

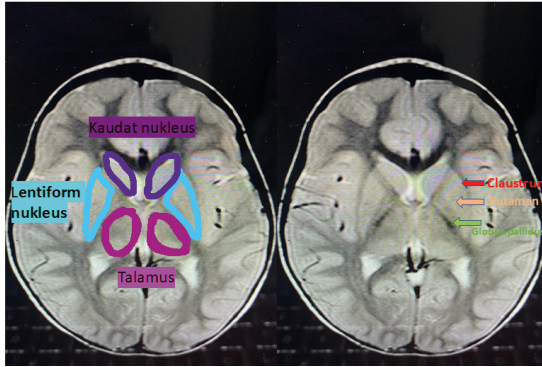
BÖLÜM 98

BAZAL GANGLİYONLARIN HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARI

Sermin ÖZCAN¹
Olçay ÜNVER²

GİRİŞ

Anatomik olarak bazal gangliyonlar derin gri cevherde yer alan ve kaudat çekirdek, putamen, globus pallidus, subtalamus ve substansiya nigranın oluşturduğu simetrik yapılardır.¹ (Resim 1). Çocuklarda bazal gangliyonları etkileyen hastalıkların hareket ve kas tonusu bozukluklarına neden olduğu bilinmekle birlikte yakın dönemde bu hastalıkların bilişsel ve davranışsal işlevler, konuşma ve duyu durumu bozukluklarına da yol açtığı keşfedilmiştir.²



Resim 1. Bazal gangliyonlar

Santral sinir sisteminin genetik geçişli dejeneratif hastalıklarının belirli bir kısmı özellikle bilinen enzim eksiklikleri ile giden kanıtlanmış

metabolik hastalıklar ile henüz ilişkilendirilememiş ve bu heterojen grup genel olarak klinik korelasyonu iyi yansıtan patolojik ölçütlere göre sınıflandırılmıştır.³

Bu bölümde bazal gangliyonları etkileyen dejeneratif hastalıklar, madde birikimi ile giden, atrofi ile giden dejeneratif hastalıklar ile çocukluk çağı genetik distonileri olarak ele alınmıştır.

BAZAL GANGLİYONLARDA MADDE BİRİKİMİ İLE GİDEN DEJENERATİF HASTALIKLAR

Hepatolentiküler Dejenerasyon (Wilson Hastalığı)

Wilson hastalığının muhtemel ilk olgusu 1861 yılında Frerichs tarafından bildirilen, otopsinde karaciğer sirozunun görüldüğü, konuşma ve hareket bozukluğu olan 9 yaşındaki bir erkek hastadır. Daha sonra 1902'de Kayser, 1903'te Fleischer korneada kahverengi yeşil halkayı tariflemiş ve Wilson da 1911'de hastalığı ailesel ilerleyici hepatolentiküler dejenerasyon olarak tanımlamıştır.⁴

¹ Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, sermin.ozcan@marmara.edu.tr

² Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, olcaymd@hotmail.com

Klinik

Özellikle boyun, gövde ve kollarda ani miyoklonik seğirmeler görülürken olguların yarısında da distoninin eşlik ettiği görülür. Distoniler tortikollis ya da yazıcı krampı gibi hafif orta şiddettedir. Depresyon, anksiyete bozukluğu kişilik değişiklikleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi psikiyatrik belirtilerin olduğu aileler bildirilmiştir. Alkol ile belirtilerin düzeldiği görülür ve alkol yanıtı distoni olarak da anılır. Belirtiler kendiliğinden düzelmez ancak olgularda normal yaşam süresi beklenir.^{3,47,48,52}

Tedavi

Medikal tedavi zonisamid, valproat ve benzo diazepin ile sağlanabilir. DBS ile hem miyokloninin hem de distoninin sağaltımı görülür. Alkol benzeri etkisi ile gama hidroksibütirat da tedavide kullanılabilir.^{3,47}

Hızlı Başlangıçlı Parkinsonizm (DYT12)

Hızlı başlangıçlı parkinsonizm (DYT12) kromozomun 19q13 bölgesinde yer alan Na,K-ATPaz'ın alfa-3 alt birimini kodlayan ATP13 genindeki heterozigot mutasyon sonucunda oluşur. Hastalığın patofizyolojisi henüz bilinmemektedir.⁴⁷

Klinik

Birkaç saat içinde bile görülebilen hızlı başlangıçlı özellikle üst ekstremitelerde belirgin distoni ve bradikineziler görülür. Orofasiyal distoni, bulbar belirtilerin uzamış ateş, enfeksiyon gibi stres durumlarında alevlenebilir. Başlangıç yaşı ergenlik ya da erken erişkin dönemdir. Bulbar belirtilerin üst ekstremitelerde distonilerinden ve üst ekstremitelerde distonilerinin de alt ekstremitelerde distonisinden daha ciddi olmasıyla rostrokaudal bir gradiyenti vardır. Levodopa ve DBS tedavisine yanıt zayıftır.^{3,46,47}

Distoni 16 (DYT16)

Kromozomun 2q31 bölgesindeki PRKRA geninin otozomal resesif mutasyonu sonucunda görülür.³ PRKRA geni interferonla indüklene-

bilen çift sarmallı RNA'ya bağımlı protein kinaz aktivatörüdür ve otozomal resesif kalıtmı mutasyonu sonucunda Distoni 16 (DYT16) görülür.⁴⁶ Yürüme ve yazmada güçlük oluşturan ekstremitelerde baskın fokal distoninin yanısıra alaycı gülüş, dizartri ve disfaji DYT16'nın klinik belirtileridir.^{3,46} Antikolinergiklere ve levodopaya yanıtı kötüdür.⁴⁶

Distoni 24 (DYT24)

Kromozomun 11p14.2 bölgesinde yer alan ANO3 geninin otozomal dominant kalıtımı ile ortaya çıkar.⁴⁶

Kalsiyum kapılı klor kanalının kodlayıcısı olan ANO3 geni, striatumda yüksek seviyede ekspresyon edilir ve heterozigot mutasyonu sonucunda distoni 24 (DYT24) kliniği oluşur.⁴⁶ Boyun, laringeal kasların ve üst ekstremitelerde kaslarının fokal tutulduğu distoni 24'te yalnızca tremoru olan olgular esansiyel tremor sanılabilirler. Ayrıca bacakların distonisinin görüldüğü olgu bildirimleri yoktur.^{3,46}

Distoni 25 (DYT25)

Kromozomun 18p11 bölgesindeki GNAL geninde heterozigot mutasyon sonucunda distoni 25 (DYT25) görülür.^{3,47} Servikal, oromandibular distoni görülür, fokal olarak kalabilir ya da jeneralize olabilir. Koku duyusunun kaybolması ilk belirti olarak görülebilir.^{3,47}

Distoni 27 (DYT27)

COL6A3 genindeki otozomal resesif kalıtmı mutasyonu distoni 27 (DYT27) kliniğini ortaya çıkarır.³ İzole segmental distoni çoğunlukla baş, boyun ve üst ekstremitededir.³

KAYNAKLAR

1. Riva D, Taddei M, Bulgheroni S. The neuropsychology of basal ganglia. Vol. 22, European Journal of Paediatric Neurology. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 321-6.
2. Beudel M, Macerollo A, Brown MJN, Chen R. Editorial: The Role of the Basal Ganglia in Somatosensory-Motor Interactions: Evidence From Neurophysiology and Behavior. Vol. 13, Frontiers in Human Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2020.

3. Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood by Alexis Arzimanoglou, Anne O'Hare, Michael V Johnston, Robert Ouvrier (z-lib.org).
4. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, et al. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. Vol. 9, Journal of Clinical and Experimental Hepatology. Elsevier B.V.; 2019. p. 74–98.
5. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. Vol. 4, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2018.
6. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. Parkinsonism and Related Disorders. 2009 Dec;15(10):772–5.
7. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. Vol. 105, Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group; 2020. p. 499–505.
8. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Vol. 42, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 512–20.
9. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018 Feb 1;66(2):334–44.
10. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 46, Journal of Medical Genetics. 2009. p. 73–80.
11. Razmeh S, Habibi AH, Orooji M, Alizadeh E, Moradiankoxhdan K, Razmeh B. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Clinical aspects, diagnosis and treatments. Vol. 10, Neurology International. Page Press Publications; 2018. p. 32–4.
12. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 46, Journal of Medical Genetics. 2009. p. 73–80.
13. Hogarth P, Kurian MA, Gregory A, Csányi B, Zagustin T, Kmiec T, et al. Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). Molecular Genetics and Metabolism. 2017 Mar 1;120(3):278–87.
14. Nlm Citation :, Gregory A, Hayflick S; J, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. 2002.
15. Sharma LK, Subramanian C, Yun MK, Frank MW, White SW, Rock CO, et al. A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration. Nature Communications. 2018 Dec 1;9(1).
16. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. p. 293–305.
17. Hinarejos I, Machuca-Arellano C, Sancho P, Espinós C. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation in neurodegeneration with brain iron accumulation (Nbia). Vol. 9, Antioxidants. MDPI; 2020. p. 1–28.
18. Gregory A, Kurian MA, Maher ER, Hogarth P, Hayflick SJ. PLA2G6-Associated Neurodegeneration [Internet]. 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
19. Iodice A, Spagnoli C, Salerno GG, Frattini D, Bertani G, Bergonzini P, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: An update for the diagnosis. Vol. 39, Brain and Development. Elsevier B.V.; 2017. p. 93–100.
20. Nlm Citation :, Gregory A, Venkateswaran S, Hayflick S; J, Adam MP, Ardinger HH, et al. Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration. 2011.
21. Lehericy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 33, Current opinion in neurology. NLM (Medline); 2020. p. 462–73.
22. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype: Genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. Vol. 80, Neurology. 2013. p. 268–75.
23. Gregory A, Klopstock T, Kmiec T, Hogarth P, Hayflick SJ. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration Synonym: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation 4 (NBIA4) [Internet]. 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
24. Olgiati S, Doğu O, Tufekcioglu Z, Diler Y, Saka E, Gultekin M, et al. The p.Thr11Met mutation in c19orf12 is frequent among adult Turkish patients with MPAN. Parkinsonism and Related Disorders. 2017 Jun 1;39:64–70.
25. Gregory A, Klopstock T, Kmiec T, Hogarth P, Hayflick SJ. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration Synonym: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation 4 (NBIA4) [Internet]. 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
26. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. Vol. 12, Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A.; 2021.
27. Spaull RVV, Soo AKS, Hogarth P, Hayflick SJ, Kurian MA. Towards Precision Therapies for Inherited Disorders of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2021 Nov 24;11(1).
28. Tello C, Darling A, Lupo V, Pérez-Dueñas B, Espinós C. On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation. Vol. 93, Clinical Genetics. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 731–40.

29. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. Vol. 12, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
30. Peters MEM, de Brouwer EJM, Bartstra JW, Mali WPTM, Koek HL, Rozemuller AJM, et al. Mechanisms of calcification in Fahr disease and exposure of potential therapeutic targets. *Neurology: Clinical Practice*. 2020 Oct;10(5):449–57.
31. Ooi HW, Er C, Hussain I, Kuthiah N, Meyyur Aravamudan V. Bilateral Basal Ganglia Calcification: Fahr's Disease. *Cureus*. 2019 Jun 1;
32. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nature Genetics*. 2012 Mar;44(3):254–6.
33. Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, García-Murias M, Domingo A, Sears RL, et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. *Nature Genetics*. 2013 Sep;45(9):1077–82.
34. Nicolas G, Pottier C, Maltête D, Coutant S, Rovellet-Lecrux A, Legallac S, et al. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. *Neurology*. 2013 Jan 8;80(2):181–7.
35. Anheim M, López-Sánchez U, Giovannini D, Richard AC, Touhami J, N'Guyen L, et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification. *Journal of Neurology*. 2016 Aug 1;263(8):1559–64.
36. Letort D, Gonzalez-Alegre P. Huntington's disease in children. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1913–7.
37. Barboza LA, Ghisi NC. Evaluating the current state of the art of huntington disease research: A scientometric analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018;51(3).
38. Sun YM, Zhang Y bin, Wu ZY. Huntington's Disease: Relationship Between Phenotype and Genotype. Vol. 54, *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc.; 2017. p. 342–8.
39. Quarrell OWJ, Nance MA, Nopoulos P, Reilmann R, Oosterloo M, Tabrizi SJ, et al. Defining pediatric huntington disease: Time to abandon the term Juvenile Huntington Disease? Vol. 34, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 584–5.
40. Fusilli C, Migliore S, Mazza T, Consoli F, de Luca A, Barbagallo G, et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *The Lancet Neurology*. 2018 Nov 1;17(11):986–93.
41. van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJW, Bonavita S, van Coster R, Lagae L, et al. New Syndrome Characterized by Hypomyelination with Atrophy of the Basal Ganglia and Cerebellum.
42. Joyal KM, Michaud J, van der Knaap MS, Bugiani M, Venkateswaran S. Severe TUBB4A-related hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: Novel neuropathological findings. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2019 Jan 1;78(1):3–9.
43. van der Knaap MS, Linnankivi T, Paetau A, Feigenbaum A, Wakusawa K, Haginoya K, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum Follow-up and pathology Supplemental data at www.neurology.org [Internet]. 2007. Available from: www.neurology.org
44. Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, Naidu S, Schiffmann R, Fisher K, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: Further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation. *Brain*. 2014;137(7):1921–30.
45. Simons C, Wolf NI, McNeil N, Caldovic L, Devaney JM, Takanohashi A, et al. A de novo mutation in the β -tubulin gene TUBB4A results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *American Journal of Human Genetics*. 2013 May 2;92(5):767–73.
46. Camargo CHF, Camargos ST, Cardoso FEC, Teive HAG. The genetics of the dystonias - A review based on the new classification of the dystonias. Vol. 73, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2015. p. 350–8.
47. Larsh T, Friedman N, Fernandez H. Child Neurology: Genetically determined dystonias with childhood onset. *Neurology*. 2020 May 19;94(20):892–5.
48. Meijer IA, Pearson TS. The Twists of Pediatric Dystonia: Phenomenology, Classification, and Genetics. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2018 Apr 1;25:65–74.
49. Carbon M, Su S, Dhawan v, Raymond D, Bressman S, Eidelberg D. Regional metabolism in primary torsion dystonia Effects of penetrance and genotype. 2004.
50. Erro R, Klein C. DYT2 revealed: Hippocalcin mutations cause autosomal-recessive isolated dystonia. Vol. 30, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 1725.
51. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia - Clinical and genetic heterogeneity. Vol. 11, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 414–24.
52. Çocukluk Çağında distoni [Internet]. 2017. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/317283203>