

BÖLÜM 100

HEREDODEJENERATİF HASTALIKLARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Gülten ÖZTÜRK¹
Olçay ÜNVER²

GİRİŞ

Tanı aşamasında en birincil hedef özgül tedavi seçenekleri olan heredodejeneratif hastalıkların tanısının hızlıca dışlanması ve tanıda gecikmenin önüne geçilmesi olmalıdır¹

Tedavi edilebilir edinsel beyaz cevher hastalıkları hızlıca ekarte edilmelidir (Örn. yüksek doz kortikosteroid tedavisinden fayda gören ADEM ve vitamin tedavisi ile geri dönebilen vitamin B12 eksikliğine bağlı beyaz cevher lezyonları gibi).

Günümüzde tedavi edilebilir lökodistrofiler içinde yer alan genetik hastalıklar ve tanı yöntemleri **Tablo 1**'de sıralanmıştır.

Tedavi, hastanın hayat kalitesini arttırmaya ve gelişen semptomlara müdahaleye yönelik genel tedavi yaklaşımları ve spesifik hastalığa özgü uygulanan tedaviler olmak üzere iki ana başlığa ayrılmaktadır.

GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tüm lökodistrofiler santral sinir sisteminde beyaz cevheri tuttuğundan hastalıkla ilişkili ortaya çıkan semptomlar benzerlik göstermekte ve destek tedavisi olarak ortak yaklaşımlar kullanılmaktadır. Günümüzde halen pek çok

lökodistrofide kür sağlayacak tedavi seçeneği bulunmamaktadır; bu nedenle temel tedavi yaklaşımı semptomlara yönelik olup, hastaların hayat kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır.²

Beslenme ve Yutma Rehabilitasyonu

Lökodistrofilerin pek çoğunda hastalığın ilerleyen dönemlerinde beslenme sorunları gelişmekte olup, beslenme süresinin uzaması bakım verenlerin işini zorlaştırmaktadır. Bu durum hastanın kalori alımının kısıtlanmasına neden olmakta; erken dönemde fark edilmeyen yutma disfonksiyonu hastada aspirasyon riskini arttırarak aspirasyon pnömonisi nedeni yoğun bakım yatışlarına sebep olarak morbiditeyi arttırmaktadır. Tanı anından itibaren hastaların yutma ve konuşma terapisti ve çocuk gastroenteroloji uzmanlarının takibine girmesi yutma fonksiyonlarının daha uzun süreli korunabilmesine olanak sağlamak ve hastaların beslenme tüpü ihtiyacının doğru zamanda belirlenerek etkin müdahalenin gecikmesini önleyebilmektedir²

Siyalore ve aşırı salya akması sık eşlik eden şikayetler olup ciltte maserasyon ve daha ileri safhalarda sekonder solunum problemleri-

¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri AD., ogulten2019@gmail.com

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

terli veri yoktur. Özellikle birinci basamak tedavi olarak kullanıldığında çocuk hastalarda D-penisilamine göre nörolojik semptomlarda iyileşme yaratmadığı gösterilmiştir. 20 mg/kg/gün 2-3 dozda başlanır. Presemptomatik hastalarda veya şelasyon tedavisinden sonra idame tedavide çinko tuzları sıklıkla tercih edilmektedir, ancak semptomatik hastalarda hastalığı kontrol etmede çinko tuzları yetersiz kalabilir veya diğer ajanlar gibi nörolojik semptomlarda kötüleşme görülebilir. Önerilen doz 5 yaş altı çocuklarda günde 2 kez 25mg elementer çinko; 5 yaş üstü hastalarda 75mg/gün 3 dozda; >50kg 150mg/gün 3 dozda olacak şekildedir ve yemekle birlikte alınmamalıdır. Tedavi yaklaşımı hastaya göre bireysel olup, bazı hastalarda kombinasyon tedavilerinden faydalanılır. Karaciğer transplantasyonu endikasyonu, tedaviye rağmen ciddi karaciğer yetmezliği veya nörolojik tutulumu olan hastalarda tedavinin seyrinde nadir olarak (<%1) konmakta ve olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Transplantasyon sonrası özellikle psikiyatrik bulgular olmak üzere nörolojik tutulumda gerileme bildirilmekle birlikte ciddi nöropsikiyatrik tutumlu hastalar için tedavi seçeneği olarak düşünülemez¹⁹.

Pantotenat Kinaz İlişkili Nörodejenerasyon (Hallervorden-Spatz)

Son yıllardaki hızlı gelişmelere rağmen bu hastalıkta henüz hastalığın progresyonunu durduran bir tedavi bulunamamıştır. Semptomatik tedavi temel yaklaşımı oluşturmakta olup hastalarda distoni için baklofen, triheksifenidil, klonazepam, tizanidin, botulinum toksin ve derin beyin stimülasyonu (DBS) kullanılırken deferipron (demir şelasyon tedavisi- 30mg/kg/gün 2 dozda) ve panthetine (vitamin B5- 60mg/kg/gün) ile ilgili farklı çalışmalarda hastaların semptomlarında iyileşme ve progresyonu azaltma yönünde olumlu etkiler bildirilmiştir. Hastalığın oluşum mekanizması hedeflenerek

bireysel tedavileri amaçlayan devam eden deneysel çalışmalar mevcuttur²⁰.

KAYNAKLAR

1. Parikh S, Bernard G, Leventer RJ et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015; 114:501-515.
2. Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020; 20(1):65-84.
3. Adang LA, Sherbini O, Ball L, et al. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab*.2017;122:18-32.
4. Tetsuhide Ito Robert T Jensen. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):448-57.
5. Larry Holmes Maria Julia Cornes, Beatrix Foldi, Freeman Miller, Kirk Dabney. Clinical epidemiologic characterization of orthopaedic and neurological manifestations in children with leukodystrophies. *J Pediatr Orthop*. 2011;31(5):587-93.
6. Keller SR, Mallack EJ, Rubin JP, et al. Practical approaches and knowledge gaps in the care for children with leukodystrophies. *J Child Neurol*. 2021;36:65-78.
7. Van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf N. Diagnosis prognosis and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 2019;18(10):962-972.
8. Page KM, Stenger EO, Connelly JA, Shyr D, West T, Wood S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):e363-e374.
9. Amy T, Waldman MD. Leucodystrophies. *Continuum* 2018;24(1, Child Neurology):130-149
10. Gupta N, Henry RG, Kang SM, et al. Long-term safety, immunologic response, and imaging outcomes following neural stem cell transplantation for pelizaeus-merzbacher disease. *Stem Cell Reports*. 2019;13:254-261.
11. Leone P, Shera D, McPhee SW,et al. Long-term follow up after gene therapy for Canavan disease. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):165ra163-165ra163.
12. Rosenberg JB, Kaminsky SM, Aubourg P, Crystal RG, Sondhi D. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy. *Journal of Neuroscience Research*. 2016; 94:1169-1179.
13. Van der Knaap M, Bugiani M. Leukodystrophies:a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2017; 134(3):351-382.

14. Rutherford HA, Hamilton N. Animal models of leukodystrophy: a new perspective for the development of therapies. *The FEBS J.* 2019; 286(21):4176-4191.
15. Bradbury AM, Ream MA. Recent Advancements in the Diagnosis and Treatment of Leukodystrophies. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100876.
16. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs.* 2019; 33(4): 315–325.
17. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1898–1907. doi: 10.1056/NEJMoa1712649.
18. Braga-Neto P, Pedroso JL, Kuo SH, et al. Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016 Mar; 74(3): 244–252.
19. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344. doi: 10.1097/MPG.0000000000001787.
20. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothene kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2019 Jul;18(7):631-642. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30142-5.