeloneuropatide görülür. Gri cevherde sinyal değişiklikleri daha nadir görülmekte olup infantil nöroaksonal distrofi, geç infantil NSL, mitokondriyal hastalıklar, Marinesco-Sjögren Sendromu'nda görülebilir.

Manyetik rezonans görüntülemelerde difüzyon kısıtlılığı, mitokondriyopatilerin, aminoasitürilerin, organik asidemilerin akut kriz anında görülür. Bunun dışında dejeneratif ataksilerde ödem ve difüzyon kısıtlılığı sık görülen bir bulgu değildir.

Derin serebellar nükleusta (fastigeal, globiform, emboliform, dentat) simetrik T2 hipointensitesi serebrotendinöz ksantamatozlarda ve FA'da tarif edilmiştir. Serebrotendinöz ksantamatozda hemosiderin, küçük çaplı

kanamalar ve kalsifikasyon bu görünümü oluştururken, FA'da demir birikiminin bu görünüme neden olduğu düşünülmektedir (39, 40, 52) ARSACS'da da ponsa lineer T2 hipointensitesi tarif edilmiştir (39, 40, 53, 54-57). Eğer ataksi ile gelen bir hastada T1'de globus palliduslarda hiperintensite var ise bu kez Wilson hastalığından şüphelenmek gerekmektedir.

Birçok lökodistrofi ataksi şeklinde klinik bulgu verebilir. Lökodistrofinin yanında bazal ganglion ve serebellum atrofisi var ise bazal ganglion ve serebellum atrofisi ile giden lökodistrofi; bazal ganglion normal ancak serebellum atrofisi var ise 4H Sendromu; katarakt eşlik ediyorsa hipomiyelinizasyon ve konjenital katarakt hastalığı akla gelmelidir (39, 58, 59). Daha nadir olarak Pelizaeus-Merzbacher, Salla, Fukosidoz gibi hastalıklarda da ataksi önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkar (59).

Beyaz cevherde kortikospinal traktusun etkilenimi de önemlidir. Eğer kortikospinal traktus etkilenmiş ise peroksizomal hastalıklar, serebrotendinöz ksantamatoz, Refsum hastalığı akla gelmelidir. Spinal kordun dorsal kısmı etkilenmiş ise FA, AVED, abetalipoproteinemi, retinitis pigmentosa ve dorsal kolon ataksisi düşünülmelidir (40, 60, 61).

Anormal hiperintensite (T2 ve FLAIR) özellikle görüldüğü yer itibarıyla:

Beyin sapında ise → Wilson hastalığı

Serebellar pedinküler ve periakvaduktal gri cevherde ve dorsal ponsda ise → Mitokondriyal hastalıklar

Dorsal medullada ise → Juvenil Alexander hastalığı, DRPA, Serebrotendinöz ksantamatoz

Dentat nükleusda ise → Serebrotendinöz ksantamatoz, Refsum hastalığı, mitokondriyal hastalıklar, L2 OH Glutarik asidüri düşünülebilir.

L2 OH Glutarik asidüride yalnızca dentat nükleus değil, bazal ganglion ve serebellar nükleuslar da tutulmaktadır. Kranial manyetik rezonans görüntüleme T2 ve FLAIR'de supratentorial, subkortikal, bazal ganglion ve serebellar nükleusta hiperintensite görülmektedir (39,62).

Diffüzyon baskılı görüntüler (DWI) ve MR spektroskopisi nadiren tanıya yardımcıdır. Ataksi ile gelen çocuk yaş grubu bir hastada vasküler,

inflatuvar, toksik nedenler ile mitokondriyal, organik asidemi, üre siklus bozukluğu ile giden hastalıkların akut metabolik kriz anlarında beyin sapı veya serebellumda difüzyon kısıtlılığı görülebilir.

Manyetik rezonans spektroskopisinde NAA'nın düşüklüğü görülebilmekle birlikte özgül bir bulgu değildir. Laktat yüksekliği ise mitokondriyal hastalıklarda veya infantil nöroaksonal distrofide görülebilir.

4-KALITIMSAL DEJENERATİF ATAKSİLER

4.1. OTOZOMAL RESESİF ATAKSİLER

4.1.1. FRIEDREICH ATAKSİSİ (FA)

Otozomal resesif, herediter, özellikle sinir sistemini ve kalbi etkileyen dejeneratif ataksidir. İsmi hastalığı ilk olarak 1860'da tanımlayan Nicholaus-Friedreich'den almaktadır. Genetik mutasyonu ise ilk defa 1996 yılında tanımlanmıştır (63). Santral sinir sisteminde posterior kord, spinoserebellar yollar, beyin sapı, serebellum (en çok superior serebellar pedinkül, dentat nükleus) ve optik sinirler etkilenir. Motor sistemde çaprazlanmış ve çaprazlanmamış uzun yollar atrofiye giderek distalden proksimale doğru dejenere olur. Motor kortekste piramidal nöronlar değişik derecede etkilenirken, beyin sapı ve arka sistem (ventral horn) çoğunlukla korunur. Periferik sinir sisteminde büyük miyelinize lifler kaybolur (64, 65, 66). Duyusal aksonal nöropati dorsal kolon atrofisinden kaynaklanmakta olup hastalığın erken evrelerinde oluşmakta olup ilerleyicidir (67).

Serebellumda superior serebellar pedinkülün ve dentat nükleusunun atrofişi en çarpıcı bulgudur. Kortikal artofi hafif olup hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür. Sinaptik uçların sayısal analizi, dentritlerin proksimal bölgelerinin ve purkinje hücrelerinin etkilendiğini göstermiştir (68, 69).

Friedreich Ataksini anlamak için mitokondrideki frataksinin rolünü bilmek gerekir. Frataksin oksidatif strese, demir-sülfür kompleksinde, hem sentezinde, sülfür aminoasit sentezinde ve enerji metabolizmasında küçük ama gerekli bir proteindir. Frataksinler demiri direkt olarak bağlar. Protein yüzeyindeki glutamat ve aspartat vasıtası ile demirin koordinasyonu sağlar. Bununla beraber FA'lı hastalarda demir ve ferritin düzeyleri normal sınırlardadır. Ancak ferröz demir oksijeni süperoksit radikallerine indirger. Oluşan hidrojen peroksit de hidroksil radikaline indirgenir ve oksidatif DNA hasarına yol açar (63). Frataksin aynı zamanda demir-sülfür kompleksi halinde mitokondrial matrikste demirin bulunmasına yol açar. Hastalıkta mitokondrilerde demir birikimi sonucu, Krebs döngüsü enzimi akotinaz ve kompleks I,II,III ve sitozolde bulunan bir çok protein demir-sülfür kompleksinden yoksun kalmış olur. Bununla beraber mitokondrial matriksdeki hem sentezi için de demir gerekmektedir (63).

Klinik Bulgular:

Nörolojik bulgular: Sıklıkla puberte döneminde ortaya çıkmakta olup geç başlangıçlı olanlar da vardır (68, 63, 65, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76). İlk bulgular jeneralize sarsaklık, yürüyüşteki dengesizliktir. Nörolojik olmayan bulgular arasında skolyoz gelir. Genellikle ataksiden önce başlar ve bu nedenle idiopatik olarak düşünülür. Gövde ataksisi, ekstremitelerde ataksisi, dismetri, intensiyonel tremor, dizartri (serebellar), disfaji görülür. Derin tendon refleksi azalır veya kaybolur. Pozisyon ve vibrasyon duyusu zamanla kaybolabilir. Derin tendon reflekslerinin alt ekstremitelerde kaybı tipik olup tanısal olarak önemlidir. Piramidal sistemin etkilenmesi ekstansör plantar yanıtın pozitifliği ve ilerleyici güçsüzlük ile kendini gösterir. Ancak bağımsız yürümenin kaybının sebebi güçsüzlük değil dengesizliktir. Hastalar tekerlekli sandalye bağımlısı olduklarında dahi alt ekstremitelerde güçlerinin ortalama %70'ini koruyabilmektedirler (99). Duyusal nöropati ve piramidal sistem dejenerasyonu hastadan hastaya değişmekle beraber tipik olarak arefleksi ile beraber ekstansör plantar yanıt varlığı görülür. Daha hafif vakalarda bu bulgulardan biri olup diğeri olmayabilir. Kas tonusu başlangıçta normaldir. Piramidal sistem tutulumu arttıkça özellikle hastaların bağımsız hareket edebilme yeteneğini kaybettiği aşamada birçok hasta alt ekstremitelerinde nokturnal spazmlardan yakını. Alt ekstremitelerde ve ellerde distal amiyotrofi hastalığının başlangıç evrelerinde bile belirgin olup zamanla diffüz atrofiye ilerler (65, 68). Tipik okülomotor anormallik kare dalga jerkleri halinde fiksasyon kusurudur (61). Yavaş ve dismetrik sakkadlar sıklıkla gözlenmekte olup oftalmoparezi beklenmez. Hastaların %30'unda optik atrofi görülebilirken, sensorinöral işitme kaybı %20'sinde bulunabilir (68, 63, 65, 72, 77, 78, 79, 80, 81).

Kardiyolojik hastalık: Eşlik eden kalp hastalığı sıklıkla asemptomatiktir. Nefes darlığı (%40) ve çarpıntı (%11) en sık görülen bulgulardır (65, 68). Elektrokardiyografide ters dönmüş T dalgası, ventriküler hipertrofi, iletim bozuklukları, nadiren supraventriküler ektopik atımlar, atriyal fibrilasyon görülebilir (64, 68, 71, 72, 82). Ekokardiyografide ventriküllerde konsantrik hipertrofi (%62), asimetric septal hipertrofi (%29) görülür (65, 68, 81).

Hastaların %10'unda diyabet, %20'sinde karbonhidrat intoleransı görülür. Bunu hem periferik insülin direncini etkileyerek hem de beta hücrelerindeki fonksiyonu bozup atrofiye yol açarak gerçekleştirir (83, 84, 85).

Kifoskolyoz, pes kavus, pes ekinovarus deformiteleri, otonomik disfonksiyon görülebilir. Pes kavus ve pes ekinovarus zaten zor olan hareket yeteneğini daha da zorlaştırır. Otonomik disfonksiyonların görülmesi hastalığın ilerlediğini gösterir. Bu da soğuk ve siyatonik ayaklara ve kalp hızı değişkenliği ölçümlerindeki bozulmaya neden olur (86,87).

Literatüre göre klasik klinik tanısal kriterlere uymayan FA'lar %10'a kadar olan sıklıkta bildirilmektedir (88). Bu nedenle sporadik veya resesif tüm ataksilerde tarama testi olması öngörülür. Kardiyomyopatinin ve orta-ciddi serebellar korteks atrofisinin yokluğu genellikle testlerin negatif çıkacağına göstergesidir (64, 89).

Radyoloji: Servikal spinal korda inceleme, posterior ve lateral korda sinyal değişiklikleri görülür (90-94). Ölçüme dayanan çalışmalarda hafif ama diffüz beyin sapı, serebellar, serebral atrofi görüldüğü gösterilmiştir (93). Serebellar atrofi belirgindir. Hastalığın ilerlemesi ile serebellar atrofi de ilerler.

Nörofizyoloji: Duyusal aksiyon potansiyelleri ciddi ölçüde azalmış olup sıklıkla kaybolduğu görülür (68, 95-97). Motor ve duyusal iletim hızları normal sınırlarda veya normalin alt sınırındadır. Bu bulgu FA'da duyusal aksonal nöropatiyi göstermekte olup erken evre FA'nın herediter demiyelinizan sensorimotor nöropatilerden (HSMN) ayırımı sağlar. Duyusal aksonal nöropati ilerleyici özellik göstermez (67, 68). Periferik ve santral duyusal liflerin etkilenmesi SEP (duyusal uyarı potansiyeli) de gecikmeye ve dağılımında bozulmaya neden olur (72). Aynı şekilde BAEP (beyin işitsel uyarı potansiyeli) ilerleyici olarak bozulur (72). Görsel uyarı potansiyelleri (VEP) hastaların çoğunda (%50-90) amplitüd olarak düşmekle birlikte P100 latansı normal sınırlarda kalır (68, 77, 78, 98). Kortikal manyetik stimülasyon normalden daha yavaş olup duyusal nöropati tersine hastalık ilerledikçe daha da bozulur (45).

Friedreich Ataksisine klinik olarak benzeyen diğer hastalıklar arasında izole vitamin E eksikliği ve vitamin E eksikliğine neden olan genetik lipoprotein hastalıkları (abetalipoproteinemi gibi) veya malabsorbsiyon gelmektedir. Fakat

vitamin E eksikliğinde periferik nöropati daha hafif olmakla birlikte retinitis pigmentosa ve baş titübasyonu daha belirgin olup kardiyomiyopati görülmez.

Genetik: Kromozom 9'un proksimaldeki uzun kolunda lokalize olan FA geni 210 aminoasitten oluşan frataksini kodlar. Frataksin mRNA, en çok kalpte, spinal kordda daha sonra karaciğer, iskelet kasında ve pankreasda bulunur. Frataksin üretimi en çok kardiyomiyosit ve nöronlar gibi mitokondrilerden zengin hücrelerde olmaktadır. Fakat frataksinin primer duyu nöronları gibi nöronları neden tercih ettiği bilinmemektedir. Hastalık frataksin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Hastaların çoğu genin ilk intronunda GAA üçlü tekrar sekansı için homozigot iken %5'i frataksin genindeki heterozigot ve bir nokta mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Tekrar sayısı ortalama 43 tekrara kadar normal olmakla birlikte 90 ve daha fazla sayıdaki tekrarlar FA'ya neden olmaktadır. Hastalığın ciddiyeti ve başlangıç yaşı GAA'nın tekrar sayısına bağlıdır. Frataksin fonksiyonu bilinen diğer proteinlere benzemez. Hayvanlarda bilinen 72 homoloğu olup evrim sürecinde yüksek düzeyde korunmuştur. Frataksin demir bağlayarak demir-sülfür kümelerinin oluşmasına yol açar. Frataksin eksikliğinde mitokondriyal demir yükü temizlenemeyerek doku hasarı oluşur.

Mayaların frataksin homolog geni olan YFH1 nakavt yapıldığında mayaların oksidatif fosforilasyon yeteneğini kaybettiği ve mitokondrilerini kaybettiği ve mitokondri içindeki demir miktarının normalin 10 katına çıktığı ve toksisiteye yol açtığı görülmüştür (99, 100).

4.1.2. ATAKSİ TELENJEKTAZİ

Dengesizlik ve gövdesel ataksi ile karakterize üç yaşından önce görülen ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (101-104). Beş yaşına gelince konuşmada peltekleşme başlar. Okülomotor apraksi tüm hastalarda mevcut olup erken aşamalarda gözden kaçabilir. Süt çocuklarında oküler apraksi nadiren basit parsiyel nöbetler ile karıştırılabilir. Altı aylıktan büyük bebeklerde baş titübasyonu nadiren de olsa bildirilmiştir. On yaş ile birlikte hastalar tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler, üçüncü dekatta nörolojik kötüleşme yavaşlar. Hastaların 1/3'ünde ciddi derecelerde immün yetmezlikle beraber sinopulmoner infeksiyonlar görülür. Hastaların 1/3'ünde ise immün yetmezliği göstermek zordur (101, 105). Konjunktival telenjektaziler nörolojik bulgular ortaya çıktıktan birkaç yıl sonra başlar. Boyun ve kulaklarda da görülebilir. Birçok olgu mental olarak normal olup üniversiteden mezun olabilir. Ancak yazı yazmada, okumada, hareketlerde zorlanırlar. Maligniteler, infeksiyonlar, özgül olmayan pulmoner yetmezlikler erken yaşam kaybı açısından önemli nedenlerdir. Bazen malignite nörolojik bozukluktan daha önce ortaya çıkar. Bu nedenle genç yaşlarda görülen kanserlerde radyoterapiden önce AT dışlanmalıdır. Klinik tanı bazen 10 yaşından sonra ataksi, apraksi, telenjektazi, dizartri gibi tüm bulgular ortaya çıktıktan sonra konulabilir. Klinik olarak zaman içinde ilerleme gösterir. Yaşla beraber manyetik rezonans görüntülemeye serebellar atrofi belirgin hale gelir.

Bununla beraber erken yaşlarda tanı konulması güç olup genellikle serebral palsi, akut infeksiyöz veya epizodik ataksi, okülomotor apraksi ile beraber olan ataksi ve diğer nadir genetik veya mitokondriyal hastalıklar ile karışır. Genç yaşlarda serebellar atrofi belirgin değildir. Ataksi Telenjektazi, beş yaşın altında en sık görülen ataksi nedenidir (101). Yaş ilerledikçe derin tendon refleksi alınmaz hale gelir. Romberg bulgusu ve Babinski bulgusu pozitifleşir.

Serum alfa fetoprotein düzeyi, karyotipleme, immünite açısından T ve B hücre fonksiyonları, 7 ve 14'deki kromozomlar translokasyon açısından değerlendirilmelidir. Alfa fetoprotein hastaların %95'inde yükselmiştir. İki yaşın altındaki çocuklarda yanlış pozitiflik olabilir. Serum immünglobulinlerinde Ig E (% 80'n), Ig G2 (% 80), Ig A (% 60) da eksiklik görülebilir. Hastalık ilerledikçe bu

değerlerde bir değişiklik gözlenmez. Bununla beraber serum immünglobulin M düzeyleri değişken olup hastalık ilerledikçe değişir. Bazen hiperviskozite tedavisine ihtiyaç olacak kadar yükselebilir (101, 104).

Ataksi Telenjektazi'deki bozuk protein ATM (Ataksi Telenjektazi Mutasyon) olarak bilinir. Bu protein (ATM proteini) bir serin –treonin kinazdır. Nerede ise iki düzine farklı ürünü fosforlar. Bunlar arasında p53, BRCA1, MDM2, p53BP1, FANCD2, Pin2/TRF-1, SMC1,H2AX, CHK2, nibrin bulunmaktadır. Bu substratlar hücre içi işaretlemeyi, hücre döngüsünü kontrol etmeyi, çift sarmallı DNA'da meydana gelen kırıkları tamir etmeyi, oksidatif strese olan cevabın kontrolünü, transkripsiyonun düzenlenmesini kontrol eder. Hastalığıdaki iyonize radyasyona olan hipersensitivitenin, nöral gelişimdeki veya telenjektazideki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Ataksi Telenjektazide en büyük dejenerasyon serebellumda meydana gelir. Otopsi çalışmalarında anlamlı ölçüde purkinje ve granül nöron kaybı görülmüştür (101).

Hastalığıdaki ATM geni büyük bir gen olup 11. kromozomda 62 ekzondan oluşur (11q22.3) . Otozomal resesif olarak kalıtılır. Mutasyonların çoğu ATM protein üretimindeki başarısızlığa yol açar. Mutasyonların çoğunun sonucunda kodonda erken terminasyon gözlenir. Mutasyonların %10'undan daha az bir kısmını ise missense mutasyonlar oluşturmaktadır.

4.1.3. METABOLİK BOZUKLUKLAR

Ataksi aralıklı veya ilerleyici ise bu grup hastalıklardan kaynaklanabilir. Proteinden zengin beslenme sonucunda, ateşli hastalıklar veya fiziksel stres ile alevlenme dönemleri de yine metabolik ataksiler açısından önemlidir (106).

4.1.3.1. Aminoasidopatiler

4.1.3.1.1. Akçağaç Şurubu Hastalığı (MSUD) dallı zincirli alfa-ketoasid dehidrogenazdaki enzim eksikliğinden kaynaklan otosomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Bu enzim multienzim kompleksi olup altı farklı gen tarafından kodlanmaktadır. Lösin, izolösin ve valinin kan ve idrarda birikimine neden olur. Klasik formu yenidoğan döneminde letarji, solunum problemleri gibi çok ağır klinik belirtiler verir. Aralıklı MSUD formunda ise rezidüel enzim aktivitesi daha fazladır. Aralıklı ataksi atakları, büyüme ve gelişme geriliği ve/veya ketoasidoz görülür. Akut hastalık ve protein alımı gibi durumlarda metabolik ve nörolojik yıkım görülür. Söz konusu proteinlerin diyetle alımının engellenmesi ile geriye dönüşümsüz nörolojik hasarlar engellenebilir.

İzovalerik asidemi izovaleril-CoA dehidrogenaz eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Akut neonatal ve kronik intermitan formları bulunmaktadır (106).

4.1.3.1.2. L-2 OH Glutarik asidemide dallı zincirli ketoasid metabolizmasında bozukluğa yol açan diğer bir metabolik hastalıktır. MRG'da subkortikal beyaz cevherde, dentat nukleusda, bazal ganglionlarda lezyonlara neden olur (107). Neonatal, kronik ve intermitan formları bulunmaktadır. İdrar, plazma veya beyin omirilik sıvısında artmış hidroksiglutarik asid düzeyinin gösterilmesi tanısalıdır.

4.1.3.2. Üre Döngüsü Bozuklukları

Hiperamonyemi ile görülen en sık metabolik epizodik ataksi nedenidir (106). Ornitin transkarbamilaz eksikliği klasik olarak yaşamın ilk 3 gününde sepsis benzeri bulgu verir. Bu enzim eksikliği X'e bağlı olarak kalıtılır. Semptomatik olan kızlarda ve parsiyel enzim eksikliği olan erkeklerde geç çocukluk çağında da görülebilir. Hatta erişkin formu dahi bulunur. Bu formunda etkilenen bireylerde ataksi atakları, başağrısı, kusma ve davranış değişiklikleri şeklinde klinik bulgular verir. Ataklar esnasında serum amonyak düzeyleri yükselir. Diğer biyokimyasal anormallikler arasında serumdaki BUN (kan üre nitrojen) ve sitrulin düzeyinin düşük olması,

orotik asidin yüksek olması gelir. Parsiyel enzim eksikliklerinde bu değerler ataklar arasında normal olarak bulunabilir.

MRG'da korteksin özellikle singulat girus ve insular korteksin etkilendiği görülür (108). Nitrojen kısıtlanması, sodyum benzoat veya sodyum fenilbütirat desteği gereklidir. Akut kriz esnasında hemodiyaliz ile kan amonyak yükünden arınmak çoğu kez gereklidir.

Arjinosüksinat sentetaz (sitrulinemi), arjinosüksinaz (arjinosüksinik asidüri), arjinaz (hiperornitinemi) enzim eksiklikleri de otozomal resesif kalıtılırlar. Klinik olarak enzim aktivitesinin miktarına bağlı olarak neonatal ensefalopati, kronik ataksi, nöbetler veya aralıklı başağrısı, kusma, ensefalopati, ataksi görülür. Bu hastalıklar da OTC gibi tedavi edilirler (106).

4.1.3.3. Laktik asidoz ile giden hastalıklar

Leigh Hastalığı: Mitokondriyal hastalıklar grubunda anlatıldı.

4.1.3.4. LÖKODİSTROFİLER

Lökodistrofiler jeneralize hipomiyelinizasyon, dismiyelinizasyon, santral beyaz cevher demiyelinizasyonunu ile karakterize hastalık grubudur. Bazı lökodistrofilere miyelinde benzer patolojiler periferik sinir sisteminde de görülebilir. Bu hastalar kliniğe sıklıkla ataksi yakınması ile başvururlar (106).

4.1.3.4.1. Alexander Hastalığı: Gıllial fibrillar asidik protein genindeki mutasyondan kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Anne, baba normal olup spontan dominant heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Hastalıkta gelişim geriliği, ilerleyen spastisite, dengesizlik, belirgin megalensefali görülür. Nöbetler sıklıkla hastalık tablosuna eşlik eder. Jüvenil formunda ataksi, bulbar bulgular, spastisite en belirgin bulgulardır. Manyetik rezonans görüntüleme özellikle frontal bölgelerde, bilateral ve simetrik beyaz madde değişiklikleri görülmektedir. Beyaz cevherde kistik kavitasyonlar görülebilir.

4.1.3.4.2. Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı: Ptoteolipit protein (PLP) geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan, X'e bağlı resesif kalıtım gösteren bir

lökodistrofidir. Bu protein (PLP) santral sinir sisteminde miyelinin başlıca komponentidir. En sık görülen genetik hata gen duplikasyonudur. Hastalık süt çocukluğu döneminde görülür. Hafif vakalar geç çocukluk çağında veya erişkin döneminde klinik bulgu verebilir. Erken başlangıçlı olan formunda başlangıç bulguları baş sallama ile birlikte anormal göz hareketleridir. Larinkste stridor da olabilir. Hasta çocuklar büyüdükçe başlangıçta görülen gelişim geriliği ve hipotoni ilerleyici ataksiye ve spastisiteye dönüşür. Birçok metabolik hastalıkta olduğu gibi hastalık ne kadar geç başlar ise ilerleme o kadar yavaş olur. Manyetik rezonans görüntülemesinde T2 baskılı imajlarda beyaz cevherde diffüz veya yamalı hiperintensite görülür. Kesin tanı PLP genindeki mutasyon analizi ile konulur.

4.1.3.4.3. Canavan Hastalığı: Aspartoasilaz eksikliğinden kaynaklanır. Bu enzim N-asetilaspartatı deasetile ederek beyinde serbest asetatin oluşmasına neden olur. Etkilenen çocukların çoğunda 3-6 aylar arasında hastalık bulguları ortaya çıkmaya başlayıp genellikle yaşamın ilk dekadında ölüm ile sonuçlanır. Hipotoni, başın geriden gelmesi, makrosefali görülür. İlerleyen dönemlerde spastisite ve ataksi belirgin hale gelebilir. MRG de diffüz beyaz cevher dejenerasyonu görülür. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Aspartoasilaz geni kromozom 17'nin kısa kolunda klonlanır. Histopatolojik olarak aksonların myelin kılıflarında kayıp ve serebral beyaz cevherde süngerimsi değişiklikler görülür. İdrarda, kanda, serebrospinal sıvıda ve spektroskopik olarak beyin dokusunda N-asetil aspartatyüksekliğinin gösterilmesi tanısaldır. Tanıyı gen mutasyon analizi doğrular. Son zamanlarda tedavide asetate desteği önerilmektedir. Virus-bazlı gen transferi de deneme aşamasındaki tedavilerdendir (109).

4.1.3.4.5. CACH (Childhood Ataksi ve Central Hipomiyelinizasyon): Hastalık ilk kez 1994 yılında Schiffmann ve ark. tarafından tanımlanmıştır (110). Daha sonra benzer olgular tanımlanmış ve kaybolan beyaz cevher lezyonları (VWM) terimi kullanılmıştır. Otozomal resesif bir hastalık olup ökaryotik translasyon başlatma faktörünün (eIF2B) beş sübünitesinden birinde mutasyon sonucunda oluşmaktadır (111). Erken dönemde çocuklar hafif bir gelişim geriliği dışında normal klinik bulgular gösterirler. Zamanla özellikle 1-5 yaşları arasında ataksi belirgin hale gelmeye başlar. Sonrasında yürüme güçlüğü, spastisite, dizatri, nöbetler gelişebilir. Bilişsel etkilenmenin hafif düzeyde gerilik şeklinde olması beklenir. Daha büyük

çocuklar spastik dipleji hatta demans ile başvurabilirler. Hafif travma gibi fiziksel stresle veya araya giren ateşli hastalıkla bazı hastalar da hızlı kötüleşme görülebilir. Stres altında hızlı gerilemenin RNA'nın proteine olan translasyonundaki disregülasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Genel olarak hastalık ne kadar geç başlarsa kötüleşme de o kadar yavaş olur. Manyetik rezonans görüntülemeye T1 baskılı görüntülerde santral beyaz cevherde simetrik ve diffüz azalma, T2 baskılı görüntülerde kontrast tutmayan hiperintens lezyonlar görülmektedir.

4.1.3.5. LİZOZOMAL HASTALIKLAR

Lizozomal depo hastalıkları da ataksi ile bulgu verebilirler.

4.1.3.5.1. Metakromatik Lökodistrofi (MLD): Bu grubun en sık görülen hastalığıdır. Arilsülfataz A enzimidaki eksiklikten kaynaklanmakta olup hücreler düzeyde serebrosid sülfat artar. Otozomal resesif kalıtılır ve geni 22. kromozomda lokalizedir. Santral ve periferik sinir sisteminde demiyelinizasyonla sonuçlanır. En sık erken çocukluk döneminde görülür. Klinik bulgular arasında hastanın motor kontrolünü bozan ataksi ve spastisite başta gelir. Zamanla ilerleyici görme kaybı ve bilişsel yıkım gelişir. Sinir iletim çalışmalarında sinir iletim hızı yavaşlamıştır. Santral sinir sisteminde (SSS) protein düzeyi artmıştır. Bulgular başlamadan önce veya hafif bulgular varlığında yapılacak olan kemik iliği transplantasyonun veya kök hücre tedavisinin hastalığın ilerlemesini engellediği gösterilmiştir (112). Gen tedavisi, enzim tedavisi, üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

4.1.3.5.2. Krabbe Hastalığı: Hem santral hem de periferik sinir sistemini etkilemektedir. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Galaktoserebrosidaz enzimidaki eksiklikten kaynaklanmaktadır. Beyaz cevherde multinükleuslu makrofajlarda galaktozilseramid depolanmasına yol açar. Süt çocuğu tipi, ciddi derecede huzursuzluk, spastisite, nöbetler ile karakterizedir. Geç süt çocuğu ve erken çocukluk çağı döneminde ise ilerleyici ataksi ve spastisite belirgindir. Manyetik rezonans görüntülemeye, T2 baskılı görüntülerde, periventriküler beyaz cevherde hiperintensite görülmektedir. Kemik iliği transplantasyonunun yararlı olduğunu

gösteren çalışmalar bulunmaktadır (112). Enzim eksikliğinin gösterilmesi tanıyı doğrular.

4.1.3.5.3. Nieman Pick Tip C: İlerleyici ataksi, dizartri, distoni ile karakterize nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalıkta spesifik enzim eksikliği olmayıp kolesterolün intraselüler esterleşmesinde biyokimyasal defekt vardır. Lizozomlarda kolesterol ve sfingomyelin birikir. Birincil bozukluk %95 olasılıkla NPC1 genindeki patolojiden kaynaklanır. Bu gen kromozom 18'de bulunup kolesterolün lizozomal depolanmasında rol alır. Klinik bulgular akut neonatal kolestazdan erişkin başlangıçlı psikoza kadar değişkenlik gösterir. Erken ve orta çocukluk döneminde yaygın gelişimsel gerilikten hepatosplenomegaliye kadar değişen geniş bir klinik spektrumu gösterir. Yukarı bakış kısıtlılığı tanısal önemli bir ipucudur. Nöbetler ve katapleksi atakları görülebilir. Kültür edilmiş fibroblastlarda flipin boyaması ve kolesterol esterifikasyon analizi ile tanı desteklenerek, DNA mutasyon analizi ile doğrulanır.

4.1.3.5.4. Hekzoaminidaz A eksikliği: Otozomal resesif kalıtılan nörodejeneratif bir hastalıktır. Eğer enzim eksikliği süt çocukluğu döneminde görülür ise ilerleme hızlı olup erken ölüm ile sonuçlanır. Ancak rezidüel enzim aktivitesi varlığında adolesan dönemden erken erişkinlik dönemine kadar hastalık başlayamayabilir. İlerleyici serebellar ataksi, proksimal güçsüzlük, okülomotor bozukluklar, distoni, mental gerilik, motor nöron hastalığı bulguları görülmektedir (106). Manyetik rezonans görüntülemeye ciddi serebellar atrofi görülebilir. Enzim aktivitesindeki azalmanın gösterilmesi ile tanısı konulur.

4.1.3.6. Peroksizomal Hastalıklar

Peroksizomlar intraselüler organeller olup parçalayıcı oksidatif enzimleri barındırmaktadır. Bir veya daha fazla enzim eksikliğinden kaynaklanan birçok hastalık bulunmaktadır.

4.1.3.6.1. Adrenolökodistrofi (ALD): Çok uzun zincirli yağ asidlerinin yıkımından kaynaklanan bir hastalıktır. Hasarlı gen membran transportunda görevli peroksizomal membran proteinini kodlar (ALDP). Hastalık, X'e bağlı resesif kalıtım göstermekte olup başlıca erkeklerde görülmekle birlikte bazı kız taşıyıcılarda da hafif

nörolojik bulgulara neden olur. Santral sinir sisteminde ilerleyici demiyelinizasyona ve adrenal atrofiye neden olur. Başlangıç yaşı ve ilerleyicilik derecesi değişmekle beraber tipik olarak orta dönem çocukluk çağında görülmektedir. Erken gelişim periyodu normal olmakla birlikte hafif derecede davranış değişiklikleri görülmeye başlar. İlerleyici ataksi, görme kaybı, dizartri ile birlikte aşikar bilişsel yıkım başlar. Etkilenen çocuklarda adrenal yetmezlik klinik olarak derideki hiperpigmentasyon ile farkedilebilir. Adrenal yetmezlik tanı anında bulunabilir veya bulunmayabilir ancak şüphe duyulan hastalarda adrenal bez fonksiyonlarına bakılmalıdır. Çok uzun zincirli yağ asidinin diyetle yasaklanması (Lorenzo'nun yağı, gliserol triolat, gliserol trierukat) ile presemptomatik evrenin uzadığı gösterilmiştir (106, 113). Hastalığın erken aşamasında yapılan kemik iliği nakli uzun dönemde yararlı olabilmektedir (114).

4.1.3.6.2. Refsum Hastalığı:

Refsum hastalığı fitanol-Co A hidroksilaz genindeki bozukluktan kaynaklanır. Enzim eksikliği sonucunda fitanik asid birikimi olur. Klinik olarak retinitis pigmentosa, serebellar ataksi, periferik nöropati görülür. Spinal sıvıda protein düzeyinde yükseklik saptanır. İkinci veya üçüncü dekatta sarsaklık veya hafif yürüyüş dengesizliği gelişmekte olup zamanla aşikar ataksiye dönüşür. Gece körlüğü erken bulgulardan birisidir. Beraberinde kardiyak hastalıklar, nörojenik işitme kaybı, çok kuru deri, iskelet anormallikleri bulunabilir. Tedavi edilmez ise fataldir. Fitaniik asid kısıtlaması ile normal uzunlukta yaşam beklentisi olur. Plazmadaki fitanik asid düzeyindeki yükseklik tanıyı desteklemekle beraber tanının doğrulanması fitanil CoA hidroksilaz genindeki mutasyon analizi ile olur.

4.1.3.7. GLİKOZİLASYON BOZUKLUKLARI

Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları (CDG): Glikoprotein sentezindeki bozukluktan kaynaklanır. Otozomal resesif olarak kalıtılırlar. Birçok sistem etkilenir. Serebellar atrofi ile beraber olan ataksi en sık görülen nörolojik bulgudur. Bilişsel

yıkım, hipotoni, nöbetler, inme benzeri ataklar, oküler hareket bozuklukları bildirilmiştir (115). Hastalık genellikle süt çocuğu döneminde veya erken çocukluk çağında görülmekle beraber erişkin başlangıçlı olgular da tanımlanmaktadır. Süt çocuğunda beslenme güçlüğü, karaciğer fonksiyon bozukluğu, invertte (ters yerleşimli) meme uçları, anormal subkutan yağ dokusu klinik belirteçleridir. Serum transferrin izoelektrik odaklaması tarama olarak kullanılmaktadır (106).

Tablo-1.1. Ataksi ile beraber olan ve tedavi edilebilir hastalıklar (106).

MSUD: Dallı zincirli aminoasidlerden kısıtlı diyet

OTC: Diyette nitrojen kısıtlaması ve nitrojen atılımına yardımcı ajanlar

Biyotidinaz Eksikliği: Biotin desteği

Refsum Hastalığı: Fitamik asid kısıtlaması

Vitamin E eksikliği: Vitamin E desteği

Wilson Hastalığı: Bakır şelate edici ajanlar

Serebrotendinöz ksantamatoz: Kenodokolik asid

4.1.4. MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR

İlerleyici ataksinin önemli nedenlerinden birisidir. Fenotip ve genotip arasında zayıf ilişki vardır (116). Kearns-Sayre sendromunda (KSS), laktik asidozla beraber inme ile giden mitokondriyal ensefalomiyopatide (MELAS), ragged red liflerle beraber görülen miyoklonik epilepside (MERRF), Leigh Sendromu'nda, koenzim Q10 eksikliğinde ataksi başlıca klinik bulgulardan biridir (116). Daha önceden bahsedilmiş olan FA da mitokondriyal hastalıklar arasında anılmaktadır. Duyusal polinöropati, serebellar bozukluk, ensefalopati, kas güçsüzlüğü görülebilir. Bunlar da ataksiye neden olur. Patolojik çalışmalar mitokondriyal hastalıklarda serebellumun ve onun medulla ile bağlantılarında patolojik değişiklikler olduğunu göstermiştir (116).

Leigh Sendromu, pirüvat dehidrogenaz, pirüvat karboksilaz eksikliğinden veya elektron transport zincirindeki bozukluklar sonucunda oluşur. Yaşamın erken dönemlerinde görülür. Leigh Sendrom'u, MELAS, MERRF tekrarlayıcı ataklar ile gider. Ara dönemlerde kısmi düzelme görülür. Ancak NARP, KSS, FA' da zamanla ilerleyen bir seyir vardır. Enerji ihtiyaçları için oksidatif fosforilasyona gereksinim duyan kas ve periferik sinirler mitokondriyal enerji üretimindeki bozulmalardan daha fazla etkilenir. Bu durum kas güçsüzlüğüne ve duysal anormalliklere neden olmaktadır. Kas güçsüzlüğü, yorgunluk ve egzersiz intoleransı en belirgin bulgulardır. Yüz ve ekstraoküler kaslardaki güçsüzlükler ise ETC ve pirüvat metabolizmasındaki bozukluklarda görülür. Pitoz, oküler kaslardaki güçsüzlük, disfaji ve dizartri ise dil ve farenks kaslarındaki güçsüzlük sonucu oluşur. Elektrofizyolojik olarak miks tipte veya duysal tipte nöropati görülebilir. Bu grupta NARP, KSS, FA'da görülen polinöropati klinik olarak ciddi boyuttadır. En sık

miyoklonik jerkler görülmekle beraber düşme atakları, fokal nöbetler, fotosensitif nöbetler ve diğer nöbet tipleri de görülebilir. Bununla beraber MERRF' de başlıca yakınma nöbetlerdir. Kore, distoni, miyoklonus ve diğer ekstrapiramidal fonksiyon bozuklukları görülebilir. Oksidatif fosforilasyon metabolizmasındaki bozukluklarda ensefalopati sık görülür. Oküler hareketlerde ve retinal fonksiyonlarda da patoloji görülür. Nistagmus, pitoz, ekstraoküler hareketlerde kısıtlılık birçok hastada görülmektedir. Nadiren körlük görülür. Fundoskopi muayenesinde en sık tuz-biber retinopatisi görülür. Sensorinöral işitme kaybı birçok hastada görülür. Ailesel işitme kaybı varsa ve özellikle X'e bağlı kalıtım öyküsü alınıyorsa mitokondriyal hastalıktan şüphelenmek gerekir (117).

Oksidatif fosforilasyon bozukluğundan dolayı birçok organ (kardiak, renal, endokrin sistem) etkilenir. Mitokondriyal hastalıklardan KSS'de kardiyak iletim bozuklukları, MELAS'da Wolf Parkinson White (WPW) sendromu, Fankoni sendromu, Bartter sendromu, fokal segmental glomeruloskleroza sekonder nefrotik sendrom, tübülointersitisyel nefropatiye sekonder kronik renal yetmezlik görülebilir. Diabetes mellitus, diabetes insipidus, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik, gonadal yetmezlik, büyüme hormon eksikliği görülebilir. Mitokondriyal DNA delesyonları ve kompleks 1, 4 ve diğer oksidatif fosforilasyon bozuklukları sonucu karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilir.

Tablo 1.2 - Mitokondriyal hastalıklarda kriterler

****Klinik:** Mitokondriyal ensefalomiyopati veya mitokondriyal sitopati

Multisistem bulguları

En az üç sistem: nörolojik, kas, kardiyak, renal, nutrisyonel, hepatik, endokrin, hematolojik, otolojik, oftalmolojik, dermatolojik, dismorfik.

İlerleyici klinik, alevlenme epizodları ile karakterize, otozomal resesif aile öyküsü (mt DNA mutasyonu)

****Histoloji:** %2'den fazla sarkolemmal mitokondri birikimi

< 16 yaş

İskelet kasında >%2 ragged red lifler

<50 yaş altında >%5 COX negatif lifler

****İmmunhistokimya/Western blotting**

Oksidatif fosforilasyon kompleksinde antikor bazlı bozukluk

****Enzimoloji**

Dokuda RC kompleksinin aktivitesi <%20

Bir hücre dizisinde RC kompleksinin aktivitesinin <%30

>=2 dokuda RC kompleks aktivitesinin <%30

Fonksiyonel fibroblast ATP sentez hızının >3SD

****Genetik:** nükleer veya mt DNA mutasyonu

Serebrospinal sıvıdaki laktik asid, pirtüvik asid düzeyleri önemlidir. Kandaki laktat düzeylerinin yüksek olup serebrospinal sıvıdaki laktat /pirüvat oranının normal olması pirüvat metabolizmasında bozukluk olduğunun göstergesidir. Aynı zamanda

alanin düzeyleri de yüksek bulunur. Çünkü bir kısım laktat alanine transamine olur. Fakat plazmadaki normal laktat düzeyleri mitokondriyal hastalık tanısını dışlamaz (116).

Radyolojik olarak bulgular özgül olmayıp MELAS'ın akut atağında parietookspital bölgede T2'de hiperintensite görülürken, mevcut patoloji vasküler infarkta benzemesine rağmen bilinen bir vasküler alanı takip etmemesi ile vasküler infartlardan ayrılır. Leigh Sendromu'nda ise bazal ganglia ve beyin sapında simetrik T2 hiperintensitesi görülür (118). Manyetik rezonans spektroskopide laktat pikinin gösterilmesi tanısız açıdan değerlidir. Kas biyopsisinde gomori trikrom, süksinat dehidrogenaz, sitokrom c oksidaz boyaları ile boyanarak testler yapılabilir. DNA analizi ile kesin tanı konulabilir.

4.1.5. Daha nadir görülen otozomal resesif ataksiler:

4.1.5.1. Spinal kordu etkileyen grup

4.1.5.1.1. AVED (Vitamin E eksikliği ile beraber olan Ataksi): İlk kez 1981 yılında Burck ve ark. tarafından tanımlanmıştır (119, 120). Ancak çok nadirdir. Klasik formu Friedreich Ataksisi'ne benzemektedir. Gövde ve yürüyüş ataksisi, Romberg pozitifliği, dizartri, pozisyon ve vibrasyon duyusu kaybı, derin tendon reflekslerinin kaybı, ektensör plantar yanıt ile karakterizedir. Kardiyomiyopati ve diyabet yokluğu, başta titübasyon olması (%28), distoni (% 13) ile FA'dan ayrılır (119). Destek tedavisi yokluğunda ortalama 13 yılda tekerlekli sandalye bağımlısı olup retinitis pigmentosa geliştirebilirler. Patolojik çalışmalarda posterior spinal kordda ciddi demiyelinizasyon, medullanın duyusal nükleusunda ciddi atrofi, serebellar purkinje hücrelerde önemli ölçüde kayıp, spinal kordun lateral piramidal traktusunda ve periferik sinirlerde orta düzeyde atrofi meydana gelir. Histolojik olarak nöronal ve kas dokularında lipofuksin birikimi olur. Bu maddeler, vitamin E'nin lipofilik antioksidatif özelliğinin yokluğundan kaynaklanan lipoperoksidasyondan kaynaklanmaktadır. Bununla beraber eritrosit morfolojisi normal olup akantositler bulunmamaktadır (120, 121, 122, 123).

Hastalığın yağ malabsorbsiyonu olmaksızın serumdaki vitamin E düzeyinin düşük olması ile tanısı konulur. Vitamin E düzeyi 2.5 mg/dl, sıklıkla da 1mg/dl'nin

altındadır. Yağ malabsorbsiyonu normal lipidogram ile dışlanmalıdır. Anne-baba ve taşıyıcılar da normale göre sınırdan ölçüm değerlerine sahiptirler (119, 122). Kromozom 8q13' de insan alfa-TTP genindeki patolojiden kaynaklanır.

4.1.5.1.2. Abetalipoproteinemi (ABL) Genellikle neonatal dönemde gastrointestinal bulgular ile karakterizedir. İntestinal bulgular yaşla beraber yatıştır. Vitamin E desteğinin olmaması ile beraber ilerleyici nörolojik ve görsel bulgular ortaya çıkar. Derin tendon refleksleri, duyu ve derin duyu azalır. Sonuçta ataksik yürüyüş, dizartri, peskavus, peskinovarus, kifoskolyoz gelişir. Görsel olarak pigmenter retinal dejenerasyon görülür. Retinadaki lipofuksin pigmentinin varlığı, retinopatide vitamin E'nin önemli rol oynadığını gösterir. Beta-apolipoprotein içeren tüm lipoproteinlerin konsantrasyonu azalır. Sonuçta kolesterol, trigliserid, lipofilik vitaminlerin konsantrasyonları düşer. Periferik yaymada akantositoz görülür (125). Malabsorbsiyonun bir sonucu olarak ciddi anemi görülür. Genetik patoloji 4q23'de bulunan MTP (mikrozomal trigliserid transfer protein) genindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Tedavide yağ oranının düşürülmesi ve vitamin desteği gereklidir.

4.1.5.1.3. İnfantil Başlangıçlı Spino Serebeller Ataksi (IOSCA): Bir yaş civarında akut veya subakut dengesizlik, atetoik hareketler (yüz ve elde belirgin), hipotoni, derin tendon reflekslerin yokluğu ile karakterizedir. Okul çağına geldiklerinde oftalmopleji ve sensörinöral tipte sağırılık meydana gelir. Yaş ilerleyip 10-15'li yaşlara gelindiğinde duyusal nöropati ve optik atrofi gelişir. Onbeş-yirmi yaşlarında epilepsi ve dişilerde hipogonadizm gelişir. Hastaların çoğu 20'li yaşlarda tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Başlıca patoloji büyük miyelinizan liflerin kaybı ile karakterize duyusal aksonal nöropatidir. Bunun yanı sıra spinal kordda, beyin sapı ve serebellumda ilerleyici atrofi görülür (119, 126). Epilepsi ve atetoz varlığı ise serebrumun da patolojiden sorumlu olduğunu göstermektedir (119). Sorumlu gen 10 q24.1.43'de bulunmaktadır (119, 127).

4.1.5.2. Duyusal motor nöropati ve serebellar atrofi ile beraber görülen ataksiler

4.1.5.2.1. Ataksi okülomotor apraksi tip 1: İlk kez 2 Japon ailesinde 1971 yılında tanımlanmıştır (119, 128). Hastalık erken başlangıçlı, 2-5 yaşları arasında serebellar ataksi, oküler apraksi, periferik aksonal nöropatinin bir göstergesi olarak refleks kaybı ile karakterizedir. Bu bulgular daha sonra klinik motor nöropatiye dönüşmektedir. Japonya’da en sık görülen ataksidir (119). Oküler apraksi sakkadik göz hareketlerindeki yavaşlama olarak tanımlanır. Bu da poststaki lezyona işaret eder. Serebellum ciddi derecede atrofik olup beyin sapı ve spinal kord korunmuştur. Distoni ve/veya atetoz nadiren görülebilmektedir. Portekizli bir ailede patolojik gen lokusu 9p13.3 olan, hipoalbuminemi ve hastalığın ilerleyen aşamalarında artmış kolesterol düzeyi ile giden formu bildirilmiştir (129). Bilişsel olarak zekaları sınır değerlerdedir. Genellikle 15 yaşla beraber yürüme fonksiyonları kaybolur ancak yaşam süresi normal sınırlardadır (119).

4.1.5.2.2. Ataksi okülomotor apraksi tip 2: İlk aile 1998 yılında tanımlanmıştır (128). Duyusal nöropati, serebellar atrofisi olan ancak okülomotor apraksisi olmayan 4 Japon hastada tanımlanmış olup beyin sapı ve spinal kord fonksiyonlarının korunduğu bildirilmiştir. Alfa fetoprotein düzeyi orta derecede artmış olup, immünglobulin, CK düzeyleri de yükselmiş olabilir. Ancak normal değerlerde de olabilir. Hastalık 9q34 de kodlanmıştır (130). Yaş grubu 14-22 arasında değişmekte olup AOA tip1’e göre geç (adolesan) dönemde görülür.

5-DİĞER NADİR GÖRÜLEN ATAKSİ İLE GİDEN HASTALIKLAR

Diğer serebellar ataksiler: ARSACS, hipogonadotropik hipogonadizmle beraber olan serebellar ataksi, körlük ve sağırlıkla beraber olan ataksi, SCAN1 (spinoserebellar ataksi+nöropati), infantil nöroaksonal distrofi, nöronal seroid lipofuksinozis olarak sayılabilir.

5.1. ARSACS (Charlevoix-Saguenay'ın Otozomal Resesif Spastik Ataksisi)

Sıklıkla Kanada'dan bildirilmiştir (119). İlk kez 1978 yılında tanımlanmıştır (119, 131).

Genellikle yürümeye başlanılan ilk bir iki yıl içinde bulgu vermeye başlar. Klinik olarak piramidal bulgular belirgindir. Alt ekstremitelerdeki spastisite ilk bulgudur. Plantar yanıt daima patolojiktir. Derin tendon refleksleri sıklıkla canlı alınmakla beraber, buna klonus bulgusu da eşlik eder. Serebellar bulgular başlangıçta siliik olabilir ancak hasta adolesan döneme yaklaştıkça belirgin hale gelmeye başlar (119). Serebellar bulgular arasında yürüyüş ataksisi, dizartri ve nistagmus gelir. Hastalığın başından itibaren oküler sakkadlarda ilerleyici olmayan bir yavaşlama görülür. Fundoskopik incelemede retinada miyelinize olmuş lifler görülür. Bununla beraber görme kaybı beklenmez. ARSACS geni 13q11'de bulunmaktadır (132). Bu gen saccin proteinini kodlar. Saccin ise şaperon aracılıklı protein katlanmasında görevlidir.

5.2. İnfantil Nöroaksonal Distrofi (INAD)

Nadir görülen hem santral hem de periferik sinir sistemindeki aksonları içeren otozomal resesif nörodejeneratif bozukluktur. Klasik formunda hastalık altı ay ile üç yaşları arasında başlayıp ilerleyici psikomotor gerilik, şaşılık, gövdesel ataksi nistagmus ve optik atrofi ile kendini gösterir (133). Atipik formu klasik olarak daha yavaş ilerler. Erken çocukluk döneminde görülür (133). Hastalığın tipik nöropatolojik bulgusu aksonal şişmenin ve sferoid cisimciklerin görülmesidir. (133). Hastalıkta PLA2G6 geninde mutasyonların bildirilmesinden önce hastalığın tanısı nöropatolojik bilgiler ışığında koyulabiliyordu (133).

Klinik tanısal kriterler: Bulguların üç yaşından önce başlaması, psikomotor gerilik, hipotoni, simetrik piramidal sistem bulguları, ilerleyici seyir sonucunda spastik tetrapleji, optik atrofi ve demanstır. Optik atrofi bulgular başladıktan sonra genellikle 10-24 ay civarında ortaya çıkar. Klasik INAD' da ataksi, simetrik piramidal bulgular, nistagmus, şaşılık, bulbar yetmezlik, diğer görülen sık bulgulardır (133). Atipik NAD formunda ise başlangıç daha geç dönemde ancak 20 yaş

öncesinde olmaktadır. Atipik formun diğer bulguları arasında psikomotor gerilik, klasik forma göre daha yavaş ilerleyiş, serebellar atrofi, ilerleyici distoni ve dizartri gelir. Atipik NAD' de psikiyatrik ve davranışsal anormallikler, spastisite, eklem kontraktürleri, nöbetler, nistagmus diğer sık görülen bulgulardır.

İnfanfil nöroaksonal distrofide klinik ve fizik muayene bulgularının yanı sıra nörofizyolojik ve nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri de hastalığın tanısında önemli rol oynamaktadır. Elektroensefalografide yüksek voltaj ve hızlı ritimler en tipik bulgularıdır (134). Elektromiyografide ise denervasyon bulguları gözlemlenir. Belirgin serebellar atrofi ve T2 baskılı imajlarda serebellar kortekste sinyal hiperintensitesi INAD'ın radyolojik tanısal bulgularıdır (135). Ancak T2 baskılı görüntülerde serebellar kortekste sinyal hiperintensitesinin görülmemesi tanıyı ekarte ettirmez (135). Bununla beraber T2 baskılı görüntülerde serebellar korteksdeki artmış sinyal intensitesi, hastalığı diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırmada güvenilir bir radyolojik bulgudur (135).

5.3. Nöronal Seroid Lipofuksinosis (NSL)

Miyoklonik nöbetler ve körlüğe yol açabilen gerçek serebellar ataksinin en çok geç infanfil tipinde görüldüğü nörodejeneratif hastalıklardır (136). Hastalık başlangıç yaşı, mikroskopik bulguları ve gen lokusuna göre dört ana gruba ayrılırlar:

1. İnfanfil NSL
2. Geç infanfil NSL
3. Jüvenil NSL
4. Erişkin NSL

Atipik olan formları da bulunmakta olup %10-20'sini oluşturur.

İnfanfil NSL: Hastalığın en ağır klinik formunu kapsar. Gen loküsü 1p32'dedir. Palmitoil-protein tiotransferaz enziminin sentezini kodlar. Hastalık bulguları arasında psikomotor gerileme, otistik davranışlar, hipotoni, körlük, ataksi, nöbet, miyoklonus, koreatetoz ve mikrosefali gelir (136, 137, 138). Kranial MRG'de beyaz cevherde intensite artışı ve talamusta hipointensite, serebral ve serebellar atrofi görülür.

Geç infanfil NSL: Bulgular 2-3 yaşlar arasında ortaya çıkar. Gen loküsü 11p 15.5' dedir. Öncesinde konuşmada gerileme ve dengesizlik olabilir. Hastalar sıklıkla nöbetler ile kliniğe başvururlar. Mental motor gerilemenin yanı sıra 3-4

yaşlarında retinal dejenerasyon ve optik atrofi gelişir. Manyetik rezonans görüntülemelerde serebellumda daha belirgin olmak üzere yaygın kortikal atrofi bulunmaktadır.

Jüvenil NSL: İlk bulgular altı yaş civarı ortaya çıkar. İlk bulgu genellikle görme bozukluğudur. Mental gerileme ise yavaş gelişir. Nöbetler 5-18 yaşları arasında ortaya çıkar (139). Kraniyal görüntülemelerde beyaz cevherdeki değişikliklerinin yanı sıra talamus, kaudat ve putamende T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi görülebilir (140).

Erişkin başlangıçlı NSL: Bulgular genellikle 10-40 yaş civarı ortaya çıkar. İki klinik tipi bulunmaktadır. Tip A'da ilerleyici miyoklonik epilepsi, demans, ataksi, geç dönemde piramidal ve ekstrapiramidal bulgular görülür. Tip B'de ise davranış değişiklikleri, demans, ataksi ve dizartri görülür. Diğerlerinden farklı olarak retinopati ve körlük görülmez (136, 141).

VARYANT NSL

Varyant Geç İnfantil NSL (NSL5): Finlandiya'da sık görülür. Nöbet, retinopati, optik atrofi, görme kaybı, hafif mental gerileme daha sonra ataksi, görme kaybı, miyoklonus ilave olur (136, 142). Fin tipi NSL için erken serebellar tutulum, vaküollü lenfosit yokluğu, oftalmolojik bulguların olmaması önemlidir (143). Hastalığın bu tipi daha geç bulgu verir ve daha yavaş ilerler. Manyetik rezonans görüntülemelerde periventriküler beyaz cevherde sinyal artışı, serebral ve serebellar atrofi görülür (144).

Varyant Geç İnfantil NSL (NSL 6): Klinik açıdan klasik geç infanvil NSL'ye, histopatolojik açıdan juvenil NSL'ye benzer. Başlangıç 1,5-8 yaş arasındadır. Motor gerileme, ataksi, körlük, dizartri, nöbet ana klinik özellikleridir (136). Kraniyal görüntülemelerde serebral ve serebellar atrofi görülür. Talamus ve bazal ganglionların normal olması ile NSL 5'den ayırt edilebilir (136).

Türk Tipi NSL (NSL 7): Bulgular süt çocukluğunun geç döneminde ortaya çıkar. Görme kaybı hastaların bir kısmında erken, bir kısmında geç dönemde ortaya çıkar. En geniş seri Türkiye'den Topçu ve ark. tarafından bildirilmiştir (136, 145). Bu tipinde nöbetler daha şiddetli seyredir. Kraniyal MRG'de posterior periventriküler beyaz cevherde intensite artışı, talamik hipointensite ve serebellar atrofi olup pons tutulumu da dikkat çeker (145).

6. OTOZOMAL DOMİNANT SPİNOSEREBELLAR ATAKSİLER

İlerleyici otozomal dominant ataksiler (SCA) ilerleyici motor koordinasyon bozukluğu ile karakterize genetik olarak hetorejen nörodejeneratif hastalıklardır. Ancak çocukluk çağı ataksileri arasında otozomal resesif gruba göre daha nadir görülür.

SCA 1: Otozomal dominant ataksilerin % 6'sını kapsar. Üçüncü ve dördüncü dekatta görülmekle beraber ciddi formları çocukluk veya juvenil periyotta olabilir. Başlangıç bulgusu dengesizlik, dizartri, disfajidir. Üç- onyediy yaşlarında tekerlekli sandalyeye bağımlı olurlar. Ölüm çoğu kez bulbar disfonksiyon nedeni ile disfajiden kaynaklanır. Başlangıçta hipermetrik sakkadlar, nistagmus, canlı derin tendon refleksleri, ekstansör plantar yanıt görülmekle beraber hastalık ilerledikçe nörolojik bulgular da değişir. Kranial MRG'de serebellar ve pons atrofi görülür. Anormallik, 6p23 'daki SCA1 geninde CAG tekrar sayısının artmasından kaynaklanır.

SCA2: Otozomal dominant ataksilerin % 15'ini kapsar. Dördüncü dekatta görülür ancak yirmi yaşından önce daha ciddi formu görülebilir. Hastalar yirmili yaşlarla beraber tekerlekli sandalyeye bağımlı olurlar. Manyetik rezonans görüntülemesinde pons ve serebellum atrofi görülür. Hastalıkta 12q23-24'da SCA2 geninde CAG tekrar sayısı artmıştır.

SCA3: İkinci- dördüncü dekatta görülmektedir. Hastalığın ciddi formları çocukluk çağında görülebilir. Başlangıç bulguları arasında dengesizlik, sarsaklık, konuşmada peltekleşme, diplopi gelir. Kranial MRG'de pontoserebellar atrofi görülür. Elektromiyografide duyusal ve genel olarak aksiyon potansiyelleri azalmış olup denervasyon bulguları görülür. Hastalıkta 14q24-32'de SCA'da CAG tekrar sayısı artmıştır.

SCA4: Ortalama ondokuz-ellidokuz yaşları arasında görülür. Dengesizlik, dizartri, ince motor becerilerin kaybı ile karakterizedir. Duyusal kayıp ve pareteziler kliniğe en sık başvuru nedenleridir. Ciddi bulbar bulgular ve ayak deformiteleri görülür. Aşil refleksinin kaybı en erken bulgudur. Sonra tamamen arefleksi görülür. Duyusal sinir amplitüdüleri zamanla kaybolur. Genetik loküsü 16q22.1'de tanımlanmıştır.

SCA5: Yavaş gelişen dengesizlik, dizartri ile karakterizedir. Hastalık, 10-68 yaşları arasında görülebilmekle birlikte en sık üçüncü dekatta görülür. Ataksi çok yavaş ilerler, derin tendon refleksleri artmış olup plantar yanıt ve duyu muayenesi normaldir. Kraniyal MRG' de serebellar atrofi görülürken beyin sapı korunmuştur. Genetik loküsü kromozom 11p'de tanımlanmıştır.

SCA6: Otozomal dominant ataksilerin arasında A.B.D'de % 15 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Ortalama beşinci dekatta görülür. Epizodik ataksi ve vertigo ile karakterizedir. Kraniyal MRG' de yalnızca serebellar atrofi görülür. Kısmen iyi huylu bir hastalıktır. Normal uzunlukta yaşam beklentisi vardır.

SCA 7: Bebeklik döneminden altıncı dekada kadar her yaşta görülebilir. Hastalıkta SCA1, 2, 3 'de olduğu gibi erken yaşlarda görülebilmesine karşın, bu yaşlardaki formları ağırdır. Süt çocuğu başlangıçlı formunda ilerleyici serebellar ve beyin sapı dejenerasyonu görülür. Son aşamada tüm hastalar retinal dejenerasyon nedeniyle görme fonksiyonlarını tamamiyle kaybederler. Ataksi ilerleyerek hastaları beş-onlu yaşlarda tekerlekli sandalyeye bağlar. Kraniyal MRG'de beyin sapı korunmakla beraber serebellar atrofi görülür. Kromozom 3p21.1'deki artmış CAG tekrar sayısı hastalıktan sorumludur.

SCA13: Çocukluk döneminde, sıklıkla yaşamın ilk yılında görülür. Sarsaklık, dengesizlik, dizartri, orta derecede mental retardasyon ile karakterize olup genetik olarak 19q13.3'de tanımlanmıştır.

Bundan başka SCA8, SCA10, SCA11, SCA12, SCA15, SCA16, SCA17, SCA18, SCA19 ve SCA21'de diğer nadir SCA formlarından olup erişkinlerde tanımlanmış olup giderek alt tipleri artmaya devam etmektedir (124, 146).

7- X' E BAĞLI SEREBELLAR ATAKSİLER

Frajil-X tremor ataksi sendromu (FXTAS) bu gruptadır. Genellikle 50 yaşından sonra bulgu verir. Kinetik tremor, ataksi, parkinsonizm, otonomik bozukluk, polinöropati ve bilişsel yıkım görülür. Tremor ve ataksinin başlangıç yaşı, CGG tekrar sayısı ile ters orantılıdır. Kraniyal MRG'de T2 baskılı görüntülerde orta serebellar pedinkülde hiperintens lezyonlar görülür. Metabolik gruba ait X'e bağlı kalıtılan hastalıklar metabolik ataksiler başlığı altında incelenmiştir.

8- GEREÇ ve YÖNTEM

9.1. GEREÇ

Çalışmaya Eylül-2010 ile Şubat-2013 tarihleri arasında ataksi belirti veya bulgularıyla ile takip edilen hastaların dosya bilgileri dahil edildi. Bu tarihler arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi bölümüne yapılan 30.000 hasta başvurusu arasından çalışma kriterlerine uygun olarak 196 dosya bulunuyordu. Dengesizlik veya aynı anlama gelen yakınmaları (geniş tabanlı yürütme vb) olan ve nörolojik muayenelerinde ataksi, dismetri, disdiadokinezi, ekstremitte tremoru, baş titubasyonu, dizartri, nistagmus, okülomotor apraksi gibi serebellar bulguları olan ve ön tanısında serebellar ataksi düşünülen hastaların kayıtları incelendi.

Hastaların sistemde var olan radyolojik kayıtları nöroradyoloji bölümü ile tekrar incelendi. Nöroradyoloji uzmanı tarafından mevcut kranial MRG bulguları tekrar gözden geçirilerek değerlendirildi. Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Etik kurul tarafından onaylandı (sayı: 16969557).

9.2. YÖNTEM

Serebellar bulguları veya serebellar patoloji ile ilgili öyküsü olan 196 dosyadan hastaların yaşı, cinsiyeti, yakınmalar başlamadan önceki mental ve motor gelişim düzeyleri, yakınmalarının başlama yaşı, prenatal ve natal öyküleri, aile öyküleri, anne-baba akrabalığı, en son muayenede serebellar bulguların varlığı, bulguların ilerleyici olup olmadığı, mikrosefali veya makrosefali varlığı, derin tendon refleksleri, hastalığa epilepsi eşlik edip etmediği, eşlik ediyorsa dirençli olup olmadığı, mental retardasyonun varlığı, organomegali, elektromiyelografide polinöropatinin varlığı, kranial görüntülemelerde serebellar atrofi ve diğer patolojilerin varlığı, vizüel uyarı potansiyelleri, beyin sapı işitsel cevapları, bazal metabolik tetkiklerin (idrar kan aminoasidleri, idrar organik asidi ve/veya tandem mass spektrometrisi, alfa-fetoprotein düzeyi, vitamin E, B12, lipit düzeyleri, lizozomal ve peroksizomal hastalık için enzim düzeyleri, FA için gen analizi, kas biyopsisi,

kitotirosidaz düzeyi, SCA (1, 2, 3, 6, 7)te sonuçları kaydedildi. Hastalar tanısı olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Ancak tanı alan gruptaki olgu sayısı olmayanlar ile dengeli olmadığı için daha sonra 3 gruba (tanı alan grup, tanı alamayıp ilerleyici hastalık bulgularına sahip olan grup, tanı alamayan ancak ilerleme hızı çok yavaş olduğundan fizik muayene ile ilerlemesi kaydedilmeyen grup) ayrılarak analiz yapıldı. Tanı alan grupgrup 2, tanı alamayıp ilerleyici özellik gösteren gruba grup1, tanı alamayan ancak ilerleyicilik özelliği tespit edilemeyen grup grup 3 olarak adlandırıldı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroradyoloji Bölümüne ait kayıtlarda kranial manyetik rezonans görüntülemesi olan hastaların verileri radyoloji bulgularına göre sınıflandırıldı. Buna göre görüntülerde verian atrofi, serebellar atrofi, serebellar korteks sinyal değişikliği, beyin sapı atrofisi, beyin sapı sinyal değişikliği, ventriküler dilatasyon, hidrosefali, kortikal gelişim anomalisi, beyaz cevher değişiklikleri (subkortikal, periventriküler, korpus kallosum), korpus kallosum disgenезisi, bazal ganglion atrofisi, bazal ganglion sinyal değişikliği, talamus atrofisi, talamus sinyal değişikliği, korteks atrofisi, korteks sinyal değişikliği, dentat nükleus sinyal değişikliği ve varsa olası radyolojik ön tanımlar kaydedildi.

10- İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların verileri 15.0 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak veri tabanına girildi. Kategorik olan veriler ki-kare testi ile analiz edildi. Sayısal verilerde iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden çok grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma ile, kategorik veriler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

9. BULGULAR ve SONUÇLAR

Eylül-2010 ile Şubat-2013 tarihleri arasında Hacettepe Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran 30.000 dosya arasından 196 dosya çalışmaya alındı. Hastaların yakınmaları, öyküleri, klinik bulguları, nörolojik muayene bulguları, laboratuvar testleri, kraniyal görüntüleme bulguları ve beyin sapı işitme testleri, görme yolları testleri, kas biyopsileri gibi birçok verinin analizi yapıldı.

Hastaların 89'u (% 45.4) kız, 107'si (% 54.6) erkekti. Yaş ortalamaları 7 idi.

Hastalık bulgularının başlangıcından önce mental motor gelişim 89 (%45.4) hastada normal düzeyde, 27(%13.8) hastada sınırda, 80 (%40.8) hastada geri idi.

Hastaların 72 (%36.7)'sinde hastalık ile ilgili aile öyküsü yoktu; 84'ünde (%42.9) ailesinde benzer hastalık öyküsü, 40'ında (%20.4) ise tamamen benzer olmamakla birlikte erken başlangıçlı nörolojik bir hastalık öyküsü bulunmakta idi.

Hastaların 131'inde (%66.8) anne-baba arasında akrabalık varken, 65'inde (%33.2) akrabalık yok idi.

Hastaların 156'sında (%79.6) mikrosefali bulunmaz iken, 40(%20.4) hastada mikrosefali vardı. Olguların 62'sinde (%31.6) DTR'ler hipoaktif veya alınamaz iken 39 (%19.9) hastada normoaktif, 95 (%48.5) hastada ise hiperaktif olarak saptandı.

Hastaların 144'ünün (%73.5) son muayenelerinde serebellar bulgular mevcut iken, 52 (%26.5) hasta son muayenesinde serebellar bulgular saptanamayacak kadar yatağa bağımlı ve yürüyemez halde idi.

Yüz doksan altı hastanın dosya kayıtlarından incelenen MRG bulguları ölçüsünde 40 (%20.4) hastanın MRG bulgusu normal veya özgül olmayan bulgular gösterdi (nonspesifik). Altmış dokuz (%35.2) hastada yalnızca serebellar atrofi ve/veya beraberinde serebellumda sinyal değişikliği vardı. Altmışiki (%31.6) hastada serebellum atrofisi ile beraber diğer anormallikler (örneğin korteks atrofisi gibi), 25 (%12.8) hastada da serebellum atrofisi olmadan lökodistrofi, beyaz cevher değişiklikleri gibi başka değişiklikler vardı.

Yüz doksan altı hastanın 134'ünde (%68.4) epilepsi yoktu, 37 (%18.9) hastada epilepsi vardı ve nöbetleri 2'den az antiepileptik ilaçla kontrol altında idi. Altı (%3.1) hastada ise öyküde tek nöbet veya febril nöbet atağı vardı.

Bazal metabolik tetkikler hastaların 126'sında (%64.3) normal, 7'sinde (%3.6) anormal, 63'ünde (%32.1) idrarda nonspesifik organik asid atılımı olup özgül bir patolojiyi göstermedi.

Hastaların 127'sine (%64.8) EMG yapıldı; 82'sinde (%64.6) polinöropati tespit edilmezken, 37'sinde (%29.1) polinöropati tespit edildi. Sekiz (%6.3) hastanın ise polinöropati haricinde başka patolojileri mevcuttu.

Hastaların 94'üne (%48) VEP, ERG testi uygulandı; 32'sinde (%16.3) normal, 41'inde (%20.9) anormal idi. Hastaların 87'sine (%44.4) BAER yapıldı; 40'ında (%46) anormal idi.

Hastalardan 179'unun (%91.3) serum alfa-fetoprotein düzeyine bakıldı; 7'sinde (%3.9) yüksek, 5'inde (%2.8) sınırdan yüksek saptandı.

Olguların 69'unun (%35.2) FXN geninde GAA tekrar sayısının analizi yapılmıştı. Yalnızca 4 hastada (%5.7) hastalıkla uyumlu tekrar sayısı artışı tespit edilebilmişti.

Hastaların 66'sına (%33.7) kas biyopsisi yapıldı; 6'sında (%9.1) biyopsi tanısal sonuç verdi. Biyopsi yapılan hastaların tamamının ön tanısını mitokondriyal hastalık şüphesi oluşturmuştu.

Hastaların yalnızca 7'sine (%3.6) organomegali eşlik ediyordu.

Hastaların 120'sine (%61.2) CDG tanısı için transferrin izoelektrik odaklama ile tarama testi yapıldı; 2'sinde patolojik sonuç elde edildi.

Hastaların 137'sinde (%69.9) klinik bulgulara mental retardasyon eşlik ediyordu, 59'unda (%30.1) mental retardasyon yok idi. Bu veriler son muayene bulguları ışığında kaydedildi. Çünkü geliş bulgularında 80 hastanın gelişimi yaşlarına göre geri olmasına karşın, son muayenede bu sayının 137'ye yükselmiş olması, hastaların 57'sinin de süreç içerisinde bilişsel olarak kötüleştiğini göstermekte idi.

<i>Değişken</i>	<i>Sonuç (n=196)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
<i>Cinsiyet</i>	Kız: 89 Erkek: 107	45.4 54.6
<i>Yaş ortalaması</i>	Ortalama: 7 y (min: 6 ay, maks: 22 y)	
<i>Şikayetlerin Başlama Yaşı</i>	Ortalama: 1 ^{6/12} y (min: 4 ay, maks: 16 y)	
<i>Şikayetler Başlamadan Önceki Gelişim Basamakları</i>	Normal: 89 Sınırdaki: 27 Geri: 80	45.3 13.8 40.8
<i>Aile Öyküsü</i>	Aile öyküsü yok: 72 Benzer hastalık: 84 Başka erken başlangıçlı nörolojik hastalık: 40	36.7 42.9 20.4

<i>Değişken</i>	<i>Sonuç (n=196)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
<i>Mikrosefali</i>	Yok: 156 Var: 40	79.6 20.4
<i>Serebellar Bulgular</i>	Var: 144 Yok: 52/196	73.5 26.5
<i>Dismetri</i>	Yok: 16 Var: 83,	8.2, 42.3, 50
<i>Disdiadokinezi</i>	Yok: 22 Var: 67,	11.3, 34.1, 54.6
<i>Tütübasyon</i>	Yok: 151 Var: 45	77, 23
<i>Dizartri</i>	Yok: 54 Var: 63	28, 32, 22, 24
<i>Nistagmus</i>	Yok: 125 Var: 30	64, 15, 21
<i>Okülomotor Apraksi</i>	Yok: 95 Var: 28	49, 14, 37
<i>Tandem yürüyüşü</i>	Beceriksiz: 86, Becerikli: 11,	44, 6, 8, 42
<i>Diğer Bulgular</i>		
<i>DTR</i>	Alınmıyor: 62, Normoaktif: 39, Hiperaktif: 95	32, 20, 48
<i>Klonus</i>	Yok: 172, Var: 24	12, 88
<i>Spastisite</i>	Yok: 142, Var: 54	27, 73
<i>Plantar Yanıt</i>	Fleksör: 86, Extensör: 75, Lakayt: 35	44, 38, 18

<i>Değişken</i>	<i>Sonuç (n=196)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
<i>İlerleyicilik (Öykü)</i>	Yok: 37 İlerleyici-yavaş: 135 Çok hızlı ilerleyici: 24	18.9 68.9 12.2
<i>Epilepsi</i>	Eşlik etmiyor: 134 Eşlik ediyor: 37 Direnci: 19 Tek nöbet veya Febril nöbet: 6	68.4 18.9 9.7 3.1
<i>Bazal Metabolik Tetkikler</i>	Normal: 126 Anormal: 7 Nonspesifik org. asit atılımı: 63	64.3 3.6 32.1
<i>EMG (n=127)</i>	Polinöropati var: 37 Polinöropati yok: 82 Diğer: 8	29.1 64.6 6.3

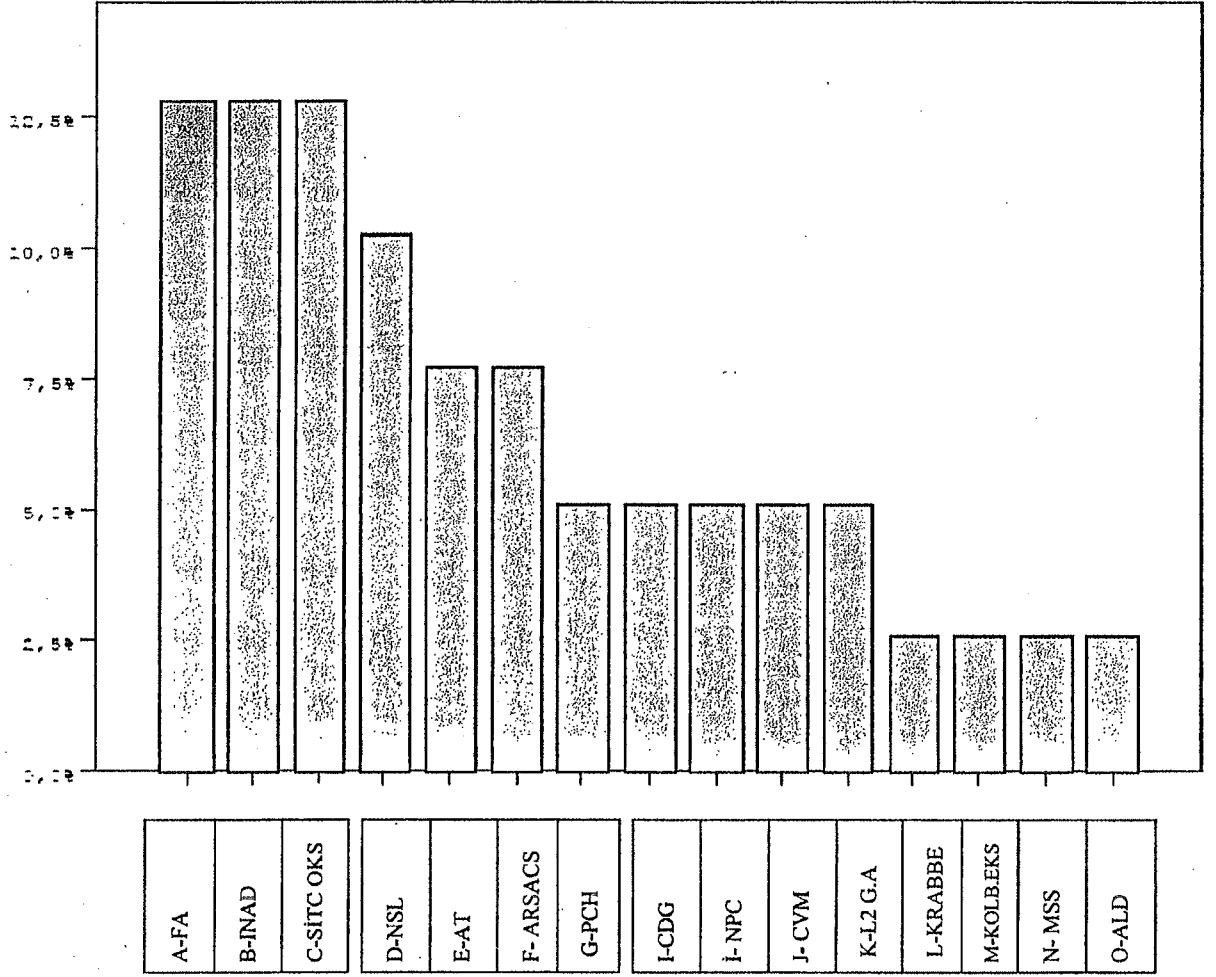
<i>Değişken</i>	<i>Sonuç (n=196)</i>	<i>Yüzde(%)</i>
<i>BAER (n=87)</i>	Normal: 47 Anormal: 40	54 46
<i>AFP (n=179)</i>	Normal: 167 Anormal: 7 Sınırdan yüksek: 5	93.3 2.8 3.9
<i>Kas Biyopsisi (n=66)</i>	Patolojik: 6 Nonspesifik: 60	9.1 90.9
<i>Organomegali</i>	Eşlik ediyor: 7	3.6
<i>CDG (n=120)</i>	Tanısal: 2	1.7
<i>Mental Retardasyon</i>	Mental retard. yok: 59 Mental retard. var: 137	30.1 69.9

Sonuç olarak 196 hastanın 39'unun (%19.9) tanı aldığı tespit edildi. Beş hasta FA, 5 hasta INAD, 5 hasta sitokrom C oksidaz eksikliği, 4 hasta NSL, 3 hasta ARSACS, 3 hasta AT, 2 hasta L2 OH Glutarik asidüri, 2 hasta pontoserebellar hipoplazi tip 2 (TSEN 54 mutasyonu), 2 hasta MLC, 1 hasta ALD, 1 hasta Krabbe, 2 hasta NPC, 1 hasta kobalamin transport bozukluğu tanısı aldı (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Ataksi ile başvurup tanı alan hastaların tanı dağılımı

Tanı	Sayı	Yüzde	Grup İçi Yüzde
FA	5	% 2.6	% 12.8
Sitokrom C oksidaz eksikliği	5	% 2.6	% 12.8
İnfanıl Nöroaksonal Distrofi	5	% 2.6	% 12.8
Nöronal Seroid Lipofusinosiz	4	% 2	% 10.2
Ataksi Telenjektazi	3	% 1.5	% 7.6
ARSACS	3	% 1.5	% 7.6
L2 OH Glutarik Asidüri	2	% 1	% 5.1
Nieman Pick Tip C	2	% 1	% 5.1
Pontoserebellar hipoplazi tip II	2	% 1	% 5.1
CDG	2	% 1	% 5.1
MLC	2	% 1	% 5.1
Krabbe Hast	1	% 0.5	% 2.5
ALD	1	% 0.5	% 2.5
Kobalamin Transport Bozlu	1	% 0.5	% 2.5
Marinesco- Sjögren Send.	1	% 0.5	% 2.5
Toplam	39	% 19.9	% 100

Şekil.2.1.Tanı alan hastaların kendi grupları içinde dağılımı



A-FA, B- INAD, C- Sitokrom C oksidaz eksikliği, D-NCL, E- AT, F-ARSACS, G-TSEN 54 mutasyonu I-CDG, İ-Nieman Pick tip C, J-Kistik vakuolize megalensefali, K-L2OH-Glutarik asidiüri L- Krabbe hastalığı, M- Kobalamin taşıyıcı protein eksikliği N-Marinesco-Sjögren Sendromu, O-ALD

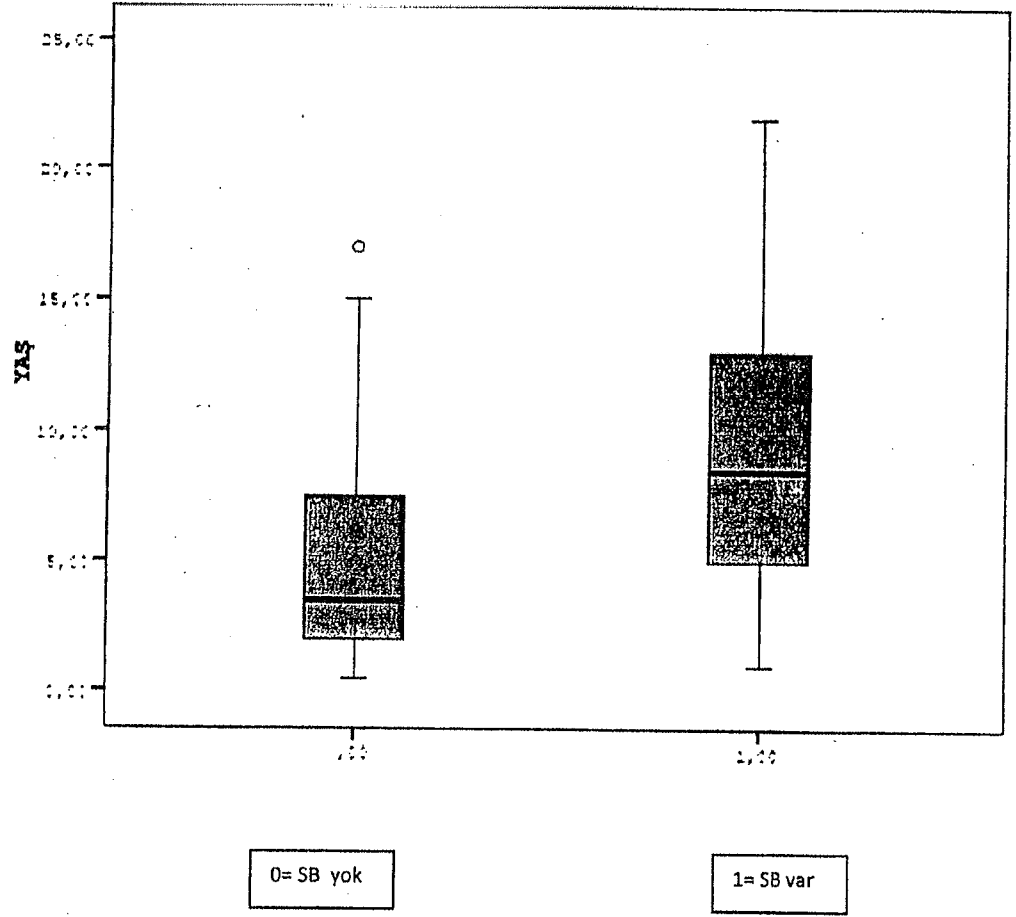
Kesin tanı alamayan hastalarda düşünülen ön tanıların nörodejeneratif hastalık etiyojisi, mitokondriyal hastalık, nöronal seroid lifofuksinozis, infantil nöroaksonal distrofi, konjenital glikozilasyon bozuklukları, spastik ataksi etiyojisi, ataksi okülomotor apraksi, ilerleyici olmayan stabil ataksi gibi ön tanı grupları veya bunların kombinasyonundan oluştuğu gözlemlendi.

Hastaların % 18.9'u nörodejeneratif, % 9.2'si mitokondriyal, %6.6'sı infantil nöroaksonal distrofi, %1.5'ü NSL veya mitokondriyal, %5'i ataksi-okülomotor

apraksi, % 5'i NSL veya INAD, % 2.6'sı NSL veya INAD, %3.6'sı spastik ataksi, % 4.1'i CDG, % 0.5'i CDG veya INAD, % 10.7'si NSL veya nörodejeneratif, % 0.5'i organik asidemi, % 21.9'u stabil veya ilerleyici bulguları olmayan ataksi ön tanılarını düşündürmüştü (Tablo 2.2).

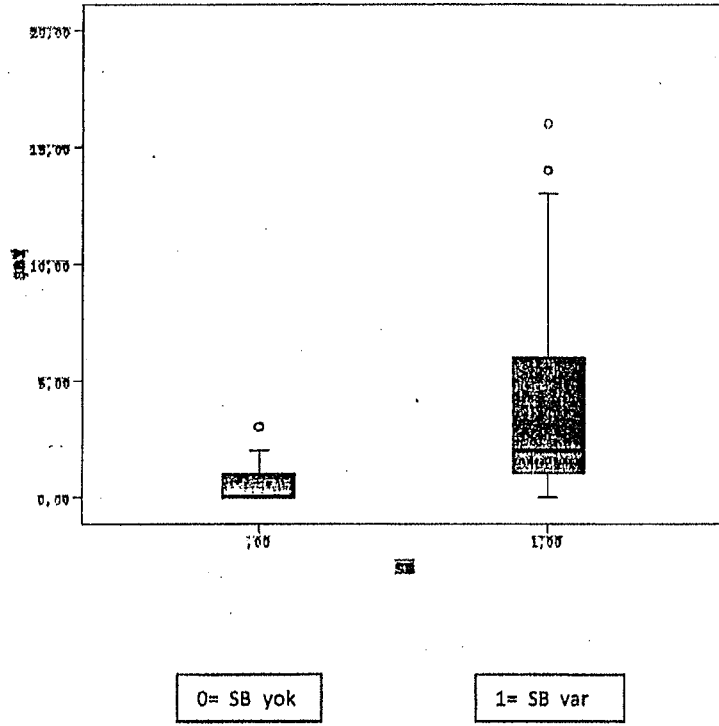
Tablo 2.2: Tani alamayan grubun ön tanıları

Ön tanı	Sayı	Yüzde
Nörodejeneratif hast.	37	18.9
Stabil (veya ilerleyici olmayan)	37	21.9
Mitokondriyal veya (nörodejeneratif)	17	8.7
İnfanıl nöroaksonal distrofi	13	6.6
NSL	3	1.5
Nörodejeneratif (veya NSL)	21	10.7
CDG	8	4.1
CDG veya INAD	1	0.5
Spastik ataksi	7	3.6
Ataksi+Okülomotor apraksi	5	2.6
NSL (veya Mitokondriyal)	3	1.5
NSL veya INAD	5	2.6
Toplam	157	80.1



Şekil 2.2. Serebellar bulguları (SB) olan ve olmayan grupların başlama yaşlarının grafiği
(son muayeneye göre)

Son muayenesinde serebellar bulgusu olanların ortalama yaşı 8.5 iken, serebellar bulgusu olmayanların ortalama yaşı 3.5 olarak hesaplandı ($p < 0.001$).



Şekil 2.3. Serebellar bulguları olan ve olmayanların (son muayenesinde) yakınmalarının başlama yaşları grafiği

Son muayenesinde serebellar bulgusu olanların yakınmalarının başlama yaşının ortalaması 2 (iki) iken, son muayenesinde serebellar bulgusu olmayanların yakınmalarının başlama yaşı bir yaş altı olarak gözlemlendi ($p < 0.001$).

Hastalık tanı grupları 2 gruba ayrıldığında grup 1 tanı alamayan hastalardan, grup 2 tanı alan grup oluşturdu.

Tablo 2.3. Çalışmadaki hastaların cinsiyetine göre gruplardaki dağılımı

	Erkek	Yüzde	Kız	Yüzde	Toplam	Yüzde
1. Grup	84	53.5	73	46.5	157	80.1
2. Grup	23	59	16	41	39	19.9
Toplam	107	112.5	89	87.5	196	100

Mental, motor gelişim açısından bakıldığında tanı alan grupta tanı almadan önce gelişim basamakları tanı alan gruba oranla anlamlı ölçüde normal olarak saptandı ($p=0.002$).

Tanı alan grupta akrabalık açısından diğer gruba oranla anlamlı bir farklılık bulunuyordu. Bir başka deyişle akrabalık olması hastaların tanı almasını kolaylaştırıcı bir etkendi ($p=0.039$).

Baş çevresi ölçümü açısından, tanı alan gruptaki hastaların, alamayan gruba göre baş çevresi ölçümü açısından farklı değildi ($p=0.392$). Mikrosefali bulgusu genel anlamda tanı almalarını kolaylaştırıcı bir faktör değildi. Serebellar bulgular ile gelen ve makrosefalik olan tüm hastalar (4 hasta) tanı alabilmişti. Ancak 4 hastanın tamamının manyetik rezonans görüntülemesinin tanısız olduğunu göz önünde bulundurmamak gerekmekte idi.

Tanı grupları arasında derin tendon reflekslerinin alınmasına göre farklılık vardı. Derin tendon refleksleri tanı alan grupta daha yüksek oranda alınmıyordu ($p=0.006$). Derin tendon reflekslerinin alınmayışı hastanın tanı almasını kolaylaştırıcı bir değişkendi.

Hastalar radyolojik raporlara göre kranial görüntüleme bulguları normal veya özgül bir değişiklik saptanmayanlar, yalnızca serebellar atrofi olanlar, serebellar atrofi ile birlikte diğer değişikliği olanlar ve serebellar atrofi dışında diğer patolojisi olanlar şeklinde gruplandırıldı. Tanı alamayan grup olarak adlandırılan grup 1'deki hastaların % 34.4'ünde serebellar atrofi ve beraberindeki ek patolojiler görülürken; yalnızca serebellar atrofi %37.6' sında gözlemlendi. Tanı alan grupta normal ve özgül olmayan değişiklikler hastaların % 30.8'inde, serebellar atrofinin dışındaki bulgular grubun % 23.1' inde görüldü. Tanı alamayan grupta ise en yüksek orandaki radyolojik bulgular sırası ile serebellar atrofi ve serebellar atrofi ile diğer patolojiler oluşturuyordu. Bu açıdan tanı grupları arasındaki fark anlamlı idi ($p=0.020$).

Grup 1 tanı alan ve ilerleyici olan grup 157 hastadan oluşurken, Grup 2 ise tanısı olan grup 39 hastadan oluşuyordu. Tanısı olan gruptaki hastaların % 61.5'i yavaş ilerleyici bulgulara sahip iken, % 35.9'u hızlı derecede ilerleme gösteriyordu. Tanısı olmayanların 111'i (%70.7) yavaş derecede ilerleyici hastalık bulgularına sahip iken, 10'u (%6.4) çok hızlı ilerleyici bulgulara sahip olup bir-iki yıl içinde ambulatuvar süreçten, yürüyemeyecek ve konuşamayacak hale gelmişlerdi. Grup 2'de ise hastaların 24'ü (%61.5) yavaş ilerleyici özelliğe sahipti. Bu grupta 14 hastanın (%35.9) çok ilerleyici bulgulara sahip idi. (Çok ilerleyicilik kriteri: normal sağlıklı ambulatuvar çocuğun bir-iki yıl içinde yürüyemez ve konuşamaz duruma gelmesi olarak tanımlanmıştır).

Tanı grupları arasında hastalığa epilepsi eşlik edip etmemesi açısından farklılık yoktu. Tanı alan grubun % 69.2' sine epilepsi eşlik etmez iken tanı alan grubun % 68.2'sine, epilepsi eşlik etmiyordu ($p=0.380$).

Gruplar arasında EMG açısından fark vardı. Tanı alan grubun % 78.9' unda EMG'de polinöropatik değişiklikler vardı ($p<0.01$). Dolayısı ile EMG'deki polinöropati saptanan hastaların tanı alma şansının daha yüksek olduğu çıkarımı yapılabilir.

Tanı alan grupta VEP ve ERG' de patoloji saptanma yüzdesi tanı alamayan gruplara göre daha anlamlı idi ($p=0.020$). Tanı alan grupta ise VEP büyük oranda (% 75.0) anormal saptanır iken, tanı alamayan grupta %37.9'unda anormal olarak

saptandı. BAER açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.760).

Kas biyopsisi tanı alan grupta 11 hastaya yapıldı ve bunların % 45.5' inde patolojik bulgular saptandı (p<0.001). Dolayısı ile eğer patolojik ise tanı koyma olasılığı yüksek bir test idi. Kas biyopsisi öncelikli olarak mitokondriyal hastalıkların tanısında yararlandığımız önemli bir test olma özelliğini koruyordu. Ancak tüm gruplar incelendiğinde kas biyopsisindeki sonucun patolojik çıkma olasılığı % 9.1 gibi düşük oranda bulundu. Olgularımızın kas dokusu sitokrom c oksidaz için çok soluk veya hiç boyanmamıştı.

Mental retardasyon açısından bakıldığında ilerleyeyici olan ve tanı alamayan grubun % 71.3' ünde mental retardasyon bulunuyordu. Tanı alan grupta ise bu oran %64.1 idi. Bu açıdan tanı grupları arasında fark yoktu (p=0.492).

Hastaların 153'ünün sistemimizde kranial MR görüntüleri mevcuttu. Nöroradyoloji bölümümüzün yardımı ile mevcut MRG bulguları objektif olarak değerlendirildi. Radyolojik verilerin yanında ön tanıları da kaydedildi.

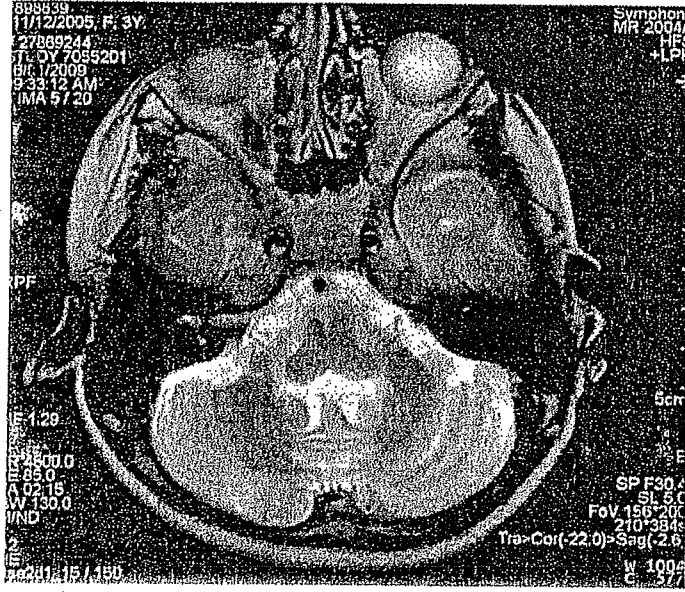
Radyolojik ön tanı olarak, 11 hastada NSL, 13 hastada INAD, 1 hastada NPC, 1 hastada korpus kallosum atrofisi ile beraber olan HSP, 2 hastada MLC, 3 hastada Krabbe, 3 hastada pontoserebellar atrofi, 3 hastada ARSACS, 1 hastada Pelizaeus Merzbachter, 1 hastada Frajil X ile beraber ataksi-tremor sendromu, 1 hastada ALD, 5 hastada mitokondriyal hastalık düşünüldü. Sonuçta, INAD düşünülen 5 hastanın 4'ünün MRG kayıtları sistemde mevcut idi. Hastalarda ikisinin yalnızca serebellar atrofisi varken diğer ikisine serebellar korteks hiperintensitesi eşik ediyordu. Radyolojik olarak da INAD tanısı konulan hastaların PLA2G6 genetik analizi sonucu INAD ile uyumlu geldi. Öte yandan ARSACS ve L2 OH Glutarik asidüri ve MLC ve ALD'de radyolojik bulgular tanısaldı. Radyolojik olarak INAD ve NSL düşünülen hastaların yaklaşık %20'lik bölümünde tanısal tetkikler çalışılabildiğinden dolayı sonuçlar tanı gruplarıyla karşılaştırılacak kadar yeterli sayıda değildi.

Veriler periventriküler beyaz cevher değişikliği ile ikili olarak karşılaştırıldığında perivenriküler beyaz cevherdeki sinyal değişikliği ile bazal gangliyonadaki sinyal değişikliği arasında anlamlı bir ilişki vardı. Bazal gangliyonadaki

sinyal değişikliği olanların aynı zamanda periventriküler sinyal değişikliği de vardı (p<0.001).

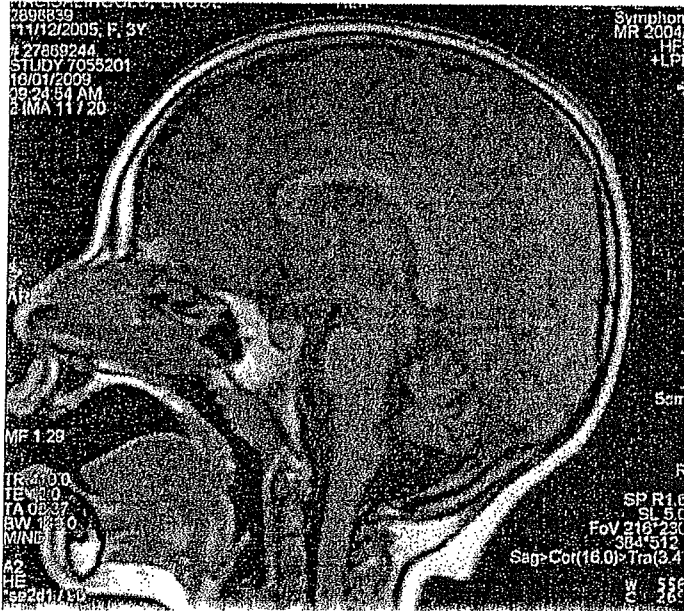
Tablo 2.4. Radyolojik görüntüler frekans tablosu

<i>MR Bulguları</i>	<i>VAR</i>	<i>YÜZDE</i>
<i>n= 153</i>		
Vermian atrofi	104	67.9
Serebellum atrofi	80	52.2
Kortikal T2 sinyal artışı	18	11.7
Beyin sapı atrofi	10	6.5
Beyin sapı sinyal değişik	18	11.7
Ventriküler dilatasyon	34	22.2
Hidrosefali	1	0.65
Beyaz cevher deę	62	40.5
	20->subkortikal, 56->PV,	
	9->korpus kallosum	
Korpus kallosum disgenезisi	3	1.9
Bazal ganglion atrofi	1	0.65
Bazal ganglion sinyal deę.	11	7.1
Talamus atrofi	2	1.3
Talamus sinyal değişikliği	9	5.8
Korteks atrofi	30	19.6
Dentat nükleus	15	9.8
Toplam	153	100



Şekil.3.1

INAD tanısı alan bir hastamızda
serebellar T2 hiperintensite
bulgusu



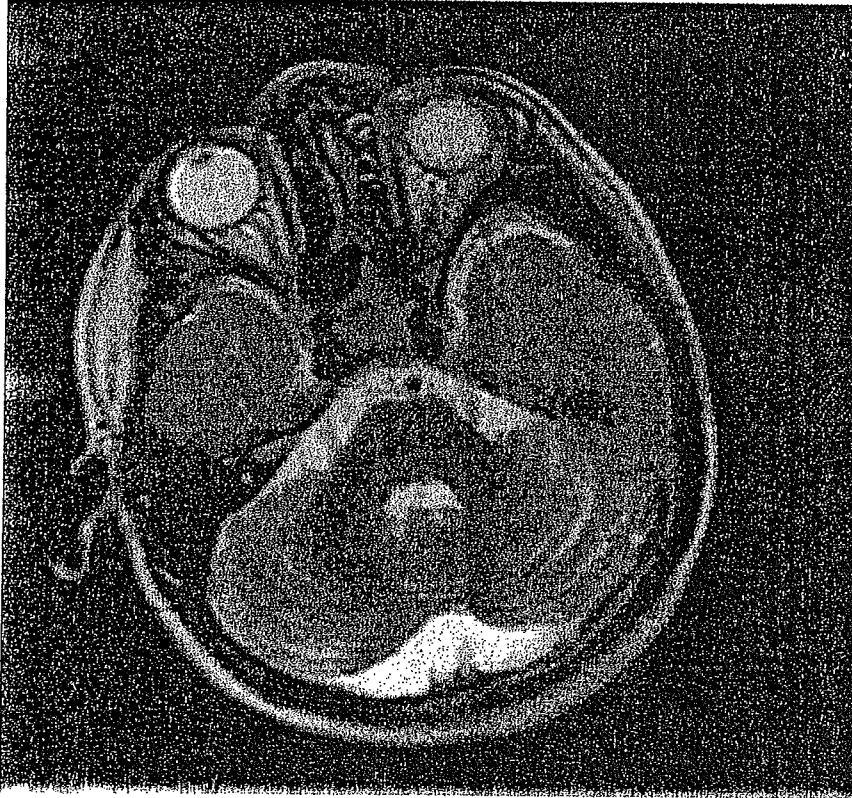
Şekil 3.2

Şekil 3.1 deki hastanın
serebellar atrofi bulgusu



Şekil.3.3.

Şekil 3.1 deki hastanın
fundus incelemesinde
optik atrofi bulgusu



Şekil.3.4

NSL tanısı alan
hastamızda
serebellar atrofi
bulgusu

10-TARTIŞMA

Son zamanlarda moleküler biyoloji ve genetikteki hızlı gelişmelerin sonucunda ataksiler, otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı ve sporadik olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır (4). Başlangıçta edinsel ataksiler ayrılmaktadır. Özellikle aile öyküsü yok ise edinsel ataksi grubu ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu sınıflamalar daha çok erişkin hasta popülasyonunda yapılmış olup literatürde yalnızca çocukluk yaş grubu için organize edilmiş ataksi sınıflaması bulunmamaktadır. Bu nedenle sınıflamalarda çocukluk yaş grubunda daha çok pediatrik nörologların aşına olduğu infantil nöroaksonal distrofi, nöronal seroid lipofuksinozis gibi dejeneratif hastalıklar yer almamaktadır. Bu konuda son zamanlarda Anheim ve ark. tarafından 102 hastalık bir olgu serisi incelenmiştir (35). Bu çalışma 6 yıllık prospektif bir seriden oluşmakta olup hastaların ortalama yaşı 16.7, en son muayene edildikleri yaş ise 32.8 olarak saptanmıştır. Çalışmada hastaların klinik bilgilerinde mental retardasyondan bahsedilmemektedir. Grubumuzdaki 137 hastada mental retardasyon bulunması bakımından literatürde geçen ayrıntılı ataksi skorlamalarını hastalarımıza uygulamak mümkün olamamıştır.

Birçok çalışmada en sık görülen ataksi genlerinin öncelikle taranması önerilmektedir. Çünkü hastalık spektrumu çok geniş olmakla birlikte, hastalar klasik klinik kriterleri karşılamayabilirler. Sözgelimi 90 hastalık bir seride ataksi-okülomotor apraksi tip 2'de mutasyon gösterilen hastaların %50'sinde okülomotor apraksi mevcut olmadığı ortaya konulmuştur (148). Ataksiye yaklaşımda birçok değişken öncelikli olarak alınabilir. Literatürdeki geniş serilerden elde edinilmiş yaklaşımlardan biri olan Anheim ve ark. öne sürdüğü başlangıç yaş kriteridir (35). Çalışmalarında, hastalık başlama yaşlarını, 5 yaş altı, 5-10 yaş arası, 10 yaş üzeri ve 40 yaş üzeri diye 4 gruba ayırmışlardır:

5 yaş altı→ AT, ATLD, AOA1, FA, ARCA2, IOSCA, ABL, MSS, CTX

5-10 yaş →AOA1, AT, FA, AVED, ARCA2, CTX

10yaş üstü→AOA2, FRDA, RD, AVED, ARCA1, SANDO, AOA1,CTX

40 yaş üstü→SANDO, FRDA, ARCA1

Ancak bu çalışmada konjenital ataksiler, serebrumun etkilendiği ataksiler, lökoensefalopatiler, edinsel ataksiler ve aile öyküsü açısından dominant olduğu düşünülen ataksiler gruplandırmanın dışında bırakılmıştır. Oysaki çocukluk çağı ataksilerinin önemli bir kısmını konjenital ataksiler, lökoensefalopatinin eşlik ettiği ataksiler ve serebrumun etkilendiği ataksiler oluşturmaktadır. Ayrıca, ARSACS gibi önemli ataksi grupları

algoritmaya alınmamıştır. Spastik ataksilerden ARSACS için tanımlanmış en az 12 farklı mutasyon bulunmaktadır (149). Nitekim bu algoritmalar grubumuzdaki tanı alamayan çok sayıdaki hastamızın klinik özelliklerini karşılamamaktadır. Dolayısı ile erken süt çocukluğu döneminden itibaren tüm etyolojileri kapsayacak bir sınıflama gerekmektedir. Öte yandan Nance ve ark. yaş gruplarına göre sınıflamasında;

Süt çocukluğu →yapısal, metabolik, sendromik,

Çocukluk →depo hastalıkları, mitokondriyal, sendromik bozukluklar, ataksi-telenjiektazi

Adolesan→FA, epizodik ataksi,

Erişkin→spinoserebellar ataksi, sporadik dejeneratif ataksi şeklinde sınıflamış olup bu kez depo hastalıkları ve mitokondriyal hastalıklar gibi dejeneratif patolojiler ilave edilmekle birlikte, genetik olarak kalıtılan hastalıklar kısıtlandırılmıştır. Öte yandan aynı makalede aile öykülerine göre getirilen sınıflamada aile öyküsü negatif olanlarda genetik olmayan veya resesif kalıtılan hastalıklar, aile öyküsü pozitif olanlarda dominant, resesif ve diğer genetik hastalıklar, özgül etnik gruplarda ise resesif hastalıkların düşünülmesi önerilmiştir. Bu açıdan bakıldığında hastalarımızın 72'sinde aile öyküsü olmadığı ancak 131'inin anne-baba akrabalığı olduğu düşünülürse daha çok resesif hastalıkların toplumumuzda belirgin olduğu söylenebilir. Bununla beraber hastalarımızın önemli bir bölümüne epilepsi yakınması eşlik ediyordu. Hastalarımızın 37'sinde epilepsi ile beraber ataksi bulunmakta idi. O halde ideal sınıflamanın epilepsiyi de içerecek şekilde genişletilmesine ihtiyaç vardı. Son zamanlardaki önerilen yaklaşımlar genellikle genetik yaklaşım doğrultusundadır. Bunun nedenini büyük çaplı çalışmaların genellikle moleküler biyoloji ve genetik uzmanları tarafından planlanması da etkilemiş olabilir. Oysa gelişen teknoloji ile birlikte görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler de tanıya gitmekte bir o kadar yardımcıdır. Nitekim hastaların 153 tanesinin merkezimiz kayıtlarında manyetik rezonans görüntüleri mevcuttu. Hastalarımızın tamamının ülkemizin görüntüleme merkezlerinde elde edilmiş MRG raporları bulunmakta idi. Barkovich ve ark. yaptığı son zamanlarda yayınlanan önemli bir derlemede dejeneratif ataksileri, yapısal malformasyonlardan ayırt etmenin önemini belirtmiştir (39). Malformasyon grubu, konjenital başlayan ancak belirgin ilerleyicilik özelliği olmayan, genetik açıdan çok ayrı bir grup hastalıktır. Erken süt çocukluğu döneminde bunları klinik olarak birbirinden ayırt etmek oldukça zordur. Nitekim gerek Anaheim'ın, gerekse Nancy'nin sınıflamasında klinik olarak ayırt etme ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır (38). İlerleyicilik özelliği aslında tartışmalı bir husustur. Nitekim aile çocuğunun yaşı ilerledikçe yaşlılarından geri kalıyor olmasını dejenerasyon ile ilişkilendirilebilir ki bu da yanlış olacaktır. Oysa Barkovich'e göre manyetik

rezonans görüntülemesi bu noktada oldukça önemli detaylara sahiptir (39). Bununla birlikte Fogel ve ark. erken çocukluk dönemi ataksilerini ve kranial manyetik rezonans görüntülerini birleştirerek daha geniş bir algoritma önermiştir (49). Ancak radyolojik olarak yalnızca serebellar atrofi birlikteliği alınmış, diğer radyolojik kriterler sınıflamaya dahil edilmemiştir. Öte yandan Anheim ve ark hastaları elektromiyelografi bulgularına göre sınıflamışlardır (38). Buna göre serebellar ataksiler, saf duyuşal ataksi ile birlikte görülen, duyuşal-aksonal motor nöropati ile birlikte görülen, nöropati olmadan görülen şeklinde üç grupta toplanmıştır. Pratik bir yaklaşım gibi görünmesine karşın gerek sınıflandırılan hastalıkların sınırlı sayıda olması, gerekse hastalığın evreleri ile birlikte nöropatinin niteliğinin değişmesi ve elektromiyelografiyi uygulayan elektrofizyolog tecrübesi gibi etkenler bu sınıflamanın da kısıtlılıklarıdır. Sözelimi grubumuzdaki hastalarımızın 82'sinin nöropatisi yoktu.

Buna karşın Friedreich ataksisi olan hastalar için nöropati önemli bir kriterdir. Friedreich ataksisi tanısı alan hastalarımızın %80'inde (4/5) polinöropati bulguları kaydedildi. Hastalardan bir tanesi klinik ve radyolojik olarak FA için atipik olmasına karşın EMG'sindeki nöropati bulgusu hastalığı ile uyumlu idi. Öte yandan hastalarımızın 66 tanesine kas biyopsisi yapılmış olup, yalnızca 6 tanesi patolojik sonuç vermiştir. Bunun nedeni kas dokusunda tüm oksidatif enzimlerin fonksiyonlarına bakamıyor olmamızdan kaynaklanabilir. Bununla beraber FA kliniği ile gelen, EKO'sunda hipertrofik kardiyomyopatisi olan bir hastamız ancak yapılan kas biyopsisi ile sitokrom C oksidaz enzim eksikliği tanısını alabilmiş ve mitokondrial kokteylden anlamlı ölçüde faydalanmıştır.

Kliniğimiz şartlarında yapılabilen tüm tetkikler bir düşünce akışı yoluyla hastalarımızda kullanılmıştır. Ancak bir referans merkez olması nedeni ile rutin bir metabolik tetkik ile tanı alabilen hasta sayımızın az olduğu görülmektedir. Bu bağlamda A-T frekansı beklenilenin çok altında bir sıklıkta gelmiştir. Bunun nedeni alfafeto protein tetkikinin ülkemizde kolay ve ucuz, birinci basamak tetkiki olmasından kaynaklanabilir. Olasılıkla AT tanısını alfa fetoprotein ve immünglobulin düzeyleri sayesinde kolaylıkla alan hastalar, merkezimize refere edilmemektedir. Bununla paralel olarak, FA'nın frekansı da beklenilenin altında saptanmıştır.

Friedreich ataksisi dışında ataksi ile ilgili genetik çalışmalar hastanemizde rutinde yapılamamaktadır. Hastanemizde tüm lizozomal panel, AOA ve AT mutasyonları, mitokondrial solunum zinciri mutasyonları ve nükleer DNA mutasyonları ve mt DNA mutasyonlarının tümü, ARSACS mutasyonu, PLA2G6 mutasyonu, SIL geni mutasyonları ve diğer ataksi ile ilgili mutasyonlar rutinde çalışılmadığından dolayı tüm hastalara geniş mutasyon taraması yapılamamıştır. Ancak tanı alamayan hastalardan seçilmiş 100 olgunun

DNA örneğinin, E-RARE projesi kapsamında çok merkezli bir çalışmanın parçası olarak 'Dejeneratif Resesif Ataksilerin Nosolojisi ve Moleküler Tanısı' başlıklı çalışma kapsamında yurt dışına gönderilmesi planlanmıştır. Bu çalışmada tüm hastaların FA, AVED, abetalipoproteinemi, ataksi ile beraber sidroblastik anemi, AT, AOA1, AOA2, ARCA1, IOSCA, SANDO, Q10 eksikliği ile beraber olan ataksi, ARSACS, PHARC, ARCA3 (ANO10), Marinesco-Sjögren Sendromu, Salih ataksisi, PLA2G6, retinitis pigmentosa ile beraber olan posterior kordon ataksisi, SCAN1, Wolfram Sendromu, Wilson hastalığı, aseruloplazminemi, refsum hastalığı, serebrotendinöz ksantamatoz, MLD, Tay-Sachs hastalığı, Sandhoff hastalığı, Krabbe hastalığı, NPC, CDG1a genlerinin analizi yapılması planlanmıştır. Sonuçta genetik olarak tanı alan hasta sayımızın artırılması ve klinik yaklaşımdan daha fazla ipuçlarının elde edilmesi hedeflenmektedir.

Hastalık grupları arasında şüphesiz en kolay tanıyı MR görüntülemesinde özgül bulgusu olan lökodistrofi grubunun aldığı görülmüştür. Burada öne çıkan tanılar MLC ve L2 OH Glutarik asidürüdür. Hastaların tamamında makrosefali saptanmış olması, pediatrik nörolojide tanı açısından baş çevresi ölçümünün önemini göstermektedir. Buna ek olarak MRG bulguları tam olmasa da önemli ölçüde tanısal olan hastalar tanısı INAD olanlardır. Ne yazık ki rutin uygulamada merkezimizde mutasyon çalışmalarını yapamamaktayız. Ancak serebellar atrofi, optik atrofi ve özellikle T2 serilerde serebellumdaki hiperintensite hastalığın tanısında mihenk taşlarını oluşturmaktadır. Beş hastamızdan tamamının göz dibinde optik atrofi saptanmış olup, 3 tanesinin serebellar atrofi ile birlikte serebellumda artmış T2 hiperintensitesi bulunmakta idi.

Bu bağlamda nörodejeneratif hastalıkları daha çok kapsayacak ve epilepsi gibi önemli bir bulguyu da içerecek şekilde bir algoritma oluşturuldu. Algoritma ilk aşamada rutin genetik analiz ile başlatılmadı. Ülkemiz koşullarında MR görüntülemesi, FA genine bakmaktan daha rutin, kolay ve ucuz bir tetkik olduğu için algoritmada MR görüntüleri önemli bir yer kapladı. Bu bağlamda öncelikle malformasyon grubunun dejenerasyon grubundan ayrılması hedeflendi.

Hastalarımızdan 4 hastanın fizik muayenelerinde makrosefali saptandığı ve bu bağlamda hızlıca tanı alabildikleri saptandı. Bunlardan 2 tanesine L2 OH Glutarik asidürü ve diğer 2 tanesine temporal kistler ile giden kistik vakuolize megalensefalik lökoensefalopati tanısı konulmuştu. Bu nedenle ataksi veya diğer serebellar bulgularla gelen hastalarda baş çevresi ölçümünün tanıda önemli derecede rol oynadığını düşünerek tablonun başına bu parametre yerleştirildi. Nitekim bu gruptaki hastalar özgül MRG bulguları ile tanının radyolojik açıdan da konulabilmesine olanak tanımakta idi. Bir sonraki basamağa MRG

bulguları yerleştirildi. Çünkü tanı alan gruptaki hastaların radyolojik olarak kuvvetli bir tanıyı düşündürmesi halinde veya radyolojik olarak ayırıcı tanıyı daraltması halinde, tanı almalarının kolaylaştığını görüldü. Örneğin L2 OH Glutarik asidürinin veya kistik vakuolizan megalensefanin radyolojik olarak özgün bulguların vardı. Bu veriler ışığında tanı koymak kolaylaşıyordu. Öte yandan radyolojik bulgular ile malformasyon ve dejenerasyon gruplarının ayrılması klinisyen açısından çok önemli idi. Çünkü malformasyon grubunda prenatal, perinatal, postnatal etkilenmeler, rombensefalosinapsis gibi genetik özellikleri bambaşka olan gruplar, sendromik hastalıklar, Dandy-Walker malformasyonu gibi genetik özellikleri ve tedavi yolları farklı olan gruplar, lizensefali gibi kortikal gelişim anormallikleri gibi büyük bir hastalık grubu dışlanabiliyordu. Özellikle serebellar atrofi ve serebellar hipoplazi kavramı malformasyon ve dejeneratif grubu ayırmada önemli bir radyolojik bulgu idi. Ancak bu gruptaki CDG gibi dejeneratif hastalıkların MRG sınıflamasında malformasyon grubuna dahil edildiğinin akılda tutulması gerekmekte idi. Dejeneratif grup için öykü önemli idi. Ancak altta yatan bilişsel bozukluğu olan hastanın yaşıyla beraber gerekli becerileri kazanamamış olması aileler ve hekimler tarafından kötüye gidış olarak algılanıp tanı olarak dejeneratif grubun içine alınabilirdi. Ancak MRG bulgularının, dejeneratif ve malformasyon grubunu birbirinde ayırmada, objektif olması ve malformasyon paterni hakkında daha sağlıklı yorum yapılmasına olanak vermesi dolayısı ile çok önemli olduğu düşünöldü.

Bir sonraki aşamaya alfa fetoproteini dahil edildi. Ne yazıkki tanı koymada alfa-feto protein tetkiki bize çok yardımcı olamadı. Ancak bu tetkik ataksi-telenjiektazinin yanı sıra ataksi-okölomotor apraksi tip 2'nin tanısı için de önemli bir ipucuydu. Ataksi telenjiektazi tanısı immunglobölin düzeyleri, fizik muayenedeki telenjiektazi varlığı gibi yardımcı bulgularla desteklenebiliyor idi. Ne yazıkki AT rutin genetik analiz olarak laboratuvarımızda yapılamamakta idi. Fakat bu gruptaki hasta sayısının az olması alfa-feto proteinin birçok merkez tarafından bakılabilen bir tetkik olması nedeni ile A-T'li hastaların hastanemize refere edilmemesinden kaynaklandığı düşünöldü. Sonuç olarak, literatürdeki bilgiler ışığında, alfa-fetoproteininin hem kolay hem de ucuz bir tetkik olması açısından laboratuvar analizinde ilk sıralarda yer alması hedeflendi.

Kraniyal MRG bulgularında serebellar atrofi ve serebellar korteksde T2 sinyal artışı INAD tanısı açısından önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Tanı alan hastalardan 3 tanesinin MRG bulgusu bu parametrelere uymuş olup MRG tanısı, genetik analiz ile doğrulanmıştır. Ancak MSS olan bir hastanın da radyolojik olarak ön tanısını INAD oluşturmuştur. Çünkü bu hastanın MRG'sinde serebellar atrofi ile beraber serebellar korteks T2 sinyal artışı yer almakta idi. Ancak hastada katarakt ve miyopati olması klinik olarak MSS

sendromunu düşündürmekte idi. Bu nedenle serebellar atrofi ile beraber olan T2 sinyal artışı durumlarında, INAD yanında MSS sendromu düşünölmelidir. Hipotoni sonrasında spastisite ve kontraktürler, EMG'de denervasyon ve periferik nöropati lehine bulguların ve göz dibinde optik atrofinin olması INAD'ı; hipotoni yanı sıra EMG'de miyopatik değışikliklerin olması ve sonrasında katarakt gelişme öyküsü de MSS' yi düşündürmelidir. Hastalar ölkemiz koşullarında kendi imkanları (özel) dahilinde genetik analizleri yaptırabilmekte, hastanemizde rutinde INAD için PLA2G6 ve MSS için SIL1 gen analizi yapılamamaktadır. Radyolojik ön tanı ve klinik ön tanılarımız incelendiğinde bu grupta diğeri ataksi popölasyonlarına göre oldukça yüksek oranda INAD düşünölen hastaların olduğu grafiklerden görölmektedir. Bu nedenle E-RARE ve TÜBİTAK desteği ile yapılacak gen analizleri ile ne kadar doğru bir ön tanıda bulunduğumuz anlaşılacaktır.

Algoritmanın bir sonraki basamağı FA'ya ayrıldı. Friedreich ataksisinde, Padulfo ve ark, erken başlangıçlı formlarının olabileceğini işaret ederken, Ölkü ve ark. nın, 20 FA'lı çocuk hastasını ve De Michelle'nin 36 çocukluk çağı olgusunu referans göstermiştir. Ölkü ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama yaş 6.1 olarak bulunmuş iken, De Michelle ve ark., 6.3 +/- 2.4 olarak bulmuşlardır (68,75,70). Hacettepe Üniversitesi Klinik Genetik bölümünden 1996 yılında yapılan bir çalışmada ise 4 -13.5 yaşları arasında hastalık bulgularının başladığı saptanmıştır (147). Bu nedenle 2 yaş üstünde ve mental retardasyonundan çok, ilerleyici ataksi, ekstremitte ataksisi, dizatri, dismetri, okölomotor patolojiler bulunan hastada FA'nın akılda tutulması gerekmektedir. Hastalar bu konuda aile öyküsü vermeyebilirler. Çocukluk çağında olduklarından dolayı manyetik rezonans görüntülemeleri de normal sınırlarda olabilir. Nitekim FA tanısı alan hastalarımızdan bir tanesinin kliniğimize başvurmadan önce yapılan EKO'su normal sınırlarda saptanmış idi. Bu nedenle ekokardiyografisi ve kranial MR görüntülemeleri hastalığın erken aşamalarında FA için tanısız olmayabilir. Sonuç olarak bir sonraki adımı FA açısından tarama testi oluşturmalıdır (10). Tanı grubumuzda FA'nın frekansının düşük saptanmasının nedeni rutinde birçok merkezde bakılabilen bir tetkik olmasından dolayı hastaların merkezimize daha az sıklıkta refere edilmesinden de kaynaklanabilir. Bu konuda tüm ölkü katılımıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ölkemizden Çukurova Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünden, Yılmaz ve ark. tarafından 38 ailenin ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Faköltesi Klinik Genetik bölümün'den, Alikasıfoğlu ve ark. tarafından 20 ailenin FA analizleri bildirilmiştir (147,150).

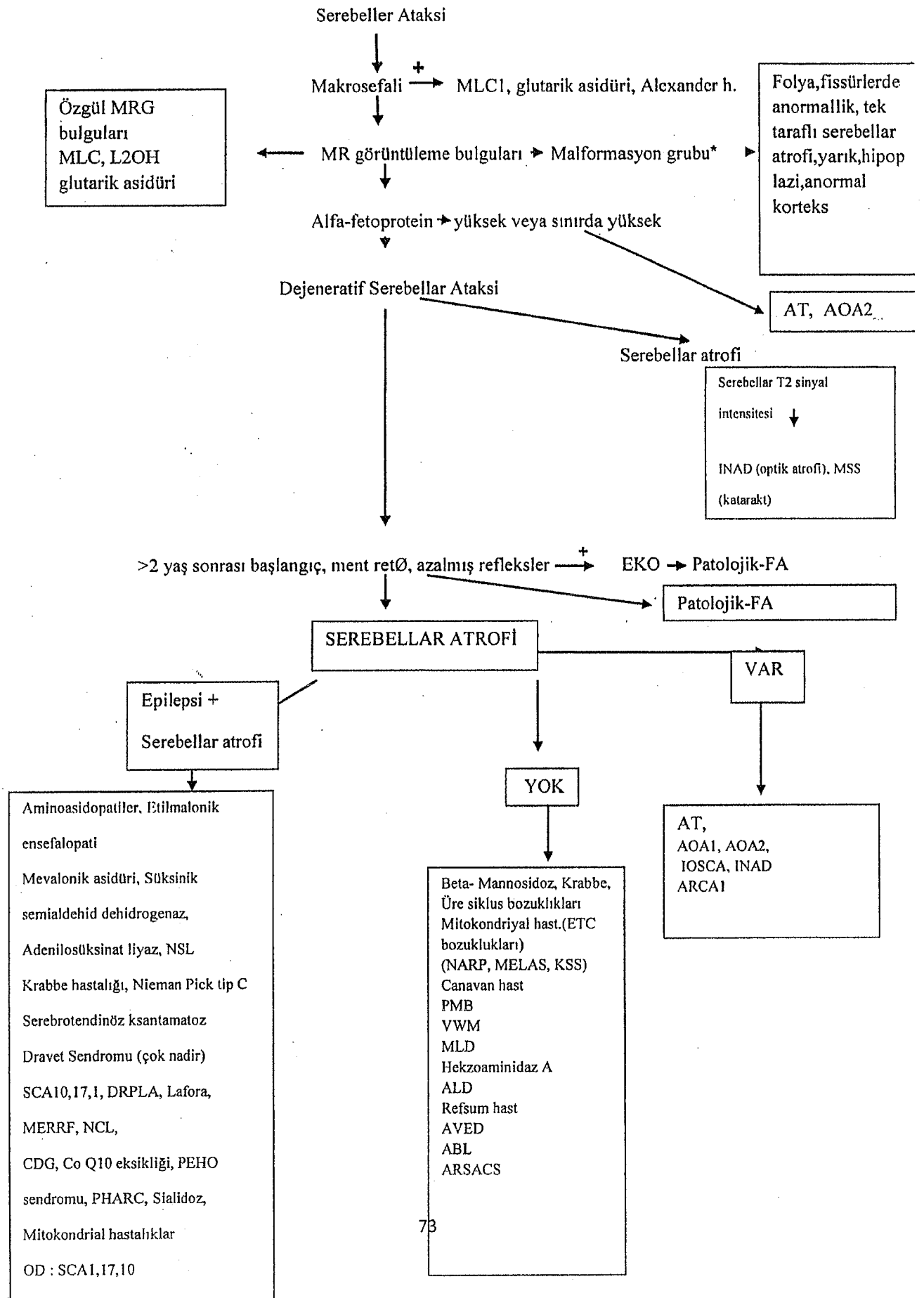
Friedreich Ataksisi dışlandıktan sonraki basamakta MRG'de serebellar atrofinin eşlik edip etmemesine göre algoritmaya devam etmenin uygun olacağını düşündük. Bu noktada

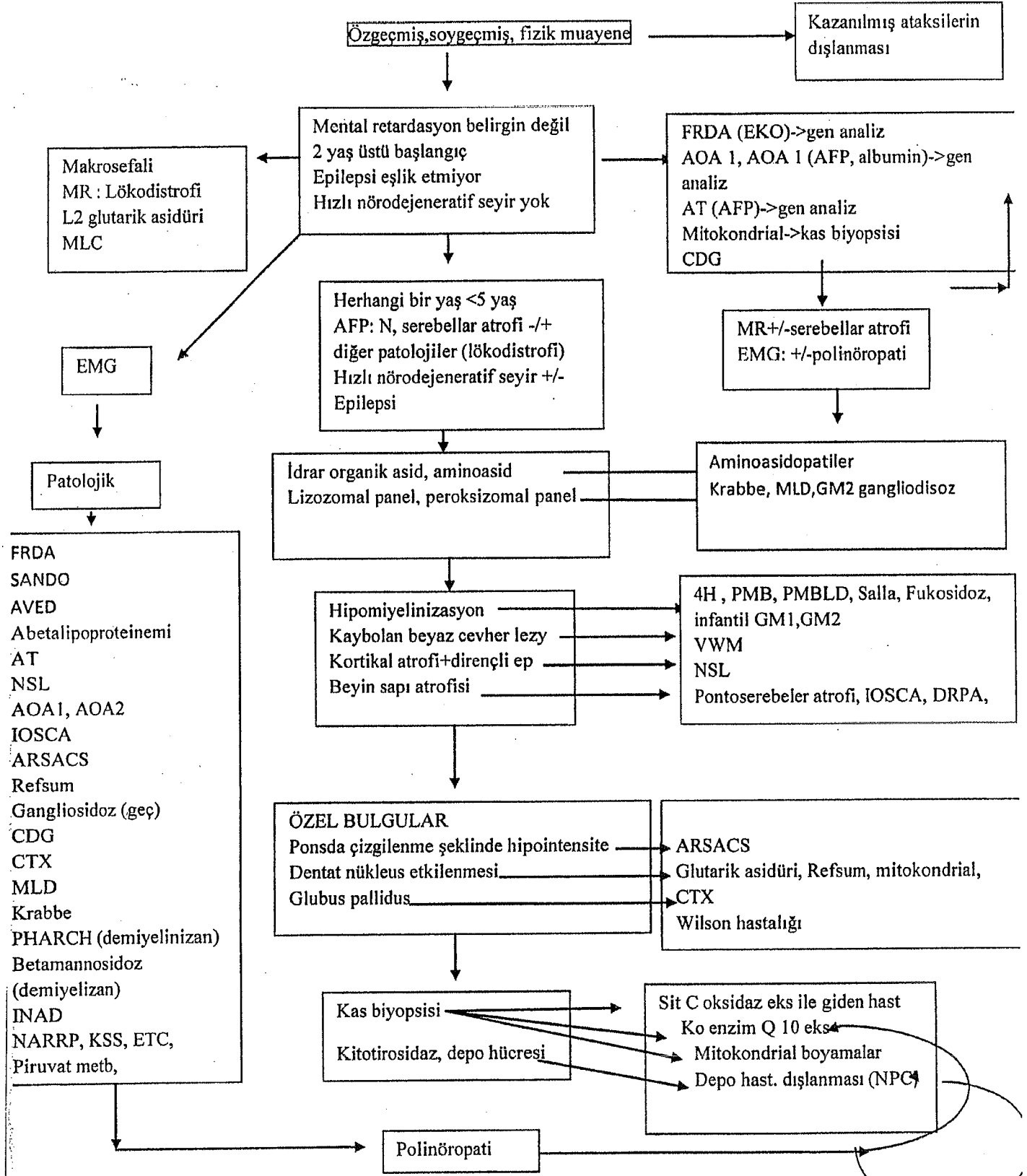
mihenk taşını serebellar atrofi oluşturuyordu. Analiz sonuçları değerlendirildiğinde tanı alamayan ve hızlı ilerleyen grupta (grup 2) serebellar atrofi ile birlikte diğer patolojiler diğer gruplara göre daha sık görülmüştü.

Serebellar atrofinin yanında hastalarımızın yaklaşık 1/3'lük kısmına epilepsi eşlik ediyordu. Bu açıdan epilepsinin klinik kriterlere katılması ve epilepsi eşlik eden hastalıkların sınırlandırdığı tanı gruplarıyla düşünülmesinin sonuç açısından faydalı olabileceğini düşündük. Tanı grubumuzda NSL ve sitokrom C oksidaz eksikliğinin olgularının erken başlangıçlı olan formları vardı. Hasta sayımız bu açıdan sınırlı idi. Nitekim kendi hasta grubumuzda hastalar tanı alma veya almama açısından epilepsiye sahip olma veya olmamalarına göre anlamlı derecede farklı değildi. Bunun nedeni bu gruptaki hastaların metabolik hastalık grubu olup, metabolizma polikliniklerince takip ediliyor olmalarından veya ataksiden ziyade kusma, ensefalopati gibi başka bulgular ile metabolizma bölümüne başvurmalarından kaynaklanabilir. Şüphesiz ki hastanemizde mitokondriyal açıdan yapabileceğimiz genetik çalışmaların sınırlı olması da hastalarımızın tanı alamamasına sebep olabilir. Çünkü ön tanı olarak NSL ve mitokondriyal hastalıklar sık düşünülen tanılar olmasına karşın rutinde genetik analizlerinin yapılamaması bu gruptaki hastalarımızın kısıtlı kalmasına neden olabilir. Yine de gerek serebellar atrofinin gerekse epilepsinin algoritmaya dahil edilmesi grupl'deki popülasyonun tanı açısından sınırlandırılmasını ve böylelikle hedefe daha yakınlaşmamızı sağlayabilir. Öte yandan serebellar atrofi ile beraber görülen ataksi okülomotor apraksi ve AT başlangıçta epilepsisi olmayan ve serebellar atrofisi olan ve hastalığın erken aşamalarında çok belirgin mental retardasyonun bulunmayan olgularda akılda tutulmalıdır.

Algoritma-1'de bazı kısıtlamalar bulunmakta idi. Sözgelimi EMG ve polinöropati bulguları dahil edilmemişti. Kranial MRG'de özgül bulgulardan bahsedilmiş ancak özel bulgulara değinilmemişti. Ponstaki hipointens çizgilenmeler gibi özel bulguların da dahil edilmesi ile ilk algoritmaya göre tanı alamayan hastalara yapılacak EMG ve metabolik panel ile beraber tanı konulmasına yardımcı olacak ipuçları elde edilmeye çalışıldı. Tanı alan grubun da EMG'de polinöropati bulgularının olması tanı grupları açısından anlamlı idi. Bu ipucunun kullanılarak ayırıcı tanının kısıtlanması nedeniyle polinöropatinin saptanması önemlidir. Bununla beraber, klinik bulgulara başlıca epilepsi eşlik etmiyorsa ve mental retardasyon ön planda değilse FA, AOA, AT, CDG, mitokondriyal hastalıkların ayırıcı tanıda olması gerektiği unutulmamalıdır.

Epilepsi varlığı sözkonusu ise metabolik tarama ile aminoasid metabolizması bozuklukları, lizozomal hastalıklar dışlanmalıdır. Bulgulara korteks atrofi eşlik ediyorsa NSL, beyin sapı atrofi eşlik ediyorsa pontoserebellar hipoplazi, IOSCA, DRPA dışlanmalıdır. MRG'de dentat nükleus etkilenmesi var ise glutarik asidüri, refsum ve mitokondriyal hastalıklar düşünülmelidir. Organomegali varlığında, lizozomal hastalıklar, depo hastalıkları, özgül olarak NPC dışlanmalıdır. Ponsdaki çizgilenmeler ve spastik ataksi var ise ARSACS dışlanmalıdır. Eğer tüm bunlara rağmen tanı konulamıyorsa kas biyopsisi yapılarak mitokondriyal hastalıklar için bakılmalıdır. Ancak laboratuvar koşulları mümkün olduğunca daha çok mitokondriyal hastalık tanısı konulmak adına genişletilmelidir. Ekokardiyografide anormallikler ile beraber olan ataksilerde FA, mitokondriyal ve CDG spektrumu hastalıkları düşünülmelidir. Tanı spektrumu, bu özellikler de göz önünde bulundurularak algoritma 2'de genişletildi.





11- SONUÇ VE ÖNERİLER

11.1. SONUÇLAR

- 1- Literatürde olduğu gibi hastalarımızda da ataksiye yaklaşım ve sınıflama hastalık grubunun çok geniş olması nedeniyle zordu. Hastanemiz çocuk nörolojisi kliniği dejeneratif ataksiler açısından ülkemizde referans merkez konumundadır. Bu nedenle refere edilen hastalar diğer merkezlerde yapılan tetkiklere rağmen sonuca ulaşılamayan olgulardan oluşmaktadır.
- 2- Hastaların % 45.4' ü kız, %54.6'ü erkekti. Yaş ortalamaları 7 idi. Hastalık bulgularının başlangıcından önce % 45.4' ünün mental motor gelişimi yaşına uygun, %13.8' ünün sınırdı, % 40.8' ünün gelişimsel basamakları geri idi. Hastaların % 36.7'inin hastalık ile ilgili aile öyküsü bulunmamakta, %42.9'ünün ailesinde benzer hastalık bulunmakta, % 20.4'ünün ise tamamen benzer olmamakla birlikte erken başlangıçlı nörolojik bir hastalık öyküsü bulunmakta idi. Hastaların % 66.8'inde akrabalık mevcut idi. Olguların %20.4'ünde mikrosefali bulunuyordu. % 31.6' sında DTR'ler hipoaktif veya alınamaz iken % 19.9' unda normoaktif, % 48.5'inde hiperaktif olarak saptandı. Hastaların % 73.5' inin son muayenelerinde serebellar bulgular mevcut iken, %26.5'i, serebellar bulgular saptamayacak kadar yatağa bağımlı ve yürüyemez halde idi. Kraniyal MRG raporlarına göre olguların %20.4'ünün MRG bulgusu normal veya özgül olmayan bulgular (nonspesifik); %35.2'sinde yalnızca serebellar atrofi ve/veya beraberinde serebellumda sinyal değişikliği, %31.6'inde serebellum atrofisi ile beraber diğer anormallikler, %12.8'inde serebellum atrofisi olmaksızın diğer (lökodistrofi, beyaz cevher değişiklikleri gibi) değişiklikler mevcut idi. Hastaların %18.9' inin bulguları ilerleyici değildi. Hastaların % 68.9'unun yavaş düzeyde ilerleyici bulguları olup, %12.2'si ise hızlı derecede ilerleyici serebellar bulgulara sahip olup birkaç yıl içinde kazandıkları nörolojik gelişim basamaklarını kaybetmişlerdi. Olguların % 68.4' ünün yakınmalarına epilepsi eşlik etmiyordu, %18.9'una dirençli epilepsi eşlik etmekte, %3.1 tanesinin ise yalnızca tek nöbet veya febril nöbet atağı vardı. Olguların % 64.3' ünün bazal metabolik tetkikleri (idrар, kan aminoasid, idrар organik asid, tandem mass spektrometrisi) normal, %3.6'ünün anormal, % 32.1' sinin de özgül olmayan organik asid atılımları olup bir patolojiyi göstermiyordu. Hastaların % 64.8' ine EMG yapılmış olup bunların % 29.1' inde polinöropati vardı. Hastaların %48' ine VEP, ERG yapılmış olup; bunların % 20.9 ' u

anormal olarak sonuçlanmıştı. Olguların % 44.4'üne BAER yapılmış, bunların % 46'sının sonucu anormal olarak gelmişti. Hastalardan 179'unun (% 91.3) alfa-fetoprotein düzeyine bakılmıştı. Yedi (% 3.9) hastanın yüksek çıkarken, 5 (%2.8) hastanın sınırdan yüksek olarak saptanmıştı. Olguların % 35.2'ine, FA analizi yapılmıştı. Sonuçta %5.7'sinde FA ile uyumlu tekrar sayısı artışı tespit edilebilmişti. Olguların % 33.7' sine kas biyopsisi yapılmış olup, sonucunda %9.1'i tanısız sonuç vermişti. Biyopsi yapılan hastaların tamamında istemlerinin ön tanısını mitokondriyal hastalık oluşturmuştu. Olguların % 61.2'sine CDG analizi yapılmış, 2 tanesi patolojik sonuç vermişti. Hastaların % 69.9'unun (137) bulgularına mental retardasyon eşlik ediyordu. Bu veriler son muayene bulguları ışığında kaydedilmişti. Çünkü geliş bulgularında 80 hastanın gelişimi yaşlarına göre geri olmasına karşın, son muayenede bu sayının 137 ye yükselmiş olması, hastaların 57 sinin de süreç içerisinde bilişsel olarak kötüleştiğini göstermekte idi.

- 3- Toplam 196 hastanın 39 (%19.9)'unun tanı aldığı sonucuna ulaşıldı. Tanı alan grubun % 12.8'ini FA, %12.8'ini INAD, %12.8'ini hasta sitokrom C oksidaz eksikliği, %10.2'sini NCL, %7.6'sını ARSACS, %7.6'sını AT, %5.1'ini L2 OH Glutarik asidüri, %5.1'ini pontoserebellar hipoplazi tip 2, %5.1'ini MLC, %5.1 NPC, %2.5'ünü ALD, %2.5'ini Krabbe, %2.5'ünü kobalamin transport bozukluğu hastalıkları oluşturuyordu.
- 4- Tanı grubundaki FA'nın oranının beklenenden düşük çıkmasının ülkemizdeki prevalansı ile ilişkili olabileceği veya merkezimizin referans merkez olması dolayısı ile hasta popülasyonumuzun daha çok rutin genetik analizler ile konulamayan nadir hastalıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. AT ise çocukluk yaş grubunda en sık görülen ataksilerden olmasına rağmen hasta popülasyonumuzdaki oranı düşüktü. Tanısında rutinde birçok merkezde bakılabilen immunglobulinlerin ve alfa-fetoproteinin ucuz ve kolay ulaşılabilir tetkikler olması dolayısı merkezimize refere edilmediği düşünüldü.
- 5- Kesin tanı alamayan hastaları nörodejeneratif, mitokondriyal, infantil nöroaksonal distrofi, NSL veya mitokondriyal, ataksi-okülomotor apraksi, NSL veya INAD, NSL spastik ataksi, CDG, CDG veya INAD, NSL veya nörodejeneratif, organik asidemi stabil ataksi gibi ön tanıları ile izleme alınmıştı.
- 6- Hastalar iki gruba ayrıldı: Tanı alamayan grup1(%81.1) ve tanı alan grup 2 (19.9) .
- 7- Tanı alan grup (grup2) derin tendon reflekslerinin alınmaması, EMG'de polinöropatik değişiklikler olması, VEP veya ERG'nin patolojik olması, tanı almadan önceki mental

ve motor gelişim basamaklarının normal olması bakımından farklı idi ($p<0.05$). Bir başka deyişle bu faktörler hastaların tanı almasını kolaylaştırmıştı. Buna karşın MRG bulgularında serebellar atrofi ve/veya diğer patolojilerin beraber bulunması tanı konulmasını güçleştiren etmenlerdendi ($p<0.020$). Epilepsinin eşlik etmesi ve mental retardasyon tanı grupları arasında bir farklılık oluşturmamıştı. Veriler birbirleri ile karşılaştırıldığında bazal ganglia sinyal değişikliği arasında anlamlı bir ilişki vardı. Tanı grupları cinsiyet, aile öyküsü, B12, vitamin E, epilepsi, bazal metabolik tetkikler, organomegali, BAER açısından birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).

- 8- Hastalardan 153 tanesinin sistemimizde olan radyolojik görüntülemeleri objektif olarak değerlendirildiğinde hastaların %67.9'una vermiş, % 52.2'sine serebellum atrofi eşlik ediyordu. Hastaların 56 (%36.6)'sına periventriküler sinyal değişikliği eşlik ediyordu.
- 9- Hasta grubumuzdaki tanı alan grubun kısıtlı olması nedeniyle sonuçta elde edilen çıkarımlar da kısıtlı olmuştur. Ancak E-RARE projesindeki 'Dejeneratif Resesif Ataksilerin Nosolojisi ve Moleküler Tanısı' başlıklı proje için 100 hastamıza FA, AVED, abetalipoproteinemi, ataksi ile beraber sideroblastik anemi, AT, AOA1, AOA2, ARCA1, IOSCA, SANDO, Q10 eksikliği ile beraber olan ataksi, ARSACS, PHARC, ARCA3 (ANO10), Marinesco-Sjögren Sendromu, Salih ataksisi, PLA2G6, retinitis pigmentosa ile beraber olan posterior kordon ataksisi, SCAN1, Wolfram sendromu, Wilson hastalığı, aseruloplazminemi, refsum hastalığı, serebrotendinöz ksantamatoz, MLD, Tay-Sachs hastalığı, Sandhoff hastalığı, Krabbe hastalığı, NPC, CDG1a genlerinin analizlerinin tamamı rutin olarak yapılacaktır. Sonuçta genetik olarak tanı alan hasta sayımızın artırılması ve klinik yaklaşımdan daha fazla ipuçlarının elde edilmesi hedeflendi.

11.2. ÖNERİLER

1. Muayenede başçevresi ölçümü, derin tendon reflekslerinin dikkatli şekilde muayene edilmesi önemli olup ikinci basamak olarak her hastada mutlaka kranial görüntüleme istenmeli ve dejeneratif ve malformasyon grubu öncelikle ayrılmalıdır. Mental retardasyonu olan hastalarımızın çok olduğu ortadadır. Ancak ataksi skorlaması objektif veri sağlaması açısından ve hastaya daha bilimsel yaklaşma açısından önem taşımaktadır.
2. 2-Kranial MRG, bulguları, alfa-feto protein, FA'yı telkin etmeyen bulguları olan hastalara EMG çekilerek polinöropatisinin olup olmadığı kaydedilmelidir. Polinöropati eşlik ediyorsa hastalık grubu bu şekilde bir miktar kısıtlanabilir. Eğer manyetik rezonans görüntülemeye serebellar atrofi ve korteks hiperintensitesi varsa ayırıcı tanıda INAD ve MSS düşünülmelidir. Epilepsi klinik bulgulara başlıca eşlik eden bulgu olmayan ve mental retardasyonu ön planda olmayan hastalarda FRDA, AOA, AT, CDG, Mitokondrial hastalıkların olabileceği unutulmamalıdır.
3. Epilepsi varlığı sözkonusu ise metabolik tarama ile aminoasid metabolizması bozuklukları, lizozomal hastalıklar, korteks atrofisi eşlik ediyorsa NSL, beyin sapı atrofisi eşlik ediyorsa pontoserebellar hipoplazi, IOSCA, DRPA dışlanmalıdır. MRG'de dentat nükleus etkilenmesi var ise glutarik asidüri, refsum ve mitokondrial hastalıklar düşünülmelidir. Organomegalide lizozomal hastalıklar, depo hastalıkları, özgül olarak NPC dışlanmalıdır. Ponsdaki çizgilenmeler ve spastik ataksi var ise ARSACS dışlanmalıdır. Eğer tüm bunlara rağmen tanı konulamıyorsa kas biyopsisi yapılarak mitokondriyal hastalıklar için bakılmalıdır. Ancak laboratuvar koşulları mümkün olduğunca daha çok mitokondriyal hastalık tanısı konulmak adına genişletilmelidir. Ekokardiyografide anormallikler ile beraber olan ataksilerde FA, mitokondriyal ve CDG spektrumu hastalıkları düşünülmelidir.
4. Her yeni gün yeni bir ataksi geninin bulunması ve klinik spektrumunun birbirinden çok fazla ayıracak kriterlere sahip olmaması nedeni ile ataksi genlerine bakılacak moleküler tekniklerin hızla geliştirilmesi gerekmektedir.

Gerek tanısal anlamda gerekse tedavi anlamında genetik ve moleküler biyoloji bulunduğumuz yüzyılda klinisyenlerin önüne geçmiştir. Bu nedenle iyi bir klinisyenin FA dışında da analiz yapılabilecek donanımlı bir genetik laboratuara ve genetik ekibe ihtiyacı olduğu açıktır. Bunun yanında bu kadar iç içe geçmiş bölümde klinisyenlerin de genetik açısından daha fazla bilgi birikimine ihtiyacı vardır. Özellikle akraba evliliğinin fazla olduğu ülkemizde mitokondriyal hastalıklar konusunda donanımlı alt yapıya sahip olmanın önemi ortadadır.

5. Radyolojik ve klinik olarak hastaların önemli bir kısmında INAD veya NCL düşünülüyor olması, bu hastalıklara yönelik genetik tetkiklerin rutine girmesindeki çabaların ihtiyacını göstermektedir.
6. Genetiğin yanı sıra manyetik rezonans görüntüleme tekniklerindeki yenilikler ile hastalara yaklaşımda tanı konusunda önemli adımlar atılmaktadır. Tanı grubunun genişletilmesi ile radyolojik ipuçları artırılabilir. Ülkemiz şartlarında moleküler analizlerin çok pahalı olması dolayısı ile manyetik rezonans görüntüleri klinisyenin en büyük yardımcısı konumundadır. Bu konuda radyologlar ile işbirliğinin genişletilmesi tanı olasılığını artıracaktır. Bunun yanı sıra gerek ülkemiz içinde ulusal ortamda yapılacak çalışmalarda, gerekse giderek globalleşen dünyada çok merkezli çalışmalar ile hastalıkların prevalansı açısından yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. En sık olarak görülen ataksilerin eşlik ettiği hastalıkların bile prevalansının net olarak ifade edilemediği bir ortamda, hastalıkların tedavisinde ilerlemek zordur. Bu konuya kendini adanmış hekimler teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Bernard G, Shevell M, The wobbly child: an approach to inherited ataxias, *Semin Pediatr Neurol* 2008;15: 194-208.
- 2- Greenfield JG. The spino-cerebellar degenerations. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1954.
- 3- Figen Özcan Karakelle, Ataksik Yürüme Bozukluklarında Yürüme ve Postürün Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana 2008.
- 4- Manto M, Marmolino D,, Cerebellar ataxias, *Current Opinion in Neurology*, 2009, 22:419-429.
- 5- Holmes G, An attempt to classify cerebellar disease with a note, on Marie's hereditary cerebellar ataxia, *Brain*, 1907;30: 545-567.
- 6- Greenfield JG, The spino-cerebellar degenerations. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1954.
- 7- Carvajal JJ, Pook MA, Doudney K ve ark, Friedreich's ataxia: a defect in signal transduction?, *Hum Mol Genet.* 1995 Aug;4(8):1411-9.
- 8- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias, *Lancet*, 1983;1: 1151-1155.
- 9- Campuzano V, Montermini L, Molto MD ve ark, Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA, triplet repeat expansion. *Science*, 1996;271:1423-1427.
- 10- Dürr A, Cossee M, Agid Y ve ark, Clinical and genetic abnormalities, in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996;335:1169-1175.
- 11- Temel Nöroşirurji Kitabı, Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Cilt 1, No:10, 52-53, 2010.
- 12- D Marmolino and M Manto, Past, Present and Future, Therapeutics for Cerebellar Ataxias, *Curr Neuropharmacol.* 2010 March; 8(1): 41-61.
- 13- Lalonde R. Cerebellar contributions to instrumental learning, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1994 (18)161-70
- 14- Mariotti C, Di Donato S. Cerebellar/spinocerebellar syndromes, *Neurol. Sci.* 2001; 22: 88-92
- 15- Van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Kremer B. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005; 64: 171-80.
- 16- Beierlein M, Regehr WG, Local interneurons regulate synaptic strength by retrograde release of endocannabinoids, *J. Neuroscience*, 2006;26: 9935-43.
- 17- Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A ark, Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism, *Brain.* 2002;125:1483-95.
- 18- Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB ark, Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report, *Am. J. Psychiatry.* 1986;143:862-6.
- 19- Whitney ER, Kemper TL, Bauman ML, Rosene DL, Blatt GJ. Cerebellar Purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: a stereological experiment using calbindin-D28k. *Cerebellum.* 2008;7: 406-16.
- 20- Schmahmann JD, Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004;16: 367-78
- 21- Manto M, The cerebellum, cerebellar disorders, and cerebellar research--two centuries of discoveries, *Cerebellum*, 2008;7: 505-16.

- 22- Huang C, Implications on cerebellar function from information coding, *Cerebellum*, 2008;7: 314–31.
- 23- Shen Y, Mishra R, Mani S ve ark, Both cell-autonomous and cell non-autonomous functions of GAP-43 are required for normal patterning of the cerebellum *in vivo*, *Cerebellum*. 2008;7: 451–66.
- 24- Jaarsma D, Ruigrok TJ, Caffé R ve ark, Cholinergic innervation and receptors in the cerebellum, *Progress in Brain Research*, 1997;114: 67–96.
- 25- Wiklund L, Toggenburger G, Cuénod M, Selective retrograde labelling of the rat olivocerebellar climbing fiber system with D-[3H]aspartate, *Neuroscience*, 1984;13: 441–68.
- 26- Baude A, Molnár E, Latawiec D ve ark, Synaptic and nonsynaptic localization of the GluR1 subunit of the AMPA-type excitatory amino acid receptor in the rat cerebellum, *J. Neuroscience*, 1994;14: 2830–43.
- 27- Ige AO, Bolam JP, Billinton A ve ark, Cellular and sub-cellular localisation of GABA(B1) and GABA(B2) receptor proteins in the rat cerebellum, *Mol. Brain Res*, 2000;83: 72–80.
- 28- Webb TI, Lynch JW, Molecular pharmacology of the glycine receptor chloride channel, *Curr. Pharm. Des.* 2007;13: 2350–67.
- 29- Delis F, Mitsacos A, Giompres P, Pharmacological characterization and anatomical distribution of the dopamine transporter in the mouse cerebellum. *Cerebellum*, 2008;7: 242–51.
- 30- Panagopoulos NT, Papadopoulos GC, Matsokis NA, Dopaminergic innervation and binding in the rat cerebellum, *Neurosci. Lett.* 1991;130:208–12.
- 31- Leggio MG, Neri P, Graziano A, ve ark, Cerebellar contribution to spatial event processing: characterization of procedural learning, *Exp. Brain Res.* 1999;127:1–11
- 32- Ogasawara H, Doi T, Kawato M., Systems biology perspectives on cerebellar long-term depression, *Neurosignals*, 2008;16: 300–17.
- 33- Thomas Klockgether, Henry Paulson, Milestones in Ataxia, *Movement Disorders*, 26, No. 6, 2011.
- 34- Maffei A, Prestori F, Shibuki K ve ark, NO enhances presynaptic currents during cerebellar mossy fiber-granule cell LTP, *J. Neurophysiol.* ,2003;90: 2478–83.
- 35- Anheim M, Fleury M, Monga B, ve ark., Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications, for clinical management, *Neurogenetics* 2010;11: 1–12.
- 36 - Serfözö Z, Lontay B, Kukor Z ve ark, Chronic inhibition of nitric oxide synthase activity by N(G)-nitro-L-arginine induces nitric oxide synthase expression in the developing rat cerebellum.,*Neurochem Int.*,2012 ; 60(6): 605-15.
- 37- Oldreive CE, Gaynor S, Doherty GH, Effects of nitric oxide on the survival and neurogenesis of cerebellar Purkinje neurons.,*J Mol Neurosci.* 2012 Feb;46(2):336
- 38- Anheim M, Tranchant C, Koenig M, The autosomal recessive cerebellar ataxias, *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):636-46
- 39- Barkovich- Vedolin L, Gonzalez G ve ark, Inherited Cerebellar Ataxia in Childhood: A Pattern-Recognition Approach Using Brain MRI.,*AJNR Am J Neuroradiology*, 2012; 17.

- 40- Benini R, Ibtihel M. B. A, Shevell M.I, Clinical clues to Differentiating Inherited and Noninherited Etiologies of Childhood Ataxias, *The Journal of Pediatrics*, 2012;160: 152-7.
- 41- Palau F, Espinos C, Autosomal recessive cerebellar ataxias, *Orphanet J Rare Dis*,2006(17),1: 47.
- 42- Higgins,J.J, Morton, D.H, Patronas N ve ark, An autosomal recessive disorder with posterior column ataxia and retinitis pigmentosa, *Neurology* 49, 1717-1720.
- 43- Fiskerstrand, Dorra H'mida-Ben Brahim, Stefan Johansson, Mutations in *ABHD12* Cause the Neurodegenerative Disease PHARC: An Inborn Error of Endocannabinoid Metabolism, *Am J Hum Genet.* 2010 September 10; 87(3): 410-417
- 44- Fiskerstrand T, Knappskog P, Majewski J, Wanders R.J, Boman H, Bindoff L.A, A novel Refsum-like disorder that maps to chromosome 20, *Neurology* 72,20-27.
- 45- Mazzei R, Ungaro C, Garreffa G, ve ark, Clinical, genetic and magnetic resonance findings in an Italian patient affected by 1-2-hydroxyglutaric aciduria, *Neurol Sci* 2011;32: 95-99
- 46- Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB, A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations, *Brain* 2009;132:3199-230.
- 47- Fiskerstrand T, Knappskog P, Majewski J ve ark, A novel Refsum-like disorder that maps to chromosome 20, *Neurology* 72,20-27.
- 48- Higgins J.J, Morton, D.H, Patronas N ve ark, An autosomal recessive disorder with posterior column ataxia and retinitis pigmentosa, *Neurology* 49, 1717-1720.
- 49- Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007;6:245-57.
- 50- Assoum M, Salih M,A, Drouot N, Rundataxin, a novel protein with RUN and diacylglycerol binding domains, is mutant in a new recessive ataxia, *Brain*,133:2439-2447.
- 51- Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S, et al. Cerebellar ataxia with culomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003;126:2761-72
- 52- Poretti A, Wolf NI, Boltshauser E, Differential diagnosis of cerebellar atrophy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12: 155- 67.
- 53- De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis, *Brain* 2001;124:121-31
- 54- Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB, A developmental classification of malformations of the brainstem. *Ann Neurol* 2007;62: 625-39
- 55- Gazulla J, Benavente I, Vela AC ve ark, New findings in the ataxia of Charlevoix-Saguenay, *J Neurol* 2011.
- 56- Oguz KK, Haliloglu G, Temucin C ve ark, Assessment of Whole-Brain White Matter by DTI in Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay.,*AJNR Am J Neuroradiol, Am J Neuroradiol.*,2013.
- 57- Takiyama Y, Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, *Neuropathology*,2006; 26: 368-75.
- 58- Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rotig A, ve ark, Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications, *Blood* 2007;110:401- 08.

- 59- Orcesi S, Tonduti D, Uggetti C ve ark, New case of 4H syndrome and a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2010;42: 359–64
- 60- Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, ve ark, Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders, *Brain* 2010;133:2971– 82
- 61- Steinlin M, Blaser S, Boltshauser E, Cerebellar involvement in metabolic disorders: a pattern-recognition approach, *Neuroradiology* 1998;40: 347–54.
- 62- Rajadhyaksha A. M, Elemento Oliver, Puffenberger E.G, Mutations in FLVCR1 Cause Posterior Column Ataxia and Retinitis Pigmentosa, *The American Journal of Human Genetics* 87, 12, 2010.
- 63- Trevisan CP, Pastorello E, Tonello S, ve ark, Ataxia and congenital muscular dystrophy: the follow-up of a new specific phenotype. *Brain Dev* 2001;23: 108–14.
- 64- Chemli J, Abroug M, Tlili K ve ark, Rhombencephalosynapsis diagnosed in childhood: clinical and MRI findings, *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11: 35–38.
- 65- A.E. Harding, Friedreich ataxia, A clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnosis criteria and intrafamilial clustering of clinical features, *Brain*, 104 (1981), 589–620.
- 66- G. Said, M.H. Marion, J. Selva ve ark, Hypotrophic and dying-back nerve fibers in Friedreich's ataxia, *Neurology*, 36 (1986), 1292–1299.
- 67- L. Santoro, G. De Michele, A. Perretti ve ark, Relation between trinucleotide GAA repeat length and sensory neuropathy in Friedreich's ataxia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66 (1999), 93–96.
- 68- Massimo Pandolfo, *Seminars in Pediatric Neurology*,(10;3), 2003,163–172.
- 69- A.H. Koeppe, The Purkinje cell and its afferents in human hereditary ataxia, *J Neuropathol Exp Neurol*, 50 (1991), 505–514
- 70- A. Filla, G. De Michele, G. Caruso ve ark, Genetic data and natural history of Friedreich's disease, A study of 80 Italian patients, *J Neurol*, 237, 345–351.
- 71- A. Filla, G. De Michele, F. Cavalcanti ve ark, Clinical and genetic heterogeneity in early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53 (1990), 667–670.
- 72- W. Muller-Felber, T. Rossmanith, C. Spes ve ark, The clinical spectrum of Friedreich's ataxia in German families showing linkage to the FRDA locus on chromosome 9, *Clin Invest*, 71 (1993), 109–114
- 73- G. Campanella, A. Filla, F. De Falco ve ark, Friedreich ataxia in the south of Italy A clinical and biochemical survey of 23 patients, *Can J Neurol Sci*, 7 (1980), 351–357
- 74- A. D'Angelo, S. Di Donato, G. Negri ve ark, Friedreich ataxia in northern Italy I Clinical, neurophysiological and in vivo biochemical studies, *Can J Neurol Sci*, 7 (1980), 359–365
- 75- A. Ülkü, N. Arac, A. Ozeren, Friedreich ataxia, A clinical review of 20 childhood cases, *Acta Neurol Scand*, 77 (1988), 493–497.
- 76- G. De Michele, L. Di Maio, A. Filla ve ark, Childhood onset of Friedreich ataxia A clinical and genetic study of 36 cases, *Neuropediatrics*, 27 (1996), 3–7.
- 77- S.Jiralerspong, Y.Liu, L.Montermini ve ark, Frataxin shows developmentally regulated tissue-specific expression in the Mouse embryo, *Neurobiol Dis*,4 (1997),103-113.

- 78- I.R. Livingstone, F.L. Mastaglia, R. Edis ve ark, Visual involvement in Friedreich ataxia and hereditary spastic ataxiaA clinical and visual evoked response study, *Arch Neurol*, 38 (1981), 75-79.
- 79- V. Campuzano, L. Montermini, Y. Lutz ve ark, Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes, *Hum Mol Genet*, 6 (1997), 1771-1780
- 80- K. Ohshima, L. Montermini, R.D. Wells ve ark, Inhibitory effects of expanded GAA·TTC triplet repeats from intron I of the Friedreich ataxia gene on transcription and replication in vivo, *J Biol Chem*, 273 (1998), 14588-15595.
- 81- D. Morvan, M. Komajda, L.D. Doan ve ark, Cardiomyopathy in Friedreich ataxiaA Doppler-echocardiographic study, *Eur Heart J*, 13 (1992), 1393-1398
- 82- J.S. Child, J.K. Perloff, P.M. Bach ve ark, Cardiac involvement in Friedreich ataxiaA clinical study of 75 patients, *J Am Coll Cardiol*, 7 (1986), 1370-1378.
- 83- G. Finocchiaro, G. Baio, P. Micossi ve ark, Glucose metabolism alterations in Friedreich ataxia, *Neurology*, 38 (1998),1292-1296.
- 84- E.J. Schoenle, E.J. Boltshauser, S. Baekkeskov ve ark, Preclinical and manifest diabetes mellitus in young patients with Friedreich ataxia: No evidence of immune process behind the islet cell destruction, *Diabetologia*, 32 (1989), 378-381
- 86- D. Margalith, H.G. Dunn, J.E. Carter ve ark, Friedreich ataxia with dysautonomia and labile hypertension, *Can J Neurol Sci*, 11 (1984), 73-77
- 87- F. Pousset, H. Kalotka, A. Durr ve ark, Parasympathetic activity in Friedrich's ataxia, *Am J Cardiol*, 78 (1996), 847-850
- 88- M. Beauchamp, H. Labelle, M. Duhaime ve ark, Natural history of muscle weakness in Friedreich's ataxia and its relation to loss of deambulation, *Clin Orthop*, 311 (1995), 270-275.
- 89- Pandolfo M: A reaprasial of the clinical features of Friedreich Ataxia: Which indications for a molecular test? *Neurology* 52:A, 260,1998.
- 90- A. Riva, G.B. Bradac, Primary cerebellar and spino-cerebellar ataxia, An MRI study on 63 cases, *J Neuroradiol*, 22 (1995), 71-76.
- 91- K. Wessel, G. Schroth, H.C. Diener ve ark, Significance of MRI-confirmed atrophy of the cranial spinal cord in Friedreich ataxia, *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 238 (1989), 225-230
- 92- U. Wullner, T. Klockgether, D. Petersen ve ark, Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia,(with comments) *Neurology*, 43 (1993), 318-325
- 93- L. Junck, S. Gilman, S.S. Gebarski ve ark, Structural and functional brain imaging in Friedreich ataxia, *Arch Neurol*, 51 (1994), 349-355.
- 94- M. Mascalchi, F. Salvi, S. Piacentini ve ark, Friedreich ataxia, MR findings involving the cervical portion of the spinal cord, *AJR Am J Roentgenol*, 163 (1994), 187-191
- 95- J.G. McLeod, An electrophysiological and pathological study of peripheral nerves in Friedreich ataxia, *J Neurol Sci*, 12 (1971), 333-349.
- 96- J.M. Peyronnard, J.P. Bouchard, M. Lapointe ve ark, Nerve conduction studies and electromyography in Friedreich ataxia, *Can J Neurol Sci*, 3 (1976), 313-317.
- 97- R.S. Ackroyd, J.A. Finnegan, S.H. Green, Friedreich ataxia, A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings, *Arch Dis Child*, 59 (1984), 217-221.

- 98- M. Vanasse, L. Garcia-Larrea, P. Neuschwander ve ark, Evoked potential studies in Friedreich ataxia and progressive early onset cerebellar ataxia, *Can J Neurol Sci*, 15 (1998), 292-298
- 99- M. Babcock, D. de Silva, R. Oaks ve ark, Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1, a putative homolog of frataxin, *Science*, 276 (1997), 1709-1712
- 100- H. Koutnikova, V. Campuzano, F. Foury ve ark, Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin, *Nat Genet*, 16 (1997), 345-351
- 101- Susan Perlmana, Sara Becker-Cataniab, Richard A Gatti, Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment, *Seminars in Pediatric Neurology*, Volume 10, Issue 3, September 2003, 173-182
- 102- E. Boder, R.P. Sedgwick, Ataxia-telangiectasia, A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection, *Pediatrics*, 21 (1958), 526-554.
- 103- R.A. Gatti, E. Boder, H.V. Vinters ve ark, Ataxia-telangiectasia, An interdisciplinary approach to pathogenesis, *Medicine*, 70 (1991), 99-117
- 104- R.A. Gatti, Ataxia-telangiectasia, B. Vogelstein, K.W. Kinzler (Eds.), *The Genetic Basis of Human Cancer*, McGraw-Hill, New York (2002), 239-266.
- 105- C.G. Woods, A.M.R. Taylor, Ataxia telangiectasia in the British Isles The clinical and laboratory features of 70 affected individuals, *Q J Med*, 298 (1992), 169-179.
- 106- Metabolik-Parker, Evans-Colette C Parker, Owen B Evans, Metabolic disorders causing childhood ataxia, *Seminars in Pediatric Neurology*, Volume 10, Issue 3, September 2003, 193-199.
- 107- M. Topcu, G. Erdem, I. Saatu ve ark, Clinical and magnetic resonance imaging features in L-2-hydroxyglutaric acidemia, Report of three cases in comparison with Canavan disease, *J Child Neurol*, 11 (1996), 373-377.
- 108- J. Takanashi, A.J. Barkovich, S.F. Cheng ve ark, Brain MR imaging in acute hyperammonemic encephalopathy arising from late-onset ornithine transcarbamylase deficiency, *Am J Neuroradiol*, 24 (2003), 390-393.
- 109- J. Jansen, S. McPhee, L. Bilaniuk ve ark, Clinical Protocol: Gene therapy of Canavan's disease: AAV-Z vector for neurosurgical delivery of aspartoacylase gene (ASPA) to the human brain, *Hum Gene Ther*, 13 (2002), 1391-1412
- 110- R. Schiffmann, J.R. Moller, B.D. Trapp ve ark, Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination, *Ann Neurol*, 35 (1994), 331-340.
- 111- M.S. van der Knaap, P.A. Leegwater, A.A. Konst ve ark, Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter, *Ann Neurol*, 51 (2002), 264-270
- 112- W. Krivit, P. Aubeurg, E. Shapiro, C. Peters, Bone marrow transplantation for gleiboid cell leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, and Hurler syndrome, *Curr Opin Hematol*, 6 (1999), 377-382
- 113- A. Di Biase, S. Salvate, C. Avellino ve ark, X-linked adrenoleukodystrophy First report of the Italian Study Group, *Ital J Neurol Sci*, 19 (1998), 315-319.
- 114- E. Shapiro, W. Krivit, L. Lockman ve ark, Long-term effect of bone marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy, *Lancet*, 4 (356) (2000), 1608-1609.

- 115- P.L. Pearl, D. Krasnewich, Neurologic course of congenital disorders of glycosylation, *J Child Neurol*, 16 (2001), 409–413
- 116- V.Venkataraman Vedanarayanan, Mitochondrial disorders and ataxia, *Seminars in Pediatric Neurology*, (10: 3), 2003, 200–209.
- 117- P.F. Chinnery, C. Elliot, G.R. Green ve ark, The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defects, *Brain*, 123 (2000), 82–92.
- 118- M. Sue, D.S. Crimmins, Y.S. Soo ve ark, Neuroradiological features of six kindreds with MELAS tRNA A3243G point mutation Implications for pathogenesis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65 (1998), 233–240.
- 119- Koenig M, Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia, *Semin Pediatr Neurol*. 2003 Sep;10(3):183-92.
- 120- U. Burck, H.H. Goebel ve ark, Neuromyopathy and vitamin E deficiency in man, *Neuropediatrics*, 12 (1981), 267–278
- 121- P. Laplante, M. Vanasse ve ark, A progressive neurological syndrome associated with an isolated vitamin E deficiency, *Can J Neurol Sci*, 11 (4) (1984), 561–564.
- 122- D.A. Stumpf, R. Sokol ve ark, Friedreich's disease Variant form with vitamin E deficiency and normal fat absorption, *Neurology*, 37 (1987), 68–74
- 123- A. Harding, E.S. Matthews ve ark, Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption, *N Engl J Med*, 313 (1985), 32–35
- 124- M.L. Moseley, K.A. Benzow, L.J. Schut ve ark, Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families, *Neurology* (51), 1666-1671.
- 125- A. Kohlschutter, Abetalipoproteinemia, T. Klockgether (Ed.), *Handbook of Ataxia Disorders*, Marcel Dekker, New York (2000), 205–221.
- 126- T. Lonnqvist, A. Paetau ve ark, Infantile-onset spinocerebellar ataxia, T. Klockgether (Ed.), *Handbook of Ataxia Disorders*, Marcel Dekker, New York (2000), 293–309.
- 127- K. Nikali, A. Suomalainen ve ark, Random search for shared chromosomal regions in four affected individuals, The assignment of a new hereditary ataxia locus, *Am J Hum Genet*, 56 (1995), 1088–1095
- 128- N. Inoue, K. Izumi ve ark, Congenital ocular motor apraxia and cerebellar degeneration Report of two cases, *Rinsho Shinkeigaku*, 11 (1971), 855–861.
- 129- M.C. Moreira, C. Barbot, Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia-oculomotor apraxia to 9p13, and evidence for genetic heterogeneity, *Am J Hum Genet*, 68 (2001), 501–508.
- 130- P. Bomont, M. Watanabe ve ark, Homozygosity mapping of spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy and peripheral neuropathy to 9q33–34, and with hearing impairment and optic atrophy to 6p21–23, *Eur J Hum Genet*, 8 (2000), 986–990
- 131- J.P. Bouchard, A. Barbeau ve ark, Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, *Can J Neurol Sci*, 5 (1978), 61–69
- 132- A. Richter, J.D. Rioux ve ark, Location score and haplotype analyses of the locus for autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, in chromosome region 13q11, *Am J Hum Genet*, 64 (1999), 768–775
- 133- Gregory A, Kurian MA, Maher ER ve ark, PLA2G6-Associated neurodegeneration, *GeneReviews*, Seattle (WA): University of Washington, Seattle.

- 134- Carirrilho Ines et al, infantile neuroaxonal dystrophy: What's most important for diagnosis? *European Journal of Paediatric Neurology* 12,6: 491-500.
- 135- Biancheri Roberta, Cerebellar atrophy without cerebellar cortex hyperintensity in infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) due to PLA2G6 mutation, *European Journal of Pediatric Neurology Society* 11, 175-177.
- 136- Hüseyin Tan, Nöronal Seroid Lipofuksinozis, *Çocuk Nörolojisi Kitabı, Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği*, 2010.
- 137- Bellizzi III J.J, Widom J, Kemp C, The crystal structure of palmitoyl protein thioesterase I and the molecular basis of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, *Proc Natl Acad Sci* 2000;97: 4573-4578.
- 138- Javela I, Schleutker J, Haataja L, Infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) maps to the short arm of chromosome 1, *Genomics* 1991;9:170-173.
- 139- Javela I, Autti T, Lamminranta S, Clinical and magnetic resonance imaging findings in Batten disease: Analysis of the major mutation, *Ann Neurol* 1997; 42:799-802.
- 140- Autti T, Raininko R, Vanhanen S-L, MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis, Cranial MRI of 30 patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis, *Neuroradiology* 1996; 38:476-482.
- 141- Zhong, Neuronal ceroid lipofuscinoses and possible pathogenic mechanism, *Molecular Genetic Metabolism* 2000; 71:195-206.
- 142- Klockars T, Savukoski M, Isosomppi J ve ark, Efficient construction of a physical map by fiber-FISH of the CLN5 region: refined assignment and long-range contig covering the critical region on 13q22, *Genomics*, 1996 Jul 1;35(1):71-8.
- 143- Santavuori P, Rapola J, Haltia M, Finnish variant late infantile NCL 'The neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease)' (Ed H.H.Goebel)' de IOS Press, Oxford,1999: 91-101.
- 144- Taina Autti, Raili Raininko, Jyrki Launes ve ark, Jansky-Bielschowsky variant disease: CT, MRI, and SPECT findings, *Pediatric Neurology*,1992; 8: 121-126.
- 145- Topçu M, Tan H, Yalnizoğlu D, Usubüttin A ve ark, Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopathologic studies, *Turk J Pediatr.* 2004,46(1):1-10.
- 146- Christopher Gomez M, Autosomal Dominant Ataxia, *Seminaries of neurology*, 2003.
- 147- Alikasıfoğlu M, Topaloğlu H, Tunçbilek E ve ark, Clinical and genetic correlate in childhood onset Friedreich ataxia, *Neuropediatrics*,1999,30(2):72-6
- 148- M.Anheim, B. Monga, M.Fleury ve ark, Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort 90 patients, *Brain*; 2009,132;2688-2698.
- 149- Richter AM, Ozgul RK, Poisson VC, Topaloglu H, Private SACS mutations in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) families from Turkey, *Neurogenetics.*,5(3): 165-70, 2004
- 150- Yilmaz MB, Koç AF, Kasap H, GAA repeat polymorphism in Turkish Friedreich's ataxia patients, *Int J Neurosci.*,2006 May;116(5):565-74.