

Çocukluk Döneminde Nörodejeneratif Hastalıklara Tanısal Yaklaşım

DIAGNOSTIC APPROACH TO THE NEURODEGENERATIVE DISORDERS IN CHILDHOOD

Semra KURUL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

ÖZET

Nörodejeneratif hastalıklar, kazanılmış becerilerin sonradan kaybı ve ilerleyici mental yıkım ile karakterli sinir sistemini etkileyen bir grup hastalıktır. Genellikle prognozları kötü olsa da son zamanlarda genetik alanındaki gelişmelerle bir kısmı prenatal olarak tanınabilmekte ve genetik danışma verilebilmektedir. Bu nedenle tedavileri mümkün olmasa da nörodejeneratif hastalıklara tanı koymak için çaba sarfedilmelidir. Erken tanı, akraba evliliği oranı yüksek olan ülkemiz için özellikle önem taşımaktadır. Bu derlemede, çocukluk çağında nörodejeneratif hastalıkların ayırt ettirici klinik ve laboratuvar bulgularına değinilerek ayırtıcı tanıya yönelik ipuçlarının vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Nörodejeneratif hastalıklar, çocukluk, tanı

SUMMARY

Neurodegenerative disorders are a group of diseases, that are characterized by the gradual loss of acquired skills and progressive mental deterioration. Their prognoses are poor, however prenatal diagnosis and genetic counseling are possible because of the developments in the area of genetics. Most of the neurodegenerative diseases cannot be cured but every effort should be spent to diagnose these disorders. Early diagnosis is important in countries like Turkey where consanguineous marriages are common. In this study, it was aimed to emphasize certain clues in clinical and laboratory aspects for differential diagnosis of childhood neurodegenerative diseases.

Key words: Neurodegenerative diseases, childhood, diagnosis

Semra KURUL

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
35340 İnciraltı İZMİR
Tel:0232 259 59 59 – 3621
e-mail: skurul@hotmail.com

Yaşa göre gelişim basamaklarının geri olması çocuk nörologlarının en sık karşılaştıkları sorunlardan biridir. Bu durum nörodejeneratif hastalıkların belirtisi olabileceğinden önem taşır. Her ne kadar çoğunun tedavisi mümkün olmasa da, nörodejeneratif hastalıklara doğru tanı koymak genetik danışma, prenatal tanı ve korunma stratejileri açısından büyük önem taşır (1). Ayırtıcı tanıda en iyi ipuçlarını detaylı öykü ve dikkatli yapılmış bir fizik muayene verir. Yanıtlanması gereken ilk soru, çocukta sadece gelişme gecikmesinin mi olduğu, yoksa kazanılmış becerilerde gerileme ve kaybın da olup olmadığıdır. Bu sorunun yanıtı hastalığın progressif ya da statik olduğunu ayırt ettirir ve ayırtıcı tanıda yer alan bazı hastalıkların başlangıçta öykü ile ekarte edilmesini sağladığından, tanısal yaklaşımda çok

değerlidir. Çocukluk çağında, daha önceden kazanılmış olan gelişim basamaklarına özgü becerilerin zaman içinde ilerleyici kaybı, yani progressif bir seyir, daima bir nörodejeneratif hastalığı akla getirmelidir. Kazanılmış becerilerde kayıp olmadan sadece yaşa göre beklenen gelişim basamaklarının ortaya çıkmaması veya gecikmesi, yani statik seyir durumunda gelişme geriliği söz konusudur. Ancak bu ayrımın özellikle küçük çocuklarda kesin olarak yapılması her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle nörodejeneratif hastalıkların ayırtıcı tanısında gelişme geriliği yapan durumları da bilmek ve düşünmek gereklidir (2).

GELİŞME GERİLİĞİ

Gelişme geriliğinin belli alanlarda sınırlı kalması ya da global oluşunun tanımlanması ayırtıcı tanıda yardım-

cıdır. Örneğin, motor gelişimi normal iken sadece konuşma gecikmesi olan bir çocukta ilk düşünülmesi gereken *işitme kaybı* olmalı ve hasta odyometrik olarak test edilmelidir. İzole konuşma gecikmesi *infantil otizmi* açısından da daima uyarıcı olmalıdır. Yaşına uygun dil ve sosyal becerileri gösteren ancak hipotoni, ataksi, hafif hemipleji ya da parapleji gibi izole motor gelişme geriliği gösteren çocuklarda ilk planda bilişsel fonksiyonları bozmayan hafif tip *serebral palsi* akla gelmelidir.

Çocuktaki gelişme geriliği spesifik bir alana sınırlı değil global ise sıklıkla antenatal veya perinatal nedenlere bağlı gelişmiş *statik ansefalopati* söz konusudur. Bununla birlikte bu olguların ayrıntı tanısında *kromozom hastalıkları* gibi genetik bozukluklar, *serebral malformasyonlar* ve *intrauterin enfeksiyonlar* da akla getirilmelidir (3).

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Belirti ve bulguların ilerleyici özellik göstermesi ve çocuğun giderek kötüleşmesi nörodejeneratif hastalık açısından araştırmayı gerektirir. Konuşma, el becerileri, emekleme ve yürüme gibi kazanılmış fonksiyonların kaybı, hiperirritabilite veya otistik tavır gibi davranış bozuklukları uyarıcı olmalıdır. Nörodejeneratif hastalıklar geniş bir hastalık grubunu kapsar (1). Tanıya yaklaşımda aşağıdaki soruların yanıtlanması yardımcıdır:

1. Belirti ve bulguların ilk ortaya çıktığı ay veya yaş nedir?

Bu hastalıkların, belirtilerin ortaya çıkış yaşına göre süt çocukluğu ve ileri çocukluk döneminde ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıklar şeklinde ayrılması tanıda kolaylık sağlar (Tablo I, II) (2).

2. Belirti ve bulgular sadece santral sinir sistemine mi sınırlıdır, yoksa hepatosplenomegali gibi multiorgan tutulumu söz konusu mudur?

Detaylı öykü ve dikkatli bir fizik muayene bu soruyu kolaylıkla aydınlatır.

3. Sinir sistemi belirti ve bulguları sadece santral sinir sisteminde mi görülmektedir, yoksa periferik sinir sistemi de etkilenmiş midir?

Sütçocukluğu döneminde periferik nöropatinin er-

ken bulgusu Achilles tendon refleksinin kaybidir. Nöropati ilerlemiş ise distal güçsüzlük ve hipotoni ile tanınabilir. Subklinik nöropati ise ancak elektrofizyolojik çalışmalarla anlaşılabilir.

4. Hastalık primer olarak beyaz cevheri mi, gri cevheri mi tutmaktadır?

Gri cevher hastalıkları erken dönemde nöbetler, kişilik değişiklikleri ve demans gibi belirtiler verir. Beyaz cevher hastalıkları ise nörolojik defisitler ve körlükle kendini gösterir. Ancak bu ayrımın kesin sınırlarla yapılması her zaman mümkün olmayabilir. Hastalık gri ya da beyaz cevherde başlasa da aynı anda her ikisine özgü klinik disfonksiyon belirtileri görülebilir. Elektroensefalografi (EEG) primer gri cevher hastalıklarında genellikle hastalığın ilk devrelerinden itibaren bozuktur. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri beyaz ya da gri cevher tutulumunu ayırt etmede yardımcıdır (2,3).

Çok geniş bir hastalık grubu olan nörodejeneratif hastalıkların tümünün ortak özelliği hafif ya da ağır düzeyde motor-mental gerilikle seyretmeleridir. Tanısal özellik taşıyan ayırt ettirici ve çarpıcı klinik özellikleri aşağıda kısaca gözden geçirilmiştir:

Aminoasit Metabolizması Bozuklukları

Fenilketonüri: *Fenilalanin hidroksilaz* enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif (OR) geçişli bir hastalıktır. İlk aylarda normal olan bebekte gelişme giderek durur ve gerileme başlar. Hırçınlık, hiperaktivite ve bazen nöbetler görülür. Önemli bir özellik, bu çocukların pigment yapım bozukluğuna bağlı olarak, kural olmamakla beraber, soluk tenli, sarı saçlı ve mavi gözlü olmalarıdır. Tanı idrar-kan aminoasit kromatografisinde (İKAAK) artmış fenilalanin değerleri ile konur.

Homosistinüri: *Sistationin-β-sentetaz* enzim eksikliğine bağlı OR geçişli bir hastalıktır. Dikkat çekici özellikleri, olguların marfanoid habitus göstermesi, artmış tromboemboli eğilimi ve genellikle 2-10 yaş arasında ortaya çıkan lens dislokasyonudur. Tanı İKAAK ile konur.

Akçağaç Şurubu Hastalığı: Oksidatif dekarbok-

silyondan sorumlu *daltı üçüncü ketoasit dehidrogenaz* enzim eksikliğine bağlı ortaya çıkan OR geçişli bir hastalıktır. Klasik, intermittent ve hafif olmak üzere üç formda görülür. Klasik ve intermittent tipler ketoasidoz ve akut ansefalopati ile karakterlidir. Hafif tipinde ise ketoasidoz olmaksızın ilerleyici mental retardasyon görülür. Bu aminoasit metabolizma hastalığına da İKAAK ile tanı konur (4).

Lizozomal Hastalıklar

Mukopolisakkaridozlar(MPS):MPS'lar dermanın sulfat, heparan sulfat ve keratan sulfat katabolizmasında görevli enzimlerin eksikliği ile ortaya çıkan geniş bir hastalık grubudur. Bilinen 9 tipinden 4'ü SSS'i etkileyerek mental retardasyona yol açar. Bunlar tip I,II,III ve VII'dir. Tip I ve III süt çocukluğu döneminde başlarken, II ve VII daha büyük çocuklarda belirtir. Tanıları idrarda artmış mukopolisakkarid düzeyi ve enzim eksikliğinin serum veya fibroblast kültüründe gösterilmesi ile konur (5).

MPS Tip I (Hurler sendromu): *α-L-iduronidaz* enzim eksikliğine bağlı, OR geçişli bir hastalıktır. İlk yıl normal olarak gelişen çocukta ikinci yaşta gelişim önce durur, sonra gerilemeye başlar. Hastalığın dikkat çekici özelliği "Hurler fenotipi" denen ve kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali, korneal opasite, umbilikal herni, boy kısalığı, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve spesifik iskelet deformiteleri ile karakterli klinik görünümüdür. Leptomeninkslerin kalınlaşmasına bağlı nonobstrüktif hidrocefali görülebilir.

MPS Tip III (Sanfilippo sendromu): OR geçişlidir. Dört farklı enzimin eksikliğine bağlı olarak iç organlarda heparan sulfat birikimi olur. Hurler fenotipi görülmez, boy normaldir. Ancak hepatosplenomegali olabilir. Belirtiler ikinci yaşın sonuna doğru ilerleyici mental regresyonla başlar. Hiperaktivite ve uyku bozuklukları sıkır.

MPS Tip II (Hunter sendromu): *Iduronat sulfataz* enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Diğer MPS'lerden farklı olarak X'e bağlı resesif olarak geçiş gösterir. Belirtiler 2 yaşından sonra ortaya çıkar. Korneal bulanıklık olmaksızın Hurler fenotipi mevcuttur. Ayırt edici bir özelliği sırta görülen nodüller

lezyonlardır. Kronik hidrocefali görülebilir. Kollagenöz yapılar içinde depolanmaya bağlı olarak periferik sinirler, özellikle median ve ulnar sinirlerde tuzak nöropatiler ortaya çıkabilir.

MPS Tip VII (Sly hastalığı): OR geçişli, *β-glukuronidaz* enzim eksikliğine bağlı ortaya çıkan bir hastalıktır. İnkomplet Hurler fenotipi görülür. Hepatosplenomegali, inguinal herni ve dizostozis multipl eks belirgin özellikleridir. Buna karşın korneal opasite ve tipik yüz görünümü yoktur. Motor-mental retardasyonun ortaya çıkışı 2 yaş veya sonrasında olabilir (5).

Mukolipidozlar: Mukolipidoz II (I-Cell Hastalığı): *Asit hidrolaz* enzim eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Hurler sendromuna benzer, farklı olarak daha erken ortaya çıkar ve mental yıkım daha hızlıdır. Hurler fenotipi gösteren ancak mukopolisakkaridüri saptanmayan psikomotor regresyonlu çocuklarda düşünülmelidir.

Fukosidozlar: a-fukosidaz enzim eksikliğine bağlı ortaya çıkan ender bir hastalık grubudur. Tip I ve II süt çocukluğu döneminde görülür. Hurler fenotipi mevcuttur, ancak korneal opasite görülmez ve iskelet anomalileri vertebraya sınırlıdır. Diğer ayırıcı bir özellik tip I fukosidozlu çocukların fazla terlemesidir.

Sialidozlar: Hidrops fetalis ile giden konjenital form (tip I), Hurler fenotipi gösteren infantil form (tip II) ve makulada kiraz kırmızısı leke ve miyoklonusun görüldüğü juvenil form (tip III) olmak üzere 3 tipi vardır. Tip II'li olgular ilk anda MPS ile karışabilir. Hastalık ilerledikçe ataksi, miyoklonus ve nöbetlerle seyredir. Bazı olgularda makulada kiraz kırmızısı leke görülebilir (6).

Niemann-Pick Hastalığı: *Sfingomiyelinaz* enzim eksikliğine bağlı olarak SSS ve RES'de sfingomiyelin birikimi hastalığın patogenezinin sorumludur. Geni 11p15.4-15.1 üzerinde tanımlanmıştır. OR geçişlidir. Tip A'nın başlangıç yaşı 3-9 ay arasındadır. Klinik olarak dikkat çeken özelliği masif hepatosplenomegalidir. Sıklıkla ilk bulgu olarak saptanır. Olguların yaklaşık yarısında makulada kiraz kırmızısı leke görülür. Nöbetler Tay-Sachs'tan daha az sıklıkta görülür. Tip C, başlangıcın 2 yaşından sonra olması ve gidişin daha yavaş sey-

retmesi dışında akut infantil forma benzer. Ataksi ve vertikal bakış paralizi dikkat çekicidir. Kemik iliğinde depo hücrelerinin gösterilmesi tanıda yardımcıdır. Kesin tanı enzim eksikliğinin lökositler veya fibroblast kültüründe gösterilmesi ile konur (2,7).

Gaucher Hastalığı: En sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. OR geçişlidir, geni 1q21-31 üzerinde tanımlanmıştır. β -glukoserebrozidaz enzim eksikliğine bağlı olarak monosit-makrofaj kökenli hücrelerde glukoserebrozid birikimi görülür. Hastalığın üç tipi vardır: Tip I adult formdur, kronik, nonnöropatik seyirlidir. Tip II infantil formdur, akut gidişli, nöropatik formdur. Tip III ise juvenil formdur ve subakut gidişli, heterojen bir klinik sergiler. Infantil tip 3-6 ay arasında başlar. Çarpıcı klinik özellikleri hepatosplenomegali, stridor, laringeal spazm, ensede katılık ve kranial sinir tutulumlarıdır. Nöbet pek görülmez. Tip III'ün başlangıç yaşı erken çocukluktan erişkin yaşlara dek olabilir. Tipik bulgular hepatosplenomegali ve çoğu kez miyoklonik tarzda olan nöbetlerdir. Kemik iliğinde Gaucher hücrelerinin görülmesi diyagnostiktir. Kesin tanı hepatositler veya lökositlerde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konur (5,7).

Krabbe Hastalığı (Globoid Hücre Lökodistrofisi): Galaktoserebrozid- β -galaktosidaz enzim eksikliğine bağlı olarak beyaz cevherde galaktoserebrozid birikimi ve dejeneratif değişiklikler görülür. OR geçişlidir, geni 14q24.3-32.1 üzerinde tanımlanmıştır. Erken ve geç başlangıçlı olarak iki klinik tipi vardır. Erken başlangıçlı tipi 3-6 ay arasında başlar. Önemli bir klinik özelliği, bebeğin hiperirritabl oluşu, ses, ışık ve dokunmaya artmış reaktivite göstermesidir. Nöbetler görülebilir. Hepatosplenomegali olmaması ile benzer klinik belirtiler gösteren Niemann-Pick ve Gaucher hastalığından ayırt edilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde tabloya körlük, sağırılık, periferik nöropati ve spastisite de eşlik eder. Geç başlangıçlı tipte belirtiler 2-6 yaş arasında başlar. Belirgin özellikleri mental gerileme, kortikal körlük ve spastisitedir. Demanstan çok ilerleyici spastisitenin ilk belirti olarak ortaya çıkışı dikkat çekicidir. Erken başlangıçlı tipten farklı olarak, periferik nöropati görülmez ve BOS'da protein miktarı normaldir. MRG'de serebral hemisferlerde

demiyelinizasyon görülür. Kesin tanı enzim eksikliğinin lökositler veya fibroblast kültüründe gösterilmesi ile konur (7).

Sulfatid Lipidoz (Metakromatik Lökodistrofi): Aril sulfataz-A enzim eksikliğine bağlı olarak beyaz cevher, periferik sinir sistemi, sünrenaller, karaciğer ve pankreasta sulfatidler birikir. OR geçişlidir. Geni 22q13.31-qter üzerinde tanımlanmıştır. Geç infantil, juvenil ve adult formları vardır. Geç infantil tip 1-2 yaşında başlar, ancak bulgular bazen 4 yaşına dek gecikebilir. Yürüme bozukluğu, ilerleyici hipotoni ve güçsüzlük, derin tendon reflekslerinde azalma veya kaybolma hastalığın dikkat çekici bulgularıdır. EMG'de motor sinir ileti hızında azalma görülür. Juvenil tip 5-10 yaşları arasında başlar. Infantil tipten farklı olarak periferik nöropati görülmez. Gidiş daha yavaştır ve BOS'da protein düzeyi normaldir. Tanı idrar veya lökositlerde aril sulfataz-A eksikliği ile konur (8).

GM 1 Gangliosidozlar: β -galaktosidaz enzim eksikliğine bağlı olarak SSS ve iç organlarda gangliozid GM 1 birikir. OR geçişlidir. Tip I erken, tip II geç infantil formudur. Tip I'de doğumdan kısa süre sonra dikkati çeken hipotoni, beslenme güçlükleri, uyanlara yanıtızlık vardır. Hurler fenotipi mevcuttur, ancak farklı olarak korneal opasite yoktur ve makulada kirazkırmızısı leke görülebilir. Tip II'de belirtiler ikinci yılda başlar, Hurler fenotipi görülmez. Tanısı serum, lökositler veya fibroblast kültüründe enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konur (5,7).

GM 2 Gangliosidozlar (Tay-Sachs Hastalığı, Sandhoff Hastalığı): Tay-Sachs hastalığında eksik olan enzim heksozaminidaz-A'dır. Bu enzimi kodlayan geni 15q22-25.1 loküsünde tanımlanmıştır. OR geçişlidir. Başlangıç yaşı 3-6 aydır. Sadece santral sinir sistemini etkileyen bir hastalıktır. Makulada kiraz kırmızısı leke görülmesi dikkat çekicidir. Bebeklerde ışık ve sese karşı artmış reaktivite vardır. Körlük ve nöbetler diğer özelliğidir. Sandhoff hastalığında eksik olan enzim heksozaminidaz-A ve B'dir. Nörolojik bulguları Tay-Sachs ile aynıdır, tek fark Sandhoff'da SSS dışında diğer organların da tutulabilmesidir. Tanı lökositler veya serumda eksik enzim aktivitesinin gösterilmesi ile konur (7).

Gri Cevher Hastalıkları

Nöronal Seroid Lipofussinozisler(NCL): NCL, SSS'nin en sık dejeneratif hastalık grubudur. OR geçişlidirler. Nöronlar ve bazı visseral dokularda lipopigment birikimi gösterilmiştir. Görme kaybı hastalığın en dikkat çekici bulgusudur. Ortaya çıkış yaşı ve klinik seyirlerine göre ayırt edilen birçok alt tipleri tanımlanmıştır. Akut infantil tipte (Santavuori-Haltia hastalığı) başlangıç ilk bir yaş içinde olup gidiş hızlıdır. Doğumdan sonraki kısa bir normal periyoddan sonra fulminan motor ve mental gerileme ve miyoklonik nöbetlerle gider. 1p32 bölgesinde bulunan ve palmitoil-protein tioesteraz sentezinden sorumlu gende defekt olduğu gösterilmiştir. Kas, deri, konjunktiva ve rektumda histolojik olarak "fingerprint bodies" denen ultrastrüktürel cisimciklerin gösterilmesi diyagnostiktir. Hastalığın ortaya çıkış yaşı ve seyrine göre geç infantil, subakut juvenil ve kronik juvenil gibi formları vardır.

Rett Sendromu: Sadece kızlarda görülen bir hastalıktır. Sporadik olarak ortaya çıkar. İlk bir yıl normal olarak gelişen çocukta 12. ay civarında hızlı ve ciddi demans ortaya çıkar. Hastalığın karakteristik özelliği stereotipik el hareketleridir. Bunlar tekrarlayan el yıkama ya da el döndürme hareketleri şeklindedir. Hastalık ilerledikçe konvülsiyonlar, spastik paraparezi ve kuadriparezi görülür. Tanı klinik olarak konur (9).

Beyaz Cevher Hastalıkları:

Alexander Hastalığı: OR geçiş gösterdiği sanılan bir hastalıktır. Infantil, juvenil ve adult formları mevcuttur. Astroitlerin sitoplazmasında histopatolojik olarak saptanan Rosenthal fibrilleri hastalığın ayırt edici özelliğidir. Belirtiler infantil dönemde herhangi bir zamanda başlayabilir. Makrosefali tipiktir. Nöbetler ve spastisite vardır. Optik atrofi görülmez. MRG'de periventriküler bölgelerin tutulmadığı demiyelinizasyon görülür. Kesin tanısı Rosenthal fibrillerinin postmortem olarak saptanması ile konur. Ancak ilerleyici lökodistrofi ve makrosefali bulguları olan infantlarda Alexander hastalığından kuşku kullanılmalıdır (10).

Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı: X'e bağlı resesif geçişlidir. Hastalığın patogenezinin, Xq21-22

üzerinde tanımlanmış PLP geni tarafından sentezlenen miyelin proteinlerinden *proteolipid protein*'in defektif biosentezi sorumludur. Belirtiler ilk 3 ayda başlar. Spasmus nutans ve pendüler nistagmus çok tipiktir. Gidiş yavaştır. Kore veya atetoz, önce ayaklarda sonra kollarda oluşan spastisite ve ataksi görülür. Optik atrofi ve nöbetler geç bulgulardır. MRG'de diffüz hemisferal demiyelinizasyon görülür. Kesin tanı için postmortem inceleme gerekir (10,11).

Canavan Hastalığı: OR geçişlidir. *Aspartoçilaz* enzim eksikliğine bağlıdır. Geni 17p13-ter üzerinde gösterilmiştir. Belirtiler ilk 6 ayda ortaya çıkar. Ayaklarda ekstansiyon, kollarda fleksiyon ve kafanın geri düşmesi şeklindeki postür tipiktir. Altıncı ayda farkedilen makrosefali çocukluk çağı boyunca artarak devam eder. Körlüğe neden olan optik atrofi görülür. Tanı idrarda N-asetil aspartik asit atılımının artması, MRG'de serebral demiyelinizasyon alanları ve fibroblast kültüründe aspartoçilaz enzim aktivitesinin eksik olduğunun gösterilmesi ile konur (11).

Nörokutan Sendromlar:

Tuberoz Skleroz: OD geçişlidir ancak yeni mutasyon insidansı yüksektir. Hastalığın tipik özellikleri infantil spazm şeklinde görülen nöbetler, gövde veya ekstremitelerde yerleşen oval hipopigmente lezyonlar, kelebek tarzında yüzde görülen adenoma sebaceum, periungual fibromlar, shagreen lekeleri denen sırt veya kalçada yerleşen plaklar, kortikal tuberler, subependimal glial tümörlerdir. Ayrıca retinal tümör, kalbi tutan rabdomiyom, böbrek, akciğer ve kemik kistleri hastalığa eşlik edebilir. Tanısı klinik bulgular ile tanı kriterleri kullanılarak çok kolay konsa da erken süt çocukluğu döneminde kutanöz ve diğer bulgular ortaya çıkmadığından kraniyal BT ve MRG gibi görüntüleme tekniklerinde subependimal kalsifiye nodüllerin saptanması yol göstericidir (12).

Nörofibromatozis (NF): Tip I (periferik) ve tip II (santral) olmak üzere iki ana tip dışında, tanımlanmış 7 ara tipi daha vardır. NF tip I'in geni 17q11.2, tip II'nin ise 22q11.2 üzerinde tanımlanmıştır. %25 olgu yeni mutasyonla ortaya çıkar. Tüm NF olgularının %85'ini tip I oluşturur. Tipik klinik özellikleri cafe-au-lait leke-

leri, subkutan nörofibromlar ve aksiller veya inguinal çillenmedir. Bazı olgularda sinir sistemine ait gelişimsel ve neoplastik hastalıklar eşlik edebilir. Olguların az bir kısmında motor-mental retardasyon ve nöbetler görülür. Tanı klinik bulgulara dayanan tanı kriterleri ile konur (12,13).

Chediak-Higashi Sendromu: OR geçişlidir. Dikkat çekici özelliği saç ve derinin defektif pigmentasyonu ve artmış enfeksiyon eğilimidir. İlk 2 yılda gelişme geriliği, nöbetler, periferik nöropati ve otonom disfonksiyon ile ortaya çıkar. Tanıda periferik kan yayması yardımcıdır. Polimorfonükleer lökositlerin çekirdekleri piknotiktir, sitoplazmalarında miyeloperoksidazla boyanan granüller görülür (13).

Piruvat Metabolizması ve Mitokondriyal Enzim Hastalıkları:

Leigh Sendromu: Mitokondrial, OR ve X'e bağlı resesif geçişler bildirilmiştir. Neonatal form yenidoğan döneminde bulgu verirken, klasik infantil formda gelişim ilk aylarda normaldir. Araya giren bir enfeksiyon veya karbonhidrattan zengin beslenme ile hızla semptomlar oluşur. Ağır ve ilerleyici mental ve motor gerileme, miyoklonik jerkler, jeneralize nöbetler, beslenme güçlükleri ve kusma olur. Solunum düzensizliği dikkat çekici bir bulgudur. Hipotoni ve anormal oküler motilite diğer çarpıcı özelliklerdir. Juvenil bir formu da tanımlanmıştır. Tanıda serum laktat ve piruvat düzeyleri yüksekliği, kraniyal MRG'de pons ve 3. ventrikül civarında lezyonların saptanması, beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ve EMG anormallikleri ile enzim analizi yardımcıdır (5,14).

Alper Hastalığı: Mitokondrial, OR ve X'e bağlı resesif geçişler bildirilmiştir. Neonatal, infantil ve juvenil formları vardır. Ayırt edici özelliği motor-mental retardasyonla birlikte karaciğer disfonksiyonu bulgularının olmasıdır. Ayrıca nöbetlerin dirençli olması dikkat çekicidir. Serum laktat ve piruvat düzeyleri yüksektir. Oral glikoz tolerans testinde karbonhidrat yüklemesi ile serum laktat konsantrasyonu artış gösterir. Kesin tanı postmortem inceleme ile konur (5).

Menkes-Kinky Hair Sendromu: X'e bağlı resesif geçişlidir, Xq12-13 üzerinde geni tanımlanmıştır. Bakır

transport proteini defektif veya tamamen eksiktir. Buna bağlı olarak bakırın intestinal transportu bozulur, bakır bağımlı enzimlerin, özellikle sitokrom-C-oksidadın defektif fonksiyonu söz konusudur. Belirtiler ilk 3 ayda ortaya çıkar. Gelişim durur, letarji ve miyoklonik nöbetler görülür. Saçlar tipiktir, "tel" gibi, kolay kırılır, bükümlü, pigmentasyonu azalmış yapıdadır. Bebeklerin yanaklarının dolgun ve çenelerinin küçük olması da hastalığa özgü bir özelliktir. Ayrıca hipov veya hipertermi şeklinde ortaya çıkan vücut ısısı değişiklikleri de tipiktir. Tanı saçın mikroskopik incelemesi, kan laktat ve piruvat yüksekliği, bakır düşüklüğü, MRG ve anjiyografide vasküler yapılarıdaki tortuöz görünüm ile konur (9,15).

Adrenolökodistrofi: X'e bağlı resesif geçişli bir lipid metabolizması hastalığıdır. Sürrenal yetmezlik ile birlikte SSS'de demiyelinizasyon ile seyreder. Olguların çoğunda mental yıkım bulguları hakimdir. Çocukluk döneminde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak sıklıkla 5-10 yaş arasında görülür. İlk bulgular kişilik değişikliği ve okul başarısızlığıdır. Daha sonra yürüme, görme ve işitme fonksiyonları etkilenir. Giderek ilerleyerek vejetatif döneme girer ve ölüm olur. Kraniyal MRG'de periventriküler beyaz cevherde yüksek sinyal intensiteli lezyonlar görülür. Serumda çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) artması ile tanı konur (8,16).

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE): Kronik kızamık ansefalitidir. 5-15 yaşları arasında görülür. Sıklıkla kişilik değişikliği ve okul başarısızlığı ile başlar. Sonradan genellikle miyoklonik tarzda olan nöbetler ortaya çıkar. Bu dönemde EEG tipiktir ve miyoklonik jerklerle senkron periyodik diken-dalga kompleksleri görülür. Nöbetler başladıktan sonra mental yıkım hızla ilerler, spastisite ve demans ortaya çıkar. 1-6 yılda vejetatif döneme girer ve ölüm görülür. Tanı serum ve BOS'da artmış kızamık antikör titresinin saptanması ile konur(17,18).

Wilson Hastalığı: OR geçişli, geni 13. kromozom üzerinde gösterilmiş bir bakır metabolizması bozukludur. 10 yaş altındaki çocuklarda daha çok hepatik, büyük çocuklarda ise nörolojik bulgular belirgindir. Belirtileri distoni, tremör, dizartri, bazen de psikiyatrik bo-

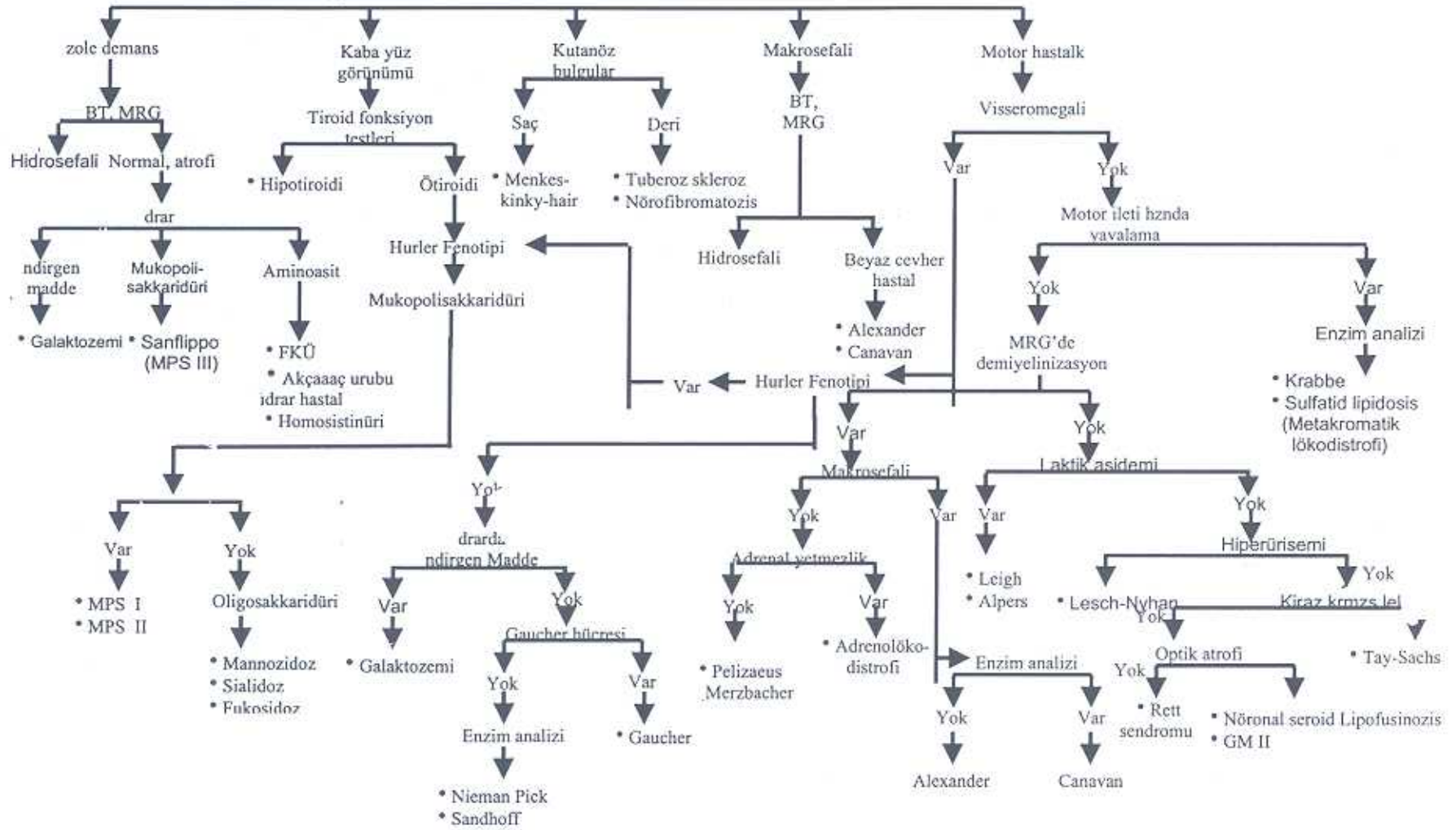
zukluklardır. Korneada Kayser-Fleischer halkasının görülmesi patognomoniktir. Tanı kranial MRG'de kaudat, putamen, subkortikal beyaz cevher ve ponsta hiperintens lezyonların varlığı, serumda seruloplazmin eksikliği, 24 saatlik idrarda artmış Cu miktarı ve karaciğerde artmış Cu birikiminin gösterilmesi ile konur. Diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklı olarak, tedavide d-penisillamin gibi ajanlarla iyi sonuçların bildirilmiş olması nedeniyle erken tanı önemlidir (19,20).

KAYNAKLAR

- Hardy J, Gwinn-Hardy K. Neurodegenerative disease: A different view of diagnosis. *Mol Med Today* 1999; 5:514-517.
- Fenichel GM. Psychomotor Retardation. In: Fenichel GM, ed. *Clinical Pediatric Neurology*. 3th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1997.
- Nass R. Developmental disabilities. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Neurology in Clinical Practice*, 3th edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000; 1585-1590.
- Swaiman KF. Aminoacidopathies and organic acide-mias resulting from deficiency of enzyme activity and transport abnormalities. In: Swaiman KF, Ashwal S, and Eds. *Pediatric Neurology*, 3th edition. St. Louis: Mosby Inc. 1999; 377-392.
- Aicardi J, Ogier H. Metabolic diseases. In: Aicardi J, ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*, 2nd edition. London: Mac Keith Press 1998; 245-322.
- Gilbert-Barness EF, Barness LA. The Mucopolidoses. In: Landing BH, Haust MD, Bernstein J, et al. (eds). *Genetic metabolic disease. Perspect Pediatr Pathol*. Basel: Karger 1993; 148-184.
- Arey JB. Lipid storage diseases (lipidoses): Genetic, biochemical and clinico-chemical aspects. *Klin Padiatr* 1986; 198:84-88.
- Fournier B, Smeitink JAM, Dorland L, et al. Peroxisomal disorders: a review. *J Inherited Metabolic Disease* 1994; 17: 470-486.
- Swaiman KF, Dyken PR. Degenerative Diseases Primarily of Gray Matter. In: Swaiman KF, Ashwal S, and Eds. *Pediatric Neurology*, 3th edition. St. Louis: Mosby Inc. 1999; 833-848.
- Swaiman KF, Dyken PR. Disorders Primarily Affecting White Matter. In: Swaiman KF, Ashwal S, and Eds. *Pediatric Neurology*, 3th edition. St. Louis: Mosby Inc. 1999; 852-859.
- Rao SM. White matter disease and dementia. *Brain Cogn* 1996; 31:250-268.
- Aicardi J, Ogier H. Neurocutaneous diseases and syndromes. In: Aicardi J, ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*, 2th edition. London: Mac Keith Press 1998; 131-153.
- Roach S. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39:591-620.
- DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; 50:1197-1208.
- Kim OH, Suh JH. Intracranial and extracranial MR angiography in Menkes disease. *Pediatr Neurol* 1997; 27:782-788.
- Lu JF, Lawler AM, Watkins PA, et al. X-linked ALD. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9366-9371.
- Brismar J, Gascon GG, Steyern KV, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: Evaluation with CT and MR. *Am J Neuroradiol* 1996; 17:761-772.
- Kornberg AJ, Harvey AS, Shield LK. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as simple partial seizures. *J Child Neurol* 1991; 6:146-149.
- Oder W, Grimm G, Kollegger H, et al. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238:281-287.
- Demirkiran M, Jankovic J, Lewis RA, et al. Neurologic presentation of Wilson disease without Kayser-Fleischer rings. *Neurology* 1996; 46:1040-1043.

Tablo I. Sütçocukluu döneminde progressif demansa yaklaşım (Kaynak 2'den alınmıştır)

SÜTÇOCUKLUUNDA PROGRESSİF DEMANS



Tablo II. Çocukluk döneminde progressif demansa yaklaşım (Kaynak 2'den alınmıştır)

