



DOI: 10.37609/akya.3747.c354

SİNİR SİSTEMİ VE NÖROMUSKULER HASTALIKLAR (NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR)

BÖLÜM 47

Pelin Fatoş POLAT DİNÇER ¹

1. GİRİŞ

Hücre metabolizması ve işlevlerinde genetik programlama hatalarından kaynaklanan birçok nörodejeneratif hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıkların bazıları enzim eksikliğine yol açarak metabolitlerin birikimine neden olurken, bazıları ise meydana getirdikleri dejenerasyon ile beyin gelişiminde aksaklıklara sebep olur. Dejeneratif değişiklikler, bazı bireylerde erken yaşta tespit edilebilirken, bazılarında ise belirtiler ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar.

Dejenerasyonun meydana geldiği bölge beyin, medulla spinalis veya yalnızca serebral korteks olabilir. Nörodejeneratif hastalıklardan şüphelenirken ırk predispozisyonu dikkate alınmalıdır. Ayrıca hastanın kardeşleri ve akrabaları anamnez sırasında mutlaka sorgulanmalı; benzer belirtilerin varlığı durumunda ve semptomların çoğunlukla simetrik ilerlemesi halinde, nörodejenerasyon açısından değerlendirme yapılması için ek tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Çoğu vakada, nörolojik semptomlara yol açabilecek enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar ile neoplastik hastalıkları dışlamak amacıyla geniş kapsamlı testler yapılır ve şüpheli tanıya bu şekilde ulaşılır. Kesin tanı, post-mortem muayene-

de beyin biyopsisi veya etkilenen organlardan alınan örneklerin histopatolojik ve enzim analizleri ile konulabilir.

Bu bölümde, kedi ve köpeklerde önemli olan nörodejeneratif hastalıklara odaklanılmıştır. Köpek ırklarının çoğunda en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıklar arasında nöroaksonal distrofi ve serebellar kortikal dejenerasyon yer almaktadır.

2. METABOLİK BİRİKİM HASTALIKLARI

2.1. Lizozomal Depo Hastalığı

Tanım

Lizozomal depo hastalıkları, hücrelerde anormal depolama materyali birikimiyle karakterize olan bir hastalık grubudur. Genetik olarak basit olmalarına rağmen, klinik çeşitlilikleri tanıyı zorlaştırır ve bu nedenle kolayca gözden kaçabilirler. Hayvanlarda görülen birçok depo hastalığı, hem yıkıcı nörolojik etkileri nedeniyle hem de teşhis desteği sağlayabilecek az sayıda merkezin bulunması sebebiyle tespit edilmesi güç hastalıklardır. Ancak, hekimin hastalıktan şüphelenmesine yardımcı

¹ Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD., pelinfatos.polat@deu.edu.tr, ORCID ID:0000-0003-4885-6513

pasyon, genişlemiş ve tepki vermeyen pupillalar, kuru burun delikleri ve mukozalar, azalmış gözyaşı üretimi, ortostatik hipotansiyon ve bradikardi yer alır. Ayrıca, iç anal sfinkterin otonomik innervasyon kaybına bağlı olduğu düşünülen, ancak daha nadir gözlenen anal tonus azalması da tanımlanmıştır. Otonom sinir sistemi dışındaki belirtiler arasında ataksi ve proprioseptif bozukluklar da bildirilmiştir.

Tanı

Kesin tanı, otopsi sırasında otonom ganglionlarda ve/veya beyin sapı çekirdeklerinde patognomonik lezyonların tespit edilmesi ile konulabilir. Akut olgularda, bağırsak biyopsilerinin histopatolojik incelemesi nadiren de olsa canlı tanı koymada yardımcı olabilir. Postmortem incelemelerde otonom gangliyalarda nöron kaybı, etkilenen hücrelerde kromatoliz, vakuollü sitoplazma, hücre büzülmesi ve piknotik çekirdekler tespit edilir; ancak enfeksiyöz organizmalar görülmez.

Tedavi

Tedavi, hastalıkla ilişkili klinik belirtilerin yönetimine yöneliktir. Gastrointestinal dismotilite görülen hayvanlarda metoklopramid ve ranitidin gibi gastrointestinal prokinetik ilaçlar kullanılır. İdrar retansiyonu için betanekol, prazosin ve fenoksibenzamin önerilir. Aspirasyon pnömonisi şüphesi veya tanısı mevcutsa, tedaviye antimikrobiyal ilaçlar eklenmelidir. Hasta kendi başına beslenmiyorsa, perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ile beslenme sağlanmalıdır. Ayrıca, her hastanın intravenöz sıvı tedavisi ile desteklenmesi gereklidir.

Disotonomi, veteriner hekimlikte sık karşılaşılan bir hastalık değildir. Ancak, kesin tanı koymadaki zorluklar ve bazı vakalarda gözlenen spontan iyileşmeler göz önüne alındığında, hafif etkilenen bireylerin disotonomi düşünülmeden semptomatik olarak tedavi edilmiş olabileceği muhtemeldir. Bu nedenle, gastrointestinal belirtiler gösteren hayvanlarda disotonominin ayırıcı

tanılar arasında değerlendirilmesi, gereksiz tanısal testlerin önüne geçerek morbiditeyi azaltmak açısından önem taşımaktadır.

SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıklar, geniş bir bozukluk yelpazesini temsil eden ve önemli bir hastalık grubunu oluşturan rahatsızlıklardır. Ancak, bazı nörodejeneratif hastalıklar hayvanlarda hiç tanımlanmamışken, bazıları ise oldukça nadir tespit edilmiştir. Bu bölümde, nispeten daha sık görülen nörodejeneratif hastalıklar derlenmiştir.

Nörodejeneratif hastalıkların birçoğu, insanlardaki benzer hastalıklarla büyük ölçüde ortak patolojik özellikler taşır ve patogenezylerini anlamaya yönelik araştırmalarda hayvan modelleri sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, bu hastalıkların çoğu hakkında bilgi ve lezyon tanımlamaları ile soy ağacı analizleri dışında kapsamlı bilgi bulunmamaktadır.

Son yıllarda, tanısal süreçleri kolaylaştıran yeni araçların geliştirilmesi, veteriner araştırmacılara bu hastalıkları moleküler düzeyde daha ayrıntılı bir şekilde karakterize etme fırsatı sunmaktadır. Bu doğrultuda, veteriner hekimlik alanında nörodejeneratif hastalıkların moleküler düzeyde incelenmesine yönelik çalışmaların artırılması büyük önem taşımaktadır. Bu sayede, hastalıkların erken teşhis edilmesine yönelik yöntemler geliştirilerek etkili tedavi stratejileri oluşturulabilir ve hastalıkların seyrine olumlu katkılar sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Nelson RW, Couto CG. Nervous System and Neuromuscular Disorders. In: Taylor MT (ed) *Small Animal Internal Medicine*. Canada: Elsevier Health Sciences; 2020. P. 1074-1174.
2. Skelly BJ, Franklin RJ. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *Journal of veterinary internal medicine*. 2002;16(2): 133-141. doi:10.1111/j.1939-1676.2002.tb02344.x
3. Taylor RM, Farrow BR, Stewart GJ. Amelioration of clinical disease following bone marrow transplantation in fucosidosis-deficient dogs. *The American Journal of Medical Genetics*. 1992;42(4): 628-632. doi:10.1002/ajmg.1320420439

4. Ferrara ML, Taylor RM, Stewart GJ. Age at marrow transplantation is critical for successful treatment of canine fucosidosis. *Transplantation Proceedings*. 1992;24(5): 2282–2283.
5. Walkley SU, Thrall MA, Dobrenis K, et al. Bone marrow transplantation corrects the enzyme defect in neurons of the central nervous system in a lysosomal storage disease. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994; 91(8):2970–2974. doi: 10.1073/pnas.91.8.297
6. Herrtage ME. Canine fucosidosis. *Veterinary Annual*. 1988;28: 223–227.
7. Jolly RD, Palmer DN, Studdert VP, et al. Canine ceroid lipo fuscinoses: A review and classification. *Journal of Small Animal Practice*. 1994;35(6): 299–306. doi: 10.1111/j.1748-5827.1994.tb03290.x
8. Wilkerson MJ, Lewis DC, Marks SL, et al. Clinical and morphologic features of mucopolysaccharide type II in a dog: Naturally occurring model of Hunter syndrome. *Veterinary Pathology*. 1998;35(3):230–233. doi: <https://doi.org/10.1177/030098589803500311>
9. Alroy J, Schelling SH, Thalhammer JG, et al. Adult onset lysosomal storage disease in a Tibetan terrier: Clinical, morphological and biochemical studies. *Acta Neuropathologica*. 1992;84: 658–663.
10. Gompf RE, Scull RM, Breider MA, et al. Cardiovascular changes after bone marrow transplantation in dogs with mucopolysaccharidosis I. *American Journal of Veterinary Research*. 1990;51(12): 2054–2060. doi: 10.2460/ajvr.1990.51.12.2054
11. Sammarco C, Weil M, Just C, et al. Effects of bone marrow transplantation on the cardiovascular abnormalities in canine mucopolysaccharidosis VII. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;25(12):1289–1297.
12. Walvoort HC. Glycogen storage disease type II in the Lapland dog. *Veterinary Quarterly*. 1985;7(3): 187–190. doi: 10.1080/01652176.1985.9693981
13. Keller CB, Lamarre J. Inherited lysosomal storage disease in an English springer spaniel. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1992;200(2): 194–195.
14. Alroy J, Orgad U, Ucci A, et al. Neurovisceral and skeletal GM1 gangliosidosis in dogs with beta-galactosidase deficiency. *Science*. 1985;229(4712):470–472. doi: 10.1126/science.3925555
15. Cozzi F, Vite CH, Wenger DA, et al. MRI and electrophysiological abnormalities in a case of canine globoid cell leukodystrophy. *Journal of small animal practice*. 1998;39(8):401–405. doi: 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03741.x
16. McGowan JC, Haskins M, Wenger DA, et al. Investigating demyelination in the brain in a canine model of globoid cell leuko dystrophy (Krabbe disease) using magnetization transfer contrast: Preliminary results. *Journal of computer-assisted tomography*. 2000;24(2):316–321.
17. Fischer A, Carmichael KP, Munnell JF, et al. Sulphamidase deficiency in a family of Dachshunds: A canine model of mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo A). *Pediatric research*. 1998;44(1):74–82.
18. Gruffydd-Jones TJ, Galloway PE, Pearson GR. Feline spongiform encephalopathy. *Journal of Small Animal Practice*. 1992;33(10):471–476. doi: 10.1111/j.1748-5827.1992.tb01026.x
19. Wyatt JM, Pearson GR, Smerdon TN, et al. Spongiform encephalopathy in a cat. *Veterinary Record*. 1990; 126: 513.
20. Wyatt JM, Pearson GR, Smerdon TN, et al. Naturally occurring scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats. *Veterinary Record*. 1991; 129(11): 233–236. doi: 10.1136/vr.129.11.233
21. Pintus D, Cancedda MG, Macciocu S, et al. Pathological findings in a Dachshund-cross dog with neuroaxonal dystrophy. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2015;58: 1–7.
22. Evans MG, Mullaney TP, Lowrie CT. Neuroaxonal dystrophy in a Rottweiler pup. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1988;192(11):1560–1562.
23. Sacre BJ, Cummings JF, De Lahunta A. Neuroaxonal dystrophy in a Jack Russell terrier pup resembling human infantile neuroaxonal dystrophy. *The Cornell Veterinarian*. 1993;83(2):133–142.
24. Clark RG, Hartley WJ, Burgess GS, et al. Suspected inherited cerebellar neuroaxonal dystrophy in collie sheep dogs. *New Zealand Veterinary Journal*. 1982;30(7):102–103. doi: 10.1080/00480169.1982.34897
25. Blakemore WF, Palmer AC. Nervous disease in the chihuahua characterised by axonal swellings. *Veterinary Record*. 1985;117(19): 498–499.
26. Diaz VJ, Dunque C, Geisel R. Neuroaxonal dystrophy in dogs: case report in 2 litters of Papillon puppies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007;21(3): 531–534. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03002.x
27. Kessel AE, Finnie JW, Blumbergs PC, et al. Neuroaxonal dystrophy in Australian Merino lambs. *Journal of Comparative Pathology*. 2012;147(1):62–72. doi: 10.1016/j.jcpa.2011.09.006
28. Carmichael KP, Howerth EW, Oliver JE Jr, et al. Neuroaxonal dystrophy in a group of related cats. *The Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1993;5(4): 585–590. doi:10.1177/104063879300500414
29. Hamir AN, Miller JM, Stack MJ, et al. Neuroaxonal dystrophy in raccoons (*Procyon lotor*) from Iowa. *Journal of veterinary diagnostic investigation*. 2002;14(2): 175–178. doi: 10.1177/104063870201400217
30. Schmidt RE, Coleman BD, Nelson JS. Differential effect of chronic vitamin E deficiency on the development of neuroaxonal dystrophy in rat gracile/cuneate nuclei and prevertebral sympathetic ganglia. *Neuroscience letters*. 1991;123(1): 102–106. doi:10.1016/0304-3940(91)90168-S
31. Schmidt RE, Dorsey D, Parvin CA, et al. Dystrophic axonal swellings develop as a function of age and diabetes in human dorsal root ganglia. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1997;56(9): 1028–1043. doi: 10.1097/00005072-199709000-00008
32. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A. Degenerative diseases of the central nervous system. In: Sum-

- mers BA, Cummings F, de Lahunta A (eds). *Veterinary Neuropathology*. 1nd ed. New York: Mosby; 1995. p. 315–317.
33. Nibe K, Nakayama H, Uchida K. Immunohistochemical features of dystrophic axons in Papillon dogs with neuroaxonal dystrophy. *Veterinary pathology*. 2009;46(3):474–483. doi:10.1354/vp.08-VP-0156-U-FL
34. De Lahunta A. Diseases of the cerebellum. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1980;10(1): 91–101. doi: 10.1016/s0195-5616(80)50006-9
35. Lu DDA. *Cerebellar Disease in the Dog and Cat: A Literature Review and Clinical Case Study (1996-1998)*. University of Glasgow (United Kingdom) ProQuest Dissertations Theses, 1999.
36. Hartley WJ, Barker JSF, Wanner RA, et al. Inherited cerebellar degeneration in the Rough Coated Collie. *Australian Veterinary Practitioner*. 1978; 8(2): 79–85.
37. Troncoso JC, Cork LC, Price DL. Canine inherited ataxia: Ultrastructural observations. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1985; 44(2): 165–175.
38. De Lahunta A. Abiotrophy in domestic animals: A review. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 1990;54(1): 65–76.
39. March PA. Degenerative brain disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1996;26(4): 945–971. doi: 10.1016/S0195-5616(96)50113-0
40. Carmichael KP, Miller M, Rawlings CA, et al. Clinical, hematologic, and biochemical features of a syndrome in Bernese Mountain Dogs characterized by hepatocerebellar degeneration. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1996; 208(8):1277–1279.
41. Hunter LC, Miller JK, Poxton IR. The association of *Clostridium botulinum* type C with equine grass sickness: a toxic infection? *Equine Veterinary Journal*. 1999;31(6):492–499. doi: 10.1111/j.2042-3306.1999.tb03857.x
42. Key TJ, Gaskell CJ. Puzzling syndrome in cats associated with pupillary dilatation. *Veterinary Record*. 1982;110(7): 160.
43. Harkin KR, Andrews GA, Nietfeld JC. Dysautonomia in dogs: 65 cases (1993–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002;220(5): 633–639. doi: 10.2460/javma.2002.220.633
44. Griffiths IR, Whitwell KE. Leporine dysautonomia: further evidence that hares suffer from grass sickness. *The Veterinary Record*. 1993;132(15): 376–377. doi: 10.1136/vr.132.15.376
45. Kik MJ, van der Hage MH. Cecal impaction due to dysautonomia in a llama (*Lama glama*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 1999;30(3): 435–438.
46. Novellas R, Simpson KE, Gunn- Moore DA, et al. Imaging findings in 11 cats with feline dysautonomia. *Journal of feline medicine and surgery*. 2010;12(8):584–591. doi:10.1016/j.jfms.2010.01.012
47. McGorum BC, Symonds HW, Knottenbelt C, et al. Alterations in amino acid status in cats with feline dysautonomia. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174346. doi: 10.1371/journal.pone.0174346
48. Cave TA, Knottenbelt C, Mellor DJ, et al. Outbreak of dysautonomia (Key- Gaskell syndrome) in a closed colony of PET cats. *Veterinary record*. 2003;153(13):387–392. doi:10.1136/vr.153.13.387
49. Kidder AC, Johannes C, O'Brien DP, et al. Feline dysautonomia in the midwestern United States: a retrospective study of nine cases. *Journal of feline medicine and surgery*. 2008;10(2):130–136. doi: https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.08.005
50. Clarke KE, Sorrell S, Breheny C, et al. Dysautonomia in 53 cats and dogs: retrospective review of clinical data and outcome. *Veterinary Record*. 2020;187(12): e118–e118. doi:10.1136/vr.105258
51. Zachary JF. Nervous System. In: McGavin MD, Zachary JF (eds). *Pathological basis of veterinary disease*. 4th edn. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 958–959.