

**Derleme / Review**

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2015.02

# Friedreich Ataksisi Dışı Otozomal Resesif Kalıtsal Ataksiler

## Autosomal Recessive Hereditary Ataxias Except Friedreich's Ataxia

Hakan KALEAĞASI

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye***ÖZ**

Kalıtsal ataksiler içinde otozomal resesif serebellar ataksiler ayrı bir nörodejeneratif hastalık grubudur. Klinik fenotipler serebellar sendromdan sensörimotor nöropati, oftalmolojik bozukluklar, istemsiz hareketler, nöbet, kognitif disfonksiyon, iskelet anormallikleri ve kütanöz bozukluklara kadar geniş bir yelpazede değişir. Bu nedenle, en yaygın tip olan Friedreich ataksisi dışındaki diğer otozomal resesif serebellar ataksilerin tanınarak ayırımlarının yapılması önemlidir. Böylelikle, bu ataksi tiplerinden bazılarının progresyonu erken tanı ve tedavi ile durdurulabilir ve hatta düzelme sağlanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Otozomal resesif; Friedreich ataksisi dışı; herediter ataksi.

**ABSTRACT**

Among hereditary ataxias, autosomal recessive cerebellar ataxias comprise a distinct group of neurodegenerative diseases. Clinical phenotypes range widely from cerebellar syndrome to sensorimotor neuropathy, ophthalmological disturbances, involuntary movements, seizure, cognitive dysfunction, skeletal anomalies, and cutaneous disorders. Therefore, it is important to recognize and differentiate other autosomal recessive cerebellar ataxias except Friedreich's ataxia, which is the most common type. By this way, progression of some of these ataxia types may be stopped and even improvement may be achieved with early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Autosomal recessive; except Friedreich's ataxia; hereditary ataxia.

Kalıtsal ataksiler içinde otozomal resesif (OR) kalıtsal serebellar ataksiler ayrı bir nörodejeneratif hastalık grubudur. Klinik olarak fenotip ana bulgu olan serebellar sendromdan sensörimotor nöropati, oftalmolojik bozukluklar, istemsiz hareketler, nöbet, kognitif disfonksiyon, iskelet anormallikleri ve kütanöz bozukluklara kadar geniş bir yelpazede değişik şekillerde ortaya çıkabilir.<sup>[1]</sup>

Friedreich ataksisi (FA) OR kalıtsal serebellar ataksiler grubunda en sık görülen ataksi tipidir.<sup>[2]</sup> Kural olmamakla birlikte genel olarak OR ataksiler erken yaşta (<20 yaş) başlar. Ancak FA ve Tay-Sachs hastalığı geç erişkin yaşta da başlayabildiğinden sadece başlangıç yaşına bakarak OR serebellar ataksi ayırımı yapmak mümkün olmayabilir. Bu nedenle fenotipik değerlendirme ayırımında daha güvenilir

olacaktır.<sup>[1]</sup> Klinik olarak serebellum, beyin sapı ve spinoserebellar traktusların etkilenmesi sonucunda denge ve koordinasyon bozukluğu, ekstremiteler ve gövdede postüral veya kinetik tremor, dizartri, disfaji ve vertigo görülür. Otozomal resesif ataksilerde klinik tabloya genellikle derin duyu kaybıyla seyreden sensörimotor tipte bir polinöropati de eşlik eder ve derin tendon reflekslerinin kaybı sık görülür. Otozomal dominant (OD) serebellar ataksilerin aksine, OR ataksiler sinir sistemi dışında sistemik tutulum yapma eğilimi gösterirler.<sup>[1-4]</sup> Otozomal resesif serebellar ataksiler Mendelian kalıtım paterni gösteren bozukluklardır ve bu gruptaki her hastalık spesifik gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır.<sup>[5]</sup>

Tanısal bakış açısından OR serebellar ataksiler FA benzeri fenotip ve serebellar atrofinin eşlik ettiği erken başlangıçlı fenotip şeklinde sınıflandırılabilir (Tablo 1).<sup>[1]</sup> Yine patofizyolojik olarak da sınıflandırma yapılabilir (Tablo 2).<sup>[2]</sup> Oldukça heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle fenotipin belirlenebilmesi için detaylı değerlendirme yapılmalı, nöro-görüntüleme ile serebellar atrofi olup olmadığına bakılmalıdır.<sup>[1]</sup>

Bu derlemede en sık görülen OR serebellar ataksi tipi olan FA dışındaki diğer sık görülen OR serebellar ataksilerden ve klinik olarak bir-

birlerinden ayırarak tanımlamaya yönelik stratejilerden bahsedilecektir.

### ATAKSİ-TELENJEKTAZİ (AT)

Ataksi telenjektazi OR kalıtılan, progresif serebellar ataksi, anormal göz hareketleri ve okülokütanöz telenjektaziler ile karakterize, birçok sistemi tutan bir kalıtsal ataksi tipidir.<sup>[2,5]</sup> Kromozom 11q22-23 üzerinde ATM (ataxia telangiectasia mutated) geninde mutasyon vardır. ATM geni fosfatidilinositol-3 kinaz kompleksinin bir parçası olan ATM serine/threonine kinazı kodlar ve tüm dokularda eksprese edilen bu protein hasarlı DNA'ları tanıyarak onarımlarını sağlar. ATM aynı zamanda ribonükleotid redüktaz aracılı mitokondriyal homeostazi sağladığından bozulmuş mitokondriyal aktivite de patogeneze katkıda bulunur.<sup>[6]</sup> Patolojik olarak AT'de hem merkezi hem de periferik sinir sistemi etkilenir. Merkezi sinir sistemi anormallikleri daha ağırdır ve asıl olarak Purkinje hücre kaybı ile seyreden serebellar atrofi ile karakterizedir. Periferik sinirlerde ise Schwann hücre çekirdeklerinde malformasyon gösterilmiştir. İmmün yetmezliğe ise hipoplastik timusun neden olduğu bildirilmiştir.<sup>[6,7]</sup> Prevalansı değişken olmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1:40 bin canlı doğum kadar yüksek oranda

**Tablo 1.** Fenotipik sınıflandırma<sup>[1]</sup>

Friedreich ataksisi benzeri
Friedreich ataksisi
İzole vitamin eksikliğine bağlı ataksi
Koenzim Q10 eksikliğine bağlı ataksi
Abetalipoproteinemi
Refsum hastalığı
Serebellar atrofi ile seyreden Friedreich ataksisi benzeri olanlar
Serebrotendinöz ksantomatozis
Mitokondriyal resesif ataksi sendromu
Aksonal nöropati ile seyreden spinoserebellar ataksi
Geç başlangıçlı Tay-Sachs hastalığı
Serebellar atrofi ile seyreden erken başlangıçlı ataksiler
Ataksi-Telenjektazi
Ataksi-Telenjektazi benzeri bozukluk
Ataksi-oküломotor apraksi tip 1
Ataksi-oküломotor apraksi tip 2
Charlevoix-Seguenay'ın OR spastik ataksisi
İnfanıl başlangıçlı spinoserebellar ataksi
Marinesco-Sjögren sendromu

OR: Otozomal resesif

**Tablo 2.** Patofizyolojik sınıflandırma<sup>[2]</sup>

Mitokondriyal
Friedreich ataksisi
Koenzim Q10 eksikliği
Mitokondriyal resesif ataksi sendromu
İnfanıl başlangıçlı spinoserebellar ataksi
Metabolik
Vitamin E eksikliğine bağlı ataksi
Abetalipoproteinemi
Refsum hastalığı
Serebrotendinöz ksantomatozis
DNA tamir defektleri
Ataksi-telenjektazi
Ataksi-telenjektazi benzeri bozukluk
Ataksi-oküломotor apraksi tip 1
Ataksi-oküломotor apraksi tip 2
Aksonal nöropati ile seyreden spinoserebellar ataksi
Dejeneratif
Charlevoix-Saguenay'ın OR spastik ataksisi
Marinesco-Sjögren sendromu

OR: Otozomal resesif

bildirilmiştir. Yine ABD’de yaşayan beyaz ırkın %1.4-2.0’sinin defektif AT geni taşıyıcısı olduğu gösterilmiştir.<sup>[8-10]</sup>

Hastalığın temel klinik özellikleri progresif serebellar ataksi, anormal göz hareketleri, okülökütanöz telenjiektaziler ve immün yetmezliklerdir. Ek olarak tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, artmış malignite riski ve iyonize radyasyon duyarlılığı görülür. En erken klinik belirti olan progresif ataksi çocuk normal yaşında yürümeyi öğrendikten sonra 2-3 yaşında yürüme ataksisi şeklinde başlar. Okülomotor belirtiler çoğu hastada bulunur ve okülomotor apraksi (sakkadik göz hareketleri sırasında baş ve göz hareketlerini koordine edememe) sıklıkla erken dönemde saptanır. Ek olarak optokinetik nistagmus, hipometrik veya gecikmiş sakkadlar, gecikmiş izleme hareketi, bakışla indüklenen nistagmus ve şaşılık gibi göz hareket bozuklukları da görülür. Okul çağına gelindiğinde kaba ve ince motor beceriler de kötüleşir, hastalarda dizartiri ve ekstremiteler ataksisi tabloya eklenir.<sup>[1,2,10,11]</sup> Derin tendon reflekslerinde azalma veya kayıp görülür, hastalar hipotonik hale gelir. Periferik sensörimotor aksonal nöropati siktir. Hastaların çoğunda çocukluk çağı veya pubertede distoni, kore, miyoklonus, tremor, fasiyal hipomimi gibi hareket bozuklukları ortaya çıkar. Kognisyon genellikle normal olmakla birlikte hafif mental retardasyon görülebilir.<sup>[2,12,13]</sup> Bu dönemde hastalara yanlılıkla serebral palsi tanısı konulabilir. Deride veya mukozalarda görülen kapiller, arteriol ve venüllerin genişlemesinden oluşan telenjiektaziler hastalığın ikinci karakteristik özelliğidir. Olguların %90’ında konjunktiva, kulak, burun, yüz, boyun ve ekstremitelerde görülürler. Ataksiden sonra, çoğu olguda 3-5 yaş arası olmak üzere, 2-8 yaş arasında ortaya çıkarlar, en sık da konjunktiva ve kulaklarda görülürler.<sup>[2,5]</sup> Hem hücrel hem de humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlik olguların %70’inde görülür ve sıklıkla tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlara neden olur.<sup>[14]</sup> Hastaların %10-20’sinde çoğu lenfoma ve akut lösemi olmak üzere malignensi gelişir. Yirmi yaş altında lenfoma ve akut lösemi sık görülürken, ileri yaşlarda solid tümörler de görülür. Asemptomatik taşıyıcılarda da malignite ve koroner arter hastalığı riski artar ve taşıyıcı olmayanlara göre yaşam süreleri kısalmıştır.

Kadınlarda meme kanseri riskinin rölatif olarak arttığı gösterilmiştir.<sup>[2,15]</sup>

Çoğu hasta ikinci dekatta ev dışında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. İlerleyici çiğneme güçlüğü ve disfaji nedeniyle aspirasyon riski artar. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve malignensi nedeniyle bu hastalar çoğunlukla üçüncü dekatta kaybedilir. Ortalama yaşam süresi 25 yıl olarak bildirilmiştir.<sup>[2,16]</sup> Malignensi tedavisi sırasında iyonize radyasyon ve kemoterapötik ilaçlara duyarlılık, radyoterapi sonrasında geç komplikasyonların daha fazla görülmesi de mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir.<sup>[2,17]</sup>

Ataksi telenjiektazi tanısında klinik özellikler ve laboratuvar testlerinden yararlanılır. Ancak kesin, muhtemel ve olası AT tanıları için kriterler tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre kesin tanı koymak için hücre kültüründe radyasyona bağlı artmış kromozom kırılması veya progresif serebellar ataksi varlığında her iki ATM alelinde mutasyon gösterilmesi gerekmektedir. Progresif serebellar ataksiye ek olarak oküler veya fasiyal telenjiektazi, serum immünoglobulin A (IgA) eksikliği (en az 2 SD), serum alfafetoprotein (AFP) artışı (en az 2 SD) ve hücre kültüründe radyasyona bağlı artmış kromozom kırılmasından en az üçünün bulunması muhtemel AT, en az birinin bulunması ise olası AT tanısının konulması için yeterlidir.<sup>[18]</sup> Serum AFP düzeyi hastaların %95’inde artmış bulunur. Telenjiektazilerin ataksi kliniğinden daha da geç çıkabileceği ve serum AFP düzeyinin normal olabileceği de unutulmamalıdır.<sup>[19]</sup> Serum IgA ve IgG2 düzeylerinde düşüklük ve T-hücre azalmasıyla seyreden lenfopeni görülür. Mutasyona uğrayan genin boyutları ve mutasyonun çeşitliliği nedeniyle genetik test pratik değildir ve yaygın olarak kullanılmamaktadır.<sup>[2]</sup> Manyetik rezonans görüntüleme vermiste daha belirgin olmak üzere zamanla artan difüz serebellar atrofi izlenir. Yine bu hastalarda manyetik rezonans görüntüleme asemptomatik intraserebral telenjiektaziler ve beyaz cevher lezyonları da gösterilmiştir. Ataksi telenjiektazi tanısı düşünülen veya konulan hastalarda radyasyon duyarlılığı nedeniyle direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmamalıdır.<sup>[2,5,20]</sup>

Klasik AT'den daha hafif seyirli, rezidüel ATM proteini ve kinaz aktivitesi ekspresyonuna bağlı olduğu düşünülen bir "varyant AT" fenotipinin olduğuna ilişkin de bazı veriler bulunmaktadır. Bu fenotipteki olgular tremor, distoni, koreatetoz gibi ekstrapiramidal semptomlar ile ortaya çıkmakta, birkaç yıl sonra ise tabloya serebellar ataksi eklenmektedir. Aksonal nöropatinin eşlik ettiği bu olguların tümünde serum AFP düzeyi artmış bulunurken, olguların yarısında okülomotor apraksi ve oküler telenjiektazi gelişmemektedir.<sup>[10,21]</sup>

Hastalığı modifiye edici bir tedavi bulunmamaktadır. Mevcut tedavi stratejileri de hastalık belirtilerinin tedavisine yöneliktir. Betametazon ve amantadin ile yapılan çalışmalarda her iki ilacın da ataksinin yol açtığı motor semptomlarda ılımlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Fizyoterapi vücut fonksiyonlarının korunması, aşılama ise enfeksiyonlardan korunma açısından önemlidir.<sup>[22,23]</sup>

### **ATAKSİ TELENJIEKTAZİ BENZERİ BOZUKLUK (ATBD)**

Ataksi telenjiektazi benzeri bozukluk klinik olarak AT'ye çok benzeyen, daha geç başlangıçlı (1-7 yaş) yavaş progresse olan ataksi, okülomotor apraksi ve dizartri ile karakterize, serum AFP artışı ve telenjiektazilerin görülmediği nadir bir OR ataksi tipidir.<sup>[1,2]</sup> DNA tamirinde rol alan bir protein kodlayan kromozom 11q21 üzerindeki MRE11A genindeki mutasyondan kaynaklanır.<sup>[24]</sup> Yavaş seyir nedeniyle geç puberte döneminde bile hastaların çoğu ambulatuardır. İyonize radyasyona duyarlılık olmasına rağmen, nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle artmış kanser riski konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.<sup>[5]</sup>

### **OKÜLOMOTOR APRAKSİ İLE BİRLİKTE OLAN ATAKSİ TİP 1 (AOA1)**

Okülomotor apraksi ile birlikte olan ataksi tip 1 yürüyüş ataksisi, dizartri, okülomotor apraksi, distal simetrik kas güçsüzlüğü ve derin duyu kaybı ile karakterize, yavaş ilerleyen bir klinik tablodur. Telenjiektazi görülmez. Başlangıcı AT'den daha geç ve ortalama yedi yaşında olmakla birlikte, hastalık 1-20 yaş arasında başlayabilir. Yürüyüş ataksisine daha sonra ekstre-

mite ataksisi de eklenir. Okülomotor apraksiye ek olarak bakışla uyarılan nistagmus, fiksasyon instabilitesi ve eksternal oftalmoparezi gibi göz hareket bozuklukları görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde eksternal oftalmoparezi nedeniyle okülomotor apraksi maskelenebilir. Bazı hastalarda distoni, kore, maske yüz, hafif kognitif bozukluk ve mental retardasyon da görülebilir. Sensörimotor aksonal nöropati ve arefleksi bulunur. Manyetik rezonans görüntüleme vermiste daha belirgin olan serebellar atrofi ve beyin sapı atrofisi, laboratuvar incelemelerinde ise hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemi görülür. Serum AFP düzeyi normaldir. Otozomal resesif kalıtılan hastalık kromozom 9p13.3 üzerinde, tek sarmal DNA kırıklarının tamirinde rol alan aprataksin proteinini kodlayan APTX gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar.<sup>[1,2,5]</sup>

### **OKÜLOMOTOR APRAKSİ İLE BİRLİKTE OLAN ATAKSİ TİP 2 (AOA2)**

Okülomotor apraksi ile birlikte olan ataksi tip 2 OR kalıtlı ve 8-25 yaşları arasında başlayan progresif ataksi, dizartri, sensörimotor aksonal nöropati ve serum AFP artışı ile karakterizedir. Okülomotor apraksi olguların yarısından azında bulunur. Ek olarak koreatetoz, distonik postür, nistagmus ve kognitif etkilenme de görülebilir. Ataksi okülomotor apraksi tip 1'in tersine serum AFP düzeyi tüm olgularda artmıştır. Serum albumin düzeyi normal, kreatin kinaz ve gamaglobülin düzeyleri ise artmış bulunur. Manyetik rezonans görüntüleme vermiste daha belirgin olan serebellar atrofi görülür. İyonize radyasyona duyarlılık yoktur. Hastalık kromozom 9q34 üzerindeki, bir DNA/RNA helikaz olan senataksin proteinini kodlayan SETX gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar.<sup>[1,2,5]</sup>

### **OKÜLOMOTOR APRAKSİ İLE BİRLİKTE OLAN ATAKSİ TİP 3 (AOA3)**

Okülomotor apraksi ile birlikte olan ataksi tip 3 oldukça nadirdir ve klinik olarak yürüyüş ataksisi, okülomotor apraksi ve dizartri görülür. Klinik fenotip AT'ye benzemekle birlikte başlangıç yaşı daha geçtir (>8 yaş) ve telenjiektazi, sinir iletim anormallikleri ve serum AFP artışı görülmez. Fibroblast kültürlerinde DNA onarım defekti olduğu gösterilmiştir.<sup>[2,25]</sup>

### CHARLEVOIX-SAGUENAY'IN OTOZOMAL RESESİF SPASTİK ATAKSİSİ (ARSACS)

Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi, ilk kez Kanada'nın Quebec bölgesinde bildirilmiştir. Bu bölgede insidansı 1:1932 canlı doğum, taşıyıcılık oranı ise 1:22'dir.<sup>[5]</sup> Klinik bulgular 12-18 aylıktan itibaren görülebilse de başlangıç 1-5 yaş arasındadır. Nadiren 12 yaş üzerinde başlayan olgular da bildirilmiştir.<sup>[1,5]</sup> Tüm ekstremitelerde progresif spastisite, ataksi, parapleji, artmış derin tendon refleksleri, dizartri, progresif distal kas erimesi, Babinski belirtisi, derin duyu azalması, horizontal bakışta nistagmus, yavaş oküler takipte sakkadik bozulma görülür. Progresyon başlangıçta daha yavaş iken, ikinci ve üçüncü dekatta belirgin hale gelir. Aksonal ve demyelinizan tipte sensörimotor nöropati olur. İlerleyen dönemlerde pes kavus ve çekiç parmak gibi iskelet deformiteleri de görülür. Quebec hastalarında yavaş motor gelişim ve öğrenme izlense de Quebec dışı hastalarda nadiren mental retardasyon bildirilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme de serebellar vermiste (süperiora belirgin) atrofi ve ponsta lineer hipointensiteler tipik olarak görülür. Quebec'teki olgularda erken ve anormal miyelinizasyonu gösteren hipermiyelinize retinal lifler görülse de Quebec dışındaki olgularda nadirdir. Kromozom 13q11 üzerinde bir şaperon olan saccin proteinini kodlayan SACS gen mutasyonu hastalığa neden olmaktadır. Hastalar 3-4. dekatta tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir ve sonrasında kaybedilir. Gebelikte progresyon hızlanır. Hastalığın etkin tedavisi olmasına rağmen fizyoterapi ve medikal tedavi ile spastisitenin azaltılması ve eklem kontraktürlerinin gelişiminin önlenmesi en önemli tedavi stratejileridir.<sup>[1,2,5,26,27]</sup>

### ABETALİPOPROTEİNEMİ

Abetalipoproteinemi OR katılımlı bir lipoprotein metabolizma bozukluğudur. Kromozom 4q22-24 üzerindeki mikrozomal trigliserid transfer protein geni mutasyonu hastalığa neden olur. Bu protein apolipoprotein-B içeren çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve şilomikronların toplanmasını sağlar. Mutasyon çok düşük, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)

kolesterol düzeylerine ve abetalipoproteinemiye neden olarak yağ ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) emilimini ve taşınmasını engeller. Nörolojik fenotip FA'ya benzer ve 20 yaş altında ortaya çıkar. Klinik tablo malabsorbsiyon sendromu, retinitis pigmentoza, progresif ataksi ve aksonal duyuusal nöropatiden oluşur. Gece körlüğü gelişir, derin tendon refleksleri alınmaz, yüzeysel ve derin duyu kaybı görülür. Yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin emilim bozukluğu vardır. Periferik yaymada akantositler görülür. Serum total kolesterol düzeyi 70 mg/dL'nin altında olup, LDL ve VLDL çok düşük, trigliserid ise ölçülmeyecek kadar düşük olabilir. Nörolojik semptomlar doğrudan vitamin E eksikliğine bağlıdır. Tedavide vitamin replasmanı (100-400 IU/kg/gün vitamin A, 2400-14000 IU/gün vitamin E, 5 mg/gün vitamin K), esansiyel yağ asitleri ve düşük yağlı diyet önerilir.<sup>[1,2]</sup>

### İZOLE VİTAMİN E EKSİKLİĞİNE BAĞLI ATAKSİ

İzole vitamin E eksikliğine bağlı ataksi serum vitamin E düzeyinin düşük olduğu ve klinik fenotipin FA'ya benzediği nadir görülen bir OR ataksi tipidir. Kromozom 8q13 üzerindeki alfa-tokoferol transfer protein ( $\alpha$ -TTP) gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Alfa-TTP vitamin E'nin VLDL'ye spesifik transferinden sorumlu proteindir, mutasyon sonucu merkezi sinir sistemine vitamin E geçişi azalır. Klinik bulgular FA'ya benzer. Başlangıç yaşı genellikle 20 yaş altında olsa da değişkenlik gösterebilir (dağılım 2-52 yıl). Progresif duyuusal ve serebellar ataksi ile karakterizedir. Klinik olarak gövde ve ekstremitate ataksisi, dizartri, derin tendon reflekslerinde azalma, vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı ile Babinski belirtisi bulunur. Friedreich ataksisinden farklı olarak görme keskinliğinde azalma veya retinitis pigmentoza daha sık olup erken bir bulgu olarak görülebilir. Distoni ve baş tremoru FA'dan daha sık iken, kardiyomiyopati, nöropati ve glukoz intoleransı sıklığı daha azdır. Hastalık seyri de FA'ya göre daha yavaştır. Tanı malabsorbsiyon yokluğunda serum vitamin E düzeyinin düşük bulunması ile konur (<2.5 mg/L; normal aralık 6-15 mg/L). Hastaların lipid profili normaldir ve akantositoz

görülmez. Sinir ileti çalışmalarında aksonal tipte duyuşsal nöropati saptanır. Manyetik rezonans görüntüleme çoğunlukla normal olmakla birlikte hafif düzeyde serebellar atrofi görülebilir. Hastalarda vitamin E absorpsiyonunda sorun olmadığı için tedavide oral vitamin E (600-2400 IU/gün) kullanılır. Tedavi hastalığın progresyonunu durdurur ve atakside hafif düzelme sağlayabilir.<sup>[1,2,5]</sup>

### SEREBROTENDİNÖZ KSANTOMATOZİS

Serebrotendinöz ksantomatozis veya sterol-27-hidroksilaz eksikliği OR kalıtılan nadir görülen bir safra asidi sentez bozukluğudur. Klinik olarak karakteristik özellikleri Aşıl ve diğer tendon ksantomları, juvenil katarakt, erken ateroskleroz ve puberte sonrasında başlayan progresif nörolojik bozukluktur. Nörolojik bozukluk piramidal veya ekstrapiramidal bulguların eşlik ettiği ataksi, spastik paraparezi, sensörimotor periferik nöropati, nöbet, psikiyatrik sorunlar ve kognitif bozukluğu içerir. Bu hastalarda osteoporoz ve kronik diyare de görülür. Kromozom 2q33 üzerindeki mitokondriyal bir enzim olan sterol 27-hidroksilazı kodlayan CYP27A1 geni mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu enzim hepatik safra asitlerinin biyosentez yolunda görev alır ve eksikliğinde serum kolestanol ve safra alkollerinin düzeyi artar. Bu metabolitlerin merkezi sinir sistemi ve diğer dokularda birikimi ile de klinik fenotip ortaya çıkmaktadır. Artmış serum kolestanol düzeyi serebrotendinöz ksantomatozis için biyokimyasal belirteçtir. Manyetik rezonans görüntüleme de yaygın serebral ve serebellar atrofi ile hiperintens beyaz cevher lezyonları görüldü de T<sub>2</sub>A ve FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekanslarında dentat çekirdek ve serebellar beyaz cevherdeki hiperintens görünüm hastalık için ayırt edicidir. Hastalardaki en önemli mortalite nedeni hiperkolesterolemi olmaksızın erken ateroskleroza bağlı olarak gelişen koroner arter hastalığıdır. Tedavide oral kenodeoksikolik asit ile safra asidi replasmanı yapılır. Statin kullanımı ve karaciğer nakli de diğer tedavi yöntemleridir.<sup>[1,2,5,28]</sup>

### REFSUM HASTALIĞI

Refsum hastalığı yağ asitlerinin defektif peroksizomal alfa oksidasyonu sonucu ortaya

çıkan nadir görülen bir peroksizomal hastalıktır. Kromozom 10pter-11.2 üzerindeki fitanil-CoA hidroksilaz [phytanoyl-CoA 2-hydroxylase (PHYH)] enzimini kodlayan PHYH gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Fitantik asit oksidaz enziminin eksikliği vardır. Klinik olarak serebellar ataksi, demyelinizan sensörimotor nöropati, sensörinöral işitme kaybı, retinitis pigmentosa ve anosmi görülür. Tabloya iskelet anormallikleri, iktiyoz, renal yetmezlik, görme kaybı, kardiomyopati veya aritmi de eşlik edebilir. Klinik bulgulardan alfa oksidasyonu bozulan fitantik asidin kan ve dokularda birikimi sorumludur. Başlangıç çoğunlukla 20 yaşından önce olmasına rağmen başlangıç yaşı erken çocukluk döneminden 50 yaşa kadar değişebilir. Süt ürünleri, et ve balıkta yüksek oranda bulunan fitantik asit vücutta yağ dokuda yüksek oranda birikir. Refsum hastalığının kliniği yavaş progresif seyirlidir. Ancak hızlı kilo kaybı veya hastalık gibi vücudu strese sokan durumlarda yağ depolarındaki fitantik asit hızla mobilize olarak semptomlarda akut kötüleşmeye veya Guillain Barre sendromunu taklit eden akut bir tabloya neden olabilir. Serum fitantik asit düzeyi artmıştır ve 200 µM/L'nin üzerinde olması tanıyı destekler (normal düzey <30 µM/L). Kesin tanı fibroblastlarda fitanil-CoA hidroksilaz ölçümü veya gen analizi ile konur. Tedavide öncelikle fitantik asidin yüksek oranda bulunduğu süt ürünleri, et ve balığın diyetle alımı kısıtlanmalı, diyetdeki fitantik asit miktarı günlük 10 mg'ın altına indirilmelidir. Diyet kısıtlaması ile ataksi ve nöropatide düzelme gözlenirken, görme ve işitme kaybında düzelme beklenmez. Akut kötüleşmelerde ise plazmaferez ile serum fitantik asit düzeyi azaltılarak semptomlarda düzelme sağlanabilir. Diyet kısıtlaması ile hastalığın progresyonu önlenileceğinden erken tanı oldukça önemlidir.<sup>[1,2,5,29]</sup>

### KSERODERMA PİGMENTOZUM

Kseroderma pigmentozum genetik olarak heterojen, OR kalıtlı bir klinik sendromdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalansı 1:250 bin olmasına rağmen Japonya ve Akdeniz ülkelerinde daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Klinik olarak değişken nörolojik bulgularla (ataksi, koreatetoz, spastisite, işitme kaybı, progresif mental kötüleşme), deri fotosensitivitesi,

erken ortaya çıkan deri kanserleri, telenjektazi, fotofobi, konjuktivit, keratit, ektropion ve entropion ile seyredir.<sup>[5]</sup>

### **MİTOKONDRIYAL RESESİF ATAKSİ SENDROMU (MIRAS)**

Mitokondriyal resesif ataksi sendromu mitokondriyal DNA için replikatif polimeraz olduğu düşünülen polimeraz gamma (POLG) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Başlangıç yaşı 5-41 yaş arasında değişse de genellikle üçüncü dekatta başlar. Klinik tablo heterojen olabilir. En sık progresif ataksi, dizartri, derin tendon reflekslerinde azalma veya kayıp, azalmış vibrasyon ve pozisyon duyusu, nistagmus ve göz hareket bozuklukları görülür. Epilepsi ve nöropati başlangıç bulguları olabilir. Bazı hastalarda hafif-ılımlı kognitif bozukluk ve istemsiz hareketler görülebilir.<sup>[5]</sup>

### **MARINESCO-SJÖGREN SENDROMU**

Marinesco-Sjögren sendromu infantil veya çocukluk çağında başlayan nadir görülen bir OR ataksi tipidir. Klinik olarak serebellar ataksi, katarakt, mental retardasyon, hipergonadotropik hipogonadizm ile ilişkili kısa boy, iskelet deformiteleri, dizartri, nistagmus, arefleksi, kas güçsüzlüğü ve hipotoni görülür. Sinir ileti çalışmalarında demyelinizan tipte periferik nöropati, kas biyopsisinde “rimmed” vakuoler miyopatik değişiklikler izlenir. Serum kreatin kinaz düzeyi genellikle artmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme özellikle vermisi etkileyen serebellar atrofi izlenir. Kromozom 5q31 üzerinde yerleşik SIL1 geninde mutasyon vardır. Tedavi semptomlara yöneliktir. Yavaş progresif bir tablo olduğundan beklenen yaşam süresi uzundur.<sup>[1,5]</sup>

### **AKSONAL NÖROPATİ İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN SPİNOSEBELLAR ATAKSİ (SCANİ)**

Aksonal nöropati ile birlikte görülen spinosebellar ataksi nadir görülen bir ataksi tipidir. Çocukluk çağında başlayan tablo serebellar ataksi, aksonal tipte periferik sensörimotor nöropati, distal amyotrofi ve pes kavus ile karakterizedir. Nöbetler de tabloya eklenebilir. Manyetik rezonans görüntüleme hafif serebral ve serebellar atrofi, serumda hafif hiperkolesterolemi ile hafif hipotalbüminemi saptanabilir. Apraksi görülme-

mesi AOA1'den ayrılmasını sağlar. Kromozom 14q31 üzerinde yerleşik tirozil DNA fosfodiesteraz 1'i kodlayan TDP1 geninde mutasyon vardır.<sup>[1,2,5]</sup>

### **KOENZİM Q10 EKSİKLİĞİNE BAĞLI ATAKSİ**

Koenzim Q10 eksikliğine bağlı ataksi progresif ataksi, serebellar atrofi ve azalmış kas koenzim Q10 düzeyi ile karakterize çocukluk çağında başlayan bir tablodur. Başlangıçta gelişme geriliği, hipotoni ve sık düşmeler görülür. Puberteden önce progresif ataksi ve dizartri başlar. Epileptik nöbetler, aksonal tipte periferik nöropati, piramidal bulgular ve mental retardasyon eklenebilir. Plazma koenzim Q10 düzeyi normaldir. Tanı kas biyopsisinde düşük koenzim Q10 düzeyinin gösterilmesi ile konur. Manyetik rezonans görüntüleme difüz serebellar atrofi görülür. Tedavide oral koenzim Q10 kullanılır (300-3000 mg/gün). Olguların bir kısmı tedavile stabilleşirken bazılarında progresyon devam eder.<sup>[2,5]</sup>

### **İNİFANTİL BAŞLANGIÇLI SPİNOSEBELLAR ATAKSİ**

Progresif serebellar ataksi, hipotoni, duyuşal nöropati ve arefleksi, optik atrofi, oftalmopleji, istemsiz hareketler ve işitme kaybının görüldüğü, iki yaş altında başlayan ağır bir ataksik sendromdur. Bazı hastalarda kognitif etkilenme de olur. Manyetik rezonans görüntüleme serebellum, beyin sapı ve spinal kord atrofisi görülür. Kromozom 10q24 üzerindeki c10orf2 gen mutasyonu hastalığa neden olur. Gen bir mitokondriyal DNA helikaz olan twinkle proteinini kodlar. Hastalar puberte döneminde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir.<sup>[1,5]</sup>

### **GEÇ BAŞLANGIÇLI TAY-SACHS HASTALIĞI**

Tay-Sachs hastalığı  $\beta$ -heksozaminidaz A eksikliği sonucu gelişen bir GM2- gangliosidozudur. Sorumlu gen kromozom 15q23-24 üzerindeki HEXA genidir. Gelişme geriliği, hipotoni, mental retardasyon, nöbetler ve fundoskopide görülen kiraz kırmızısı lekesinin eşlik ettiği körlük ile seyreden, infantil dönemde görülen ağır bir bozukluktur. Üç yaş civarında ölümle sonuçlanır. Geç başlangıçlı fenotip ise çocukluk

veya erişkin çağında başlar. Klinik tablo serebellar disfonksiyon, arefleksi, proksimal kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, fasikülasyonlar, psikiyatrik ve davranışsal sorunlar ile karakterizedir. Juvenil başlayan formunda spastisite ve demans da olabilir. Fenotipik farklılıklar genotipik varyasyondan kaynaklanmaktadır. Geç başlangıçlı form FA fenotipi ile başlayabileceğinden ayırıcı tanıda düşünülerek tanınması önemlidir. Manyetik rezonans görüntülemeye belirgin serebellar atrofi görülür. Hastalık tipik olarak Ashkenazi Yahudileri'nde görülse de diğer toplumlarda da bildirilmiştir. Etkin tedavisi bulunmamaktadır.<sup>[1,30]</sup>

### SONUÇ

Görüldüğü gibi FA dışı OR kalıtsal kalıtsal ataksiler oldukça heterojen bir grup hastalıktır. Bu derlemede bahsedilen ve FA kadar sık görülmeyen ataksi tiplerinin tümüne yol açan spesifik gen mutasyonları tanımlanmış olsa da tanıya yönelik genetik testlerin yüksek maliyeti ve kolay ulaşılabılır olmaması fenotipik değerlendirmenin önemini göstermektedir. Progresif seyreden bu ataksi tiplerinden bazılarının erken tanı ve tedavi ile progresyonunun durdurulması ve hatta düzelleme sağlanması bu önemi daha da artırmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007;6:245-57.
2. Öz kaynak SS. Herediter serebellar ataksiler. In: Elibol B, editör. *Hareket Bozuklukları*. 1. Baskı. Ankara: Rotatıp; 2011. s. 425-45.
3. Di Donato S, Gellera C, Mariotti C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias. II. Autosomal recessive ataxias. *Neurol Sci* 2001;22:219-28.
4. van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Kremer B. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:171-80.
5. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:47.
6. Valentin-Vega YA, Maclean KH, Tait-Mulder J, Milasta S, Steeves M, Dorsey FC, et al. Mitochondrial dysfunction in ataxia-telangiectasia. *Blood* 2012;119:1490-500.
7. Paula-Barbosa MM, Ruela C, Tavares MA, Pontes C, Saraiva A, Cruz C. Cerebellar cortex ultrastructure in ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol* 1983;13:297-302.
8. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986;39:573-83.
9. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987;316:1289-94.
10. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:1187-96.
11. Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol* 1999;46:287-95.
12. Kwast O, Ignatowicz R. Progressive peripheral neuron degeneration in ataxia-telangiectasia: an electrophysiological study in children. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:800-7.
13. Taylor MJ, Logan WJ. Multimodal electrophysiological assessment of ataxia telangiectasia. *Can J Neurol Sci* 1983;10:261-5.
14. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144:505-11.
15. Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med* 2000;133:770-8.
16. Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, Rosquist KJ, Lederman HM. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2006;91:610-1.
17. Ho AY, Fan G, Atencio DP, Green S, Formenti SC, Haffty BG, et al. Possession of ATM sequence variants as predictor for late normal tissue responses in breast cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:677-84.
18. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
19. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* 1981;15:50-2.
20. Lin DD, Barker PB, Lederman HM, Crawford TO. Cerebral abnormalities in adults with ataxia-telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:119-23.
21. Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, Hogervorst FB, Smeets DF, Hiel JA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 2009;73:430-7.



22. Zannolli R, Buoni S, Betti G, Salvucci S, Plebani A, Soresina A, et al. A randomized trial of oral betamethasone to reduce ataxia symptoms in ataxia telangiectasia. *Mov Disord* 2012;27:1312-6.
23. Nissenkorn A, Hassin-Baer S, Lerman SF, Levi YB, Tzadok M, Ben-Zeev B. Movement disorder in ataxia-telangiectasia: treatment with amantadine sulfate. *J Child Neurol* 2013;28:155-60.
24. Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, Bressan DA, Kaplan MI, Jaspers NG, et al. The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 1999;99:577-87.
25. Gueven N, Chen P, Nakamura J, Becherel OJ, Kijas AW, Grattan-Smith P, et al. A subgroup of spinocerebellar ataxias defective in DNA damage responses. *Neuroscience* 2007;145:1418-25.
26. Takiyama Y. Sacsinopathies: saccin-related ataxia. *Cerebellum* 2007;6:353-9.
27. Gerwig M, Krüger S, Kreuz FR, Kreis S, Gizewski ER, Timmann D. Characteristic MRI and fundoscopic findings help diagnose ARSACS outside Quebec. *Neurology* 2010;75:2133.
28. Pudhiavan A, Agrawal A, Chaudhari S, Shukla A. Cerebrotendinous xanthomatosis--the spectrum of imaging findings. *J Radiol Case Rep* 2013;7:1-9.
29. Baldwin EJ, Gibberd FB, Harley C, Sidey MC, Feher MD, Wierzbicki AS. The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:954-7.
30. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med* 2005;7:119-23.