

BÖLÜM 93

NÜKLEOTİD EKSİZYON - DNA TAMİR BOZUKLUKLARI

Gülcan AKYÜZ YÜCEL¹
Hakkı AKBEYAZ²
Olca ÜNVER³

GİRİŞ

Nükleotid eksizyon ve DNA tamir bozuklukları; artan kromozom kırıkları ve kromozom kırıklarına yatkınlıklara yol açmaktadır. Bu bozukluklarda altta yatan kusur DNA'nın belli bir hasarda kendini tamir mekanizmasının devreden çıkmasıdır.¹ Otozomal resesif olarak kalıtılan bu bozukluklarda genellikle maligniteye yatkınlık söz konusudur. Bu grupta yer alıp, nörolojik tutulum gözlenen hastalıklardan; Cockayne sendromu, trikotiodistrofi ve kseroderma pigmentosumdan bahsedilecektir. Bu hastalıklarda santralde ve periferik sinirlerde çeşitli düzeyde tutulum gözlenmektedir.

COCKAYNE SENDROMU

Cockayne sendromu (Neill-Dingwall sendromu), ilk kez 1936 yılında Edward Cockayne tarafından "Retinal atrofi ve sağırlıkla giden cücelik" isimli makalesinde tanımlanmıştır.² On yıl sonra aynı hastaların ilerleyici işitme kaybı, görme kayıpları ve eklem kontraktürleri literatüre eklenmiştir.³ Dört yıl sonra Dingwall ve Neill tarafından intrakranial kalsifikasyonlar bildirilmiştir.⁴ Oldukça nadir görülen (insidans 1/250.000, prevelans 1/2,5 milyon)

Cockayne sendromunda çoklu sistem tutulumu, kepçe kulak, çökük gözler ve gaga burun gibi karakteristik yüz görünümü ve progresif demans tipiktir. Zihinsel yetersizlik, büyüme ve gelişim geriliği, mikrosefali, demiyelinizasyon kaynaklı nörodejenerasyon, pigmenter retinopati, optik atrofi, retinal dejenerasyon, dermal fotosensitivite, kifoskolyoz, yürüyüş bozuklukları mevcuttur. DNA tamir bozuklukları arasında yer almasına rağmen enfeksiyona yatkınlık ve maligniteye yatkınlık bildirilmemiştir.⁵ Hastalıkta hücrelerin ultraviyole (UV) ışığa hassasiyeti mevcutken genomik DNA'nın nükleotid eksizyonu etkilenmemiştir. Aktif genlerdeki hasarın nispeten yavaş da olsa onarımı gerçekleştiğinden bunun maligniteye yatkınlığı önlediği öngörülmektedir.^{6,7}

Dismorfik bulgular ile birlikte santral sinir sisteminde beyaz cevher tutulumu ve periferik nöropati birlikteliğinde Cockayne sendromu akla gelmelidir. En sık olarak sensörimotor polinöropati demiyelinizan karakterde görülmektedir.⁸

Radyolojik olarak hipomiyelinizasyon ve kalsifikasyonlar, serebrum ve serebellumdaki temel bulgulardır. Kalsifikasyonlar sıklıkla pu-

¹ Uzm. Dr., Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği
gulcan.akyuz@hotmail.com

² Arş. Gör., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği hakkiazbek@gmail.com

³ Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği olcaymd@hotmail.com

şiddetli keratit, sensörinöral işitme kaybı ve ilerleyici bilişsel bozulma yer alır. XP'li hastaların yaklaşık yüzde 25'inde primer nöronal dejenerasyonun neden olduğu değişen şiddette nörolojik anormallikler vardır.¹⁷ Nörolojik tutulum hafif veya şiddetli olabilir. Edinilmiş mikrosefali, ilerleyici bilişsel bozulma, ataksi, koreoatetoz, sensörinöral işitme kaybı, spastisite, nöbetler ve refleks kaybı ile birlikte periferik nöropatiyi içerebilir.¹⁸ Postmortem incelemelere dayanarak, periferik nöropati, dorsal kök ganglionlarındaki duyu sinirlerinin ve ön boynuz hücrelerinde daha az ölçüde motor sinirlerin dejenerasyonu ile karakterizedir. Hafif düzeyde de demiyelinizasyonun bu dejeneratif bulgulara eşlik ettiği görülmektedir.¹⁹ Tanıda klinik bulgularla birlikte genetik analiz yer almaktadır. XP'da da hastalığa özgü tedavi henüz mevcut değildir. Etkilenen sistemlere yönelik koruyucu ve destek tedavileri temeldedir. Sıkı tedbirlerle güneşten korunma, düzenli cilt ve göz muayenesi ile yakın klinik takip ve herhangi bir premalign ve malign cilt lezyonunun gözlemi veya erken tedavisi dikkat edilmesi gereken noktalar. İşitme kaybına yönelik işitme cihazları, nörolojik diğer tutulumlar için de özel eğitim desteği ve fizik tedavi diğer önemli noktalar.²⁰

KAYNAKLAR

- Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience*. 2007;145(4):1388-96.
- Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Archives of disease in childhood*. 1936;11(61):1-8.
- Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Archives of disease in childhood*. 1946;21:52-4.
- Neill CA, Dingwall MM. A syndrome resembling progeria: A review of two cases. *Archives of disease in childhood*. 1950;25(123):213-23.
- Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *American journal of medical genetics*. 1992;42(1):68-84.
- van der Horst GT, van Steeg H, Berg RJ, van Gool AJ, de Wit J, Weeda G, et al. Defective transcripti-on-coupled repair in Cockayne syndrome B mice is associated with skin cancer predisposition. *Cell*. 1997;89(3):425-35.
- van Hoffen A, Natarajan AT, Mayne LV, van Zeland AA, Mullenders LH, Venema J. Deficient repair of the transcribed strand of active genes in Cockayne's syndrome cells. *Nucleic acids research*. 1993;21(25):5890-5.
- Gitiaux C, Blin-Rochemaure N, Hully M, Echaniz-Laguna A, Calmels N, Bahi-Buisson N, et al. Progressive demyelinating neuropathy correlates with clinical severity in Cockayne syndrome. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015;126(7):1435-9.
- Koob M, Laugel V, Durand M, Fothergill H, Daloz C, Sauvanaud F, et al. Neuroimaging in Cockayne syndrome. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(9):1623-30.
- Cleaver JE, Thompson LH, Richardson AS, States JC. A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Human mutation*. 1999;14(1):9-22.
- Mallery DL, Tanganelli B, Colella S, Steingrimsdottir H, van Gool AJ, Troelstra C, et al. Molecular analysis of mutations in the CSB (ERCC6) gene in patients with Cockayne syndrome. *American journal of human genetics*. 1998;62(1):77-85.
- Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, Danda S, Ekbote AV, Elsayed SM, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(5):483-93.
- Neilan EG, Delgado MR, Donovan MA, Kim SY, Jou RL, Wu BL, et al. Response of motor complications in Cockayne syndrome to carbidopa-levodopa. *Archives of neurology*. 2008;65(8):1117-21.
- Singh G, Miteva M. Prognosis and Management of Congenital Hair Shaft Disorders without Fragility-Part II. *Pediatric dermatology*. 2016;33(5):481-7.
- Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. 2008;45(10):609-21.
- Rizza ERH, DiGiovanna JJ, Khan SG, Tamura D, Jeskey JD, Kraemer KH. Xeroderma Pigmentosum: A Model for Human Premature Aging. *The Journal of investigative dermatology*. 2021;141(4s):976-84.
- Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *Journal of medical genetics*. 2011;48(3):168-76.
- Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E, Portin R, Kurki T, Erkinjuntti M, et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 8):1979-89.
- Kanda T, Oda M, Yonezawa M, Tamagawa K, Isa F, Hanakago R, et al. Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain : a journal of neurology*. 1990;113 (Pt 4):1025-44.
- Eichenfield LF WC. Xeroderma pigmentosum. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 25, 2021.)2021.