

BÖLÜM 95

İNFANTİL NÖROAKSONAL DİSTROFİ

Hülya İNCE¹

GİRİŞ

İnfantil nöroaksonal distrofi (INAD) sıklıkla yaşamın ilk yıllarında başlayan, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. INAD, %80-90 oranında PLA2G6 gen mutasyonu ile ilişkili fosfolipaz A2 grup 6 anormalliğine bağlı nörodejenerasyon (PLAN) ailesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir.¹ PLA2G6 ile ilişkili nörodejenerasyon karmaşık ve hayat boyu devam edebilen bir nörodejeneratif hastalık grubudur.

INAD için klinik ve nörofizyolojik bulgular ışığında tanımlanan hastalık kriterleri; üç yaşından önce başlayan psikomotor bozulma, piramidal yol belirtileri öncülüğünde ilerleyici nörolojik tutulum, belirgin aksiyal hipotoni, körlük ve progresif seyir ile karakterize klinik tabloya anormal sinir iletimi bulgularının ve histopatolojik değişikliklerin eşlik etmesidir.²

Moleküler tanı öncesinde, atipik vakaların sık görülmesi ve spesifik erken tanı belirtilerinin olmaması nedeniyle INAD kesin tanısı ancak beyin, kas, sinir, konjonktiva ve deriden alınan biyopsilerde aksonal sferoidlerin gösterilmesiyle mümkün olmuştur.¹⁻³ Daha sonra,

nöroradyolojik bulguların önemi vurgulanmış ve erken INAD şüphesi için en karakteristik bulgunun serebellar atrofi olduğu (serebellar kortekte MRI'da T2-hiperintensite) tanımlanmıştır.³

Temel olarak başlangıç yaşının esas alındığı ve birbiriyle örtüşebilen üç farklı fenotipin görüldüğü sınıflamaya göre;

- İnfantil başlangıçlı PLAN (klasik INAD'a karşılık gelir),
- Çocukluk başlangıçlı PLAN (atipik NAD ve Karak sendromu dahil) -Juvenil-yetişkin başlangıçlı PLAN (erken başlangıçlı parkinsonizm özellikleri içeren, değişken şekilde distoni ve bilişsel gerileme ile seyreden klinik).⁴

Bir başka sınıflamaya göre ise PLAN; başlangıç yaşı ve klinik özelliklerine göre başlıca dört alt tipte incelenmektedir:

1. İnfantil nöroaksonal distrofi (INAD),
2. Atipik nöroaksonal distrofi (ANAD),
3. Erişkin başlangıçlı distoni-parkinsonizm (DP),
4. Otozomal resesif erken başlangıçlı parkinsonizm (AREP).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Özel Medikal Park Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, drhulyaince@yahoo.com

SONUÇ

PLA2G6 mutasyonları hem genotipik hem de fenotipik heterojeniteye sahiptir. PLA2G6 mutasyonu ile ilgili bozuklukların alt tipleri, her bir bozuklukla ilişkili farklı özelliklere sahip INAD, ANAD, DP ve AREP'tir. Son yıllarda HSP'nin PLA2G6 gen mutasyonları ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. HSP'nin bazı mutasyon bölgeleri, önceki dört fenotipin mutasyon bölgeleriyle de çakışmaktadır ancak HSP'nin bir PLAN fenotipi olarak kabul edilip edilemeyeceği ek araştırma gerektirmektedir. Bazı INAD/ANAD vakalarında, MRI bazal ganglionlarda ve globus pallidusta demir birikiminin yanı sıra beyin dokularında anormal α -sinüklein ve tau proteinlerinin hiperfosforilasyonunu sergilerken, diğer vakalarda nispeten orta düzeyde MRI özellikleri görülmektedir. Ayrıca, α -sinüklein ve nörofibriler yumak patolojileri, PLAN'ın bir dereceye kadar idiyopatik Parkinson hastalığı (iPD) ile uyumlu olabileceğini göstermektedir. iPLA2 β proteini, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesinin altında yatan patojenik mekanizmalar olabilen bağışıklık tepkileri, inflamatuvar süreçler, yağ asidi metabolizması, oksidatif stres ve apoptozda yer alan hayati bir proteindir. iPLA2 β , sırasıyla insan nörobilişsel gelişimi ve anti-inflamatuvar özelliklerle yakından ilişkili olan DHA ve NPD1 metabolizmasında yer almaktadır.³⁵ Küçük çocuklarda ortaya çıkan zihinsel geriliğin, DHA metabolizmasını etkileyen iPLA2b'nin bir sonucu olup olmadığı açık değildir; ancak bu konudaki yeni bilgilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Crompton D, Rehal PK, Macpherson L, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis is an effective tool for the detection of novel intragenic PLA2G6 mutations: implications for molecular diagnosis. *Mol Genet Metab* 2010;100:207–12.
2. Aicardi J, Castelein P. Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 1979;102:727–48.
3. Nardocci N, Zorzi G, Farina L, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: clinical spectrum and diagnostic criteria. *Neurology* 1999; 52: 1472–8.
4. Kurian MA, McNeill A, Lin JP, et al. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 394–404.
5. Gregory A, Westaway SK, Holm IE et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A(2). *Neurology* 2008; 71: 1402–9.
6. Kurian MA, Morgan NV, Macpherson L, et al. Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). *Neurology* 2008; 70: 1623–9.
7. Morgan, N. V. Westaway, S. K. Morton, J. E. V. Gregory, A. Gissen, P. Sonek, S. et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat. Genet.* 2006; 38, 752–754.
8. Gregory A, Kurian, M. A, Maher, E. R, Hogarth, P. and Hayflick, S. J. (2017). PLA2G6-Associated Neurodegeneration. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1675/>
9. Ma Z, Wang X, Nowatzke W, et al. Human pancreatic islets express mRNA species encoding two distinct catalytically active isoforms of group VI phospholipase A2 (iPLA2) that arise from an exon skipping mechanism of alternative splicing of the transcript from the iPLA2 gene on chromosome 22q13.1. *J Biol Chem.*1999; 274: 9607–16.
10. Aoun M, Tiranti V. Mitochondria: A crossroads for lipid metabolism defect in neurodegeneration with brain iron accumulation diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015; 63: 25–31.
11. Hooks SB, Cummings BS. Role of Ca²⁺-independent phospholipase A2 in cell growth and signaling. *Biochem Pharmacol.* 2008; 76: 1059–67.
12. Ackermann EJ, Kempner ES, Dennis EA. Ca(2+)-independent cytosolic phospholipase A2 from macrophage-like P388D1 cells. Isolation and characterization. *J Biol Chem.* 1994; 269: 9227–33.
13. Farooqui AA, Ong WY, Horrocks LA. Inhibitors of brain phospholipase A2 activity: their neuropharmacological effects and therapeutic importance for the treatment of neurologic disorders. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: 591–620.
14. Balsinde J, Balboa MA. Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A2 in activated cells. *Cell Signal.* 2005; 17: 1052–62.
15. Sun GY, Simonyi A, Fritsche KL, et al. Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018; 136: 3–13.
16. Broersen K, Ruiperez V, Davletov B. Structural and aggregation properties of alpha-synuclein linked to phospholipase A2 Action. *Protein Pept Lett* 2018; 25: 368–78.
17. Lin G, Lee PT, Chen K, et al. Phospholipase PLA2G6, a Parkinsonism-Associated Gene, Affects Vps26 and Vps35, Retromer Function, and Ceramide Levels, Similar to alpha-Synuclein Gain. *Cell Metab.* 2018; 28: 605–18.

18. Lopez-Vales R, Ghasemlou N, Redensek A, et al. Phospholipase A2 superfamily members play divergent roles after spinal cord injury. *FASEB J.* 2011; 25: 4240–52.
19. Palavicini JP, Wang C, Chen L, et al. Oligomeric amyloid-beta induces MAPK-mediated activation of brain cytosolic and calcium-independent phospholipase A2 in a spatial-specific manner. *Acta Neuropathol Commun.* 2017; 5: 56.
20. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet.* 2009; 46: 73–80.
21. Illingworth MA, Meyer E, Chong WK, et al. PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): Further expansion of the clinical, radiological and mutation spectrum associated with infantile and atypical childhood-onset disease. *Mol Genet Metab.* 2014; 112: 183–9.
22. Li H, Zou Y, Bao X, et al. Monozygotic twins with infantile neuroaxonal dystrophy: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2016; 12: 3387–9.
23. Gitiaux C, Kaminska A, Boddaert N, et al. PLA2G6-associated neurodegeneration: Lessons from neurophysiological findings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018; 22: 854–61.
24. Mascalchi M, Mari F, Berti B, et al. Fast progression of cerebellar atrophy in pla2g6-associated infantile neuronal axonal dystrophy. *Cerebellum* 2017; 16: 742–5.
25. Iodice A, Spagnoli C, Salerno GG, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: an update for the diagnosis. *Brain Dev.* 2017; 39: 93–100.
26. Riku Y, Ikeuchi T, Yoshino H, et al. Extensive aggregation of alpha-synuclein and tau in juvenile-onset neuroaxonal dystrophy: an autopsied individual with a novel mutation in the PLA2G6 gene-splicing site. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1: 12.
27. Karkheiran S, Shahidi GA, Walker RH, et al. PLA2G6-associated dystonia-parkinsonism: case report and literature review. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2015; 5: 317.
28. Kamel WA, Al-Hashel JY, Abdulsalam AJ, et al. PLA2G6-related parkinsonism presenting as adolescent behavior. *Acta Neurol Belg.* 2019; 119(4): 621-2.
29. Malaguti MC, Melzi V, Di Giacomo R, et al. A novel homozygous PLA2G6 mutation causes dystonia-parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 337–9.
30. Paisan-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, Hanagasi H, et al. Early onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. *Mov Disord.* 2010; 25: 1791–800.
31. Giri A, Guven G, Hanagasi H, et al. PLA2G6 Mutations Related to Distinct Phenotypes: A New Case with Early-onset Parkinsonism. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2016; 6: 363.
32. Ozes B, Karagoz N, Schule R, et al. PLA2G6 mutations associated with a continuous clinical spectrum from neuroaxonal dystrophy to hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet.* 2017; 92: 534–9.
33. Chen YJ, Chen YC, Dong HL, et al. Novel PLA2G6 mutations and clinical heterogeneity in Chinese cases with phospholipase A2-associated neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* (2018) 49: 88–94.
34. Babin PL, Rao SNR, Chacko A, et al. Infantile Neuroaxonal Dystrophy: Diagnosis and Possible Treatments. *Front. Genet.* 2018; 9: 597.
35. Rogers LK, Valentine CJ, Keim SA. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacol Res.* 2013; 70: 13–9.