

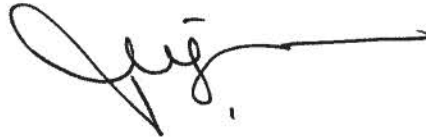
T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

40756


**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA SANTRAL SİNİR
SİSTEMİNİN MİYELİN HASTALIKLARI**

(Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Dr Mefkure ERAKSOY



İstanbul - 1994



Çalışmalarımın her aşamasında içten ilgi ve desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof Dr Hıfzı ÖZCAN'a;

Yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma;

İlgi ve destekleri ile daima yanımda olan aileme ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ADEM	Akut dissemine ensefalomiyelit
AL	Alexander hastalığı
ALD	Adrenolökodistrofi
AMN	Adrenomiyelonörapati
ASA	Arylsülfataz-A
ATM	Akut transvers miyelit
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CH	Canavan hastalığı
EMG	Elektromiyogram
EEG	Elektroensefalogram
GAG	Glycosaminoglycan
MAG	Myelin associated globulin
MBP	Miyelin bazik protein
MDS	Miyelinoklastik diffüz skleroz
MLD	Metakromatik lökodistrofi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	Multipl skleroz
PLP	Proteolipid protein
PMH	Pelizeaus - Merzbacher hastalığı
PML	Progresif multifokal lökoensefalopati
PNP	Polinöropati
PSS	Periferik sinir sistemi
SSS	Santral sinir sistemi
T ₁ W	T ₁ -weighted
T ₂ W	T ₂ -weighted
UP	Uyarılmış potansiyeller

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	7
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	29
TARTIŞMA VE SONUÇ	53
ÖZET	59
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	63

G İ R İ Ő

Miyelin santral sinir sisteminde (SSS) oligodendroglia, periferik sinir sisteminde (PSS) Schwann hücreleri tarafından oluşturulan ve aksonun etrafını saran karmaşık membranöz bir yapıdır. Temel moleküler yapısında iki katlı lipid tabakası, protein tabakalarıyla bağlanır.

Son yıllarda miyelin proteinlerinin fonksiyonları, yüzey membranlarına birlikte bağlanan iyonik ve elektrostatik güçler ve miyelin lamellerin sıkıca biraraya gelmeleri ilgi çekmektedir(1). Miyelin kılıfının Ranvier düğümüne komşu paranodal bölgesinin elektrik aktivite ve metabolik olaylar bakımından bir merkez oluşturduğu düşünülür. Miyelin kılıfının ana elemanları olan lipidler biyokimyasal ve histokimyasal olarak ortaya konabilir. Son zamanlarda bu lipidler immunositokimyasal olarak saptanmıştır. Serbest kolesterol, serebrosid, sfingomiyelin, sülfatid ve fosfogliseriol uygun biyokimyasal yöntemlerle gösterilebilir. Esterifiye kolesterol erişkin miyelininde bulunmazken, gelişmekte olan miyelinde geçici olarak bulunur. Kolesterol esterinin bulunması esas olarak miyelin kılıfının dönüşümsüz olarak yıkıldığını gösterir. Hem PSS'nin hem de SSS'nin önemli bir elemanı olan MBP'dir. PSS miyelinini SSS'ne göre daha az MBP içerir. P₁ ve P₂ yalnız PSS'nin elemanıdır. DAA'e neden olan ensefalolitojenik aktiviteye sahip antijen başlıca MBP'de yerleşmiştir. SSS'deki en bol miyelin proteini PLP'dir. Bu lipoprotein lipid gibi davranır ve lipid çözücülerle ayrılabilir. Oysa tripsine dirençlidir. PLP ve SSS'nin MBP'si oligodendroglia içersin-

de, miyelinasyon sırasında ve izleyerek miyelin kılıfında immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Çözücülere ve tripsine dirençli bir protein olan nörokeratin başlıca miyelin P₀'dan oluşur.

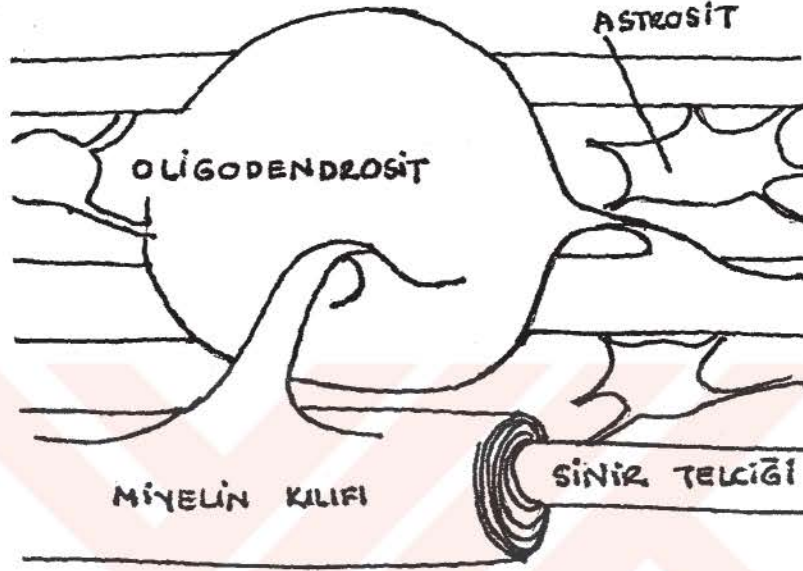
Glikoproteinler, miyelinde bulunan ve insan periferik sinirinde bazı immun reaksiyonlara da katılan "myelin associated glycoprotein (MAG)" ile temsil edilir. MAG immunohistokimyasal olarak anti-MAG ve anti-IgM antikorlarında gösterilebilir(3). SSS'de MAG periaksonal bölgede ve miyelinizasyon sırasında oligodendroglia da görülür(4).

Glikozaminoglikan (GAG) hyaluronik asit formunda Ranvier düğümünde endonörium ve aksonda görülür. Miyelinin metabolik stabilitesi 30 yıl önce ayrıntılı olarak incelenmiştir, miyelin lipidlerinin oldukça yavaş dönüşümü ile uyumlu belirgin metabolik stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir. Sonraki çalışmalar bunu desteklemekle birlikte fosfotidil kolin ve fosfotidil inositid gibi bazı elemanların dönüşümünün oldukça hızlı olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra tipik miyelin lipidleri olan kolesterol ve serebrosidin yavaş dönüşümlü elemanlar olduğu doğrulanmıştır(5). Miyelin proteinlerinin değişimi, yavaş değişimli miyelin lipidlerinden çok daha hızlıdır. 2', 3' siklik nükleotid 3' fosfodiesteraz aktivitesi dışında miyelin membranlarının solunum ve genel metabolik enzim aktivitesi düşüktür. Bununla birlikte lipid protein ve senteziyle ilgili enzimler dizisi miyelinde mevcuttur.

MİYELİNASYON VE MİYELİN KONTROLÜ

SSS'de miyelinasyondan oligodendrosit sorumludur (Resim 1). Oysa Schwann hücresi PSS'de bu fonksiyonu sürdürür. PSS çoğu türde doğum sırasında büyük ölçüde miyelinleşmiştir(7). İnsan beyninin değişik bölgelerinde % 50 miyelinasyon tamamlanması için geçen zaman belirlenmiştir. Bu süre kapsula interna için 44 hafta anterior komissür için 139 hafta arasında değişmektedir(25). İnsan m.spinalisi 6.fetal yaşam ile yaşamın 3. ayında belirgin miyelinleşir. SSS'deki gecikmiş miyelinasyondan, jölemsi yapı ve yenidoğan insan beyninin travmaya maruz kalma riskinin yüksek

olması sorumludur. Tiroksinin miyelinasyonu kontrol ettiğini gösteren bulgular artmaktadır(8). Bu bulgu in utero toga virus ile tiroidin hasara uğratıldığı koyunların sinir hastalığındaki hipomiyelinogenezis ile uyumludur(9).



Resim 1 : Merkezde birçok sinir telciğini plazma membranını uzatarak miyelin ile saran oligodendrosit görülmektedir. Oligodendrosit SSS'de miyelin yapımından sorumlu destek hücresidir. Zeminde ise nöronlara metabolik ve mimari destek sağlayan astrositler bulunmaktadır. Altta sağdaki kesit sinir telciğinin çevresindeki miyelin tabakalarını göstermektedir.

Bir oligodendrositin 30-40 SSS'i internodunu, aksonun çevresindeki kompleks bir sıkıştırma işlemiyle miyelinle kapladığı düşünülür(10) (Resim 1). Schwann hücresi ise sıkışmış mezakson materyalinden miyelin kılıfını oluşturarak basit bir manevrayla tek bir aksonun dış tarafının çevresini dönerek kaplar(6). Olgun miyelin kılıfı bu iki hücre tipi tarafından sürdürülür. Bunların hasara uğraması miyelin dejenerasyonuna yol açar.

Miyelinasyon çok sayıda nedene bağlı olarak bozulabilir. Özellikle insanda çeşitli lökodistrofiler, farelerin benzer hastalıkları, koyunların hipomiyelinogenezis kongenita ve Swayback hastalığı bunlar arasında sayılabilir. Yaşamın ilk döneminde malnütrisyon meydana gelirse miyelin geliş-

mesi risk altına girer(11). Beslenme düzeltildikten sonra beyin ağırlığı vücut ağırlığından daha iyi bir duruma gelse bile miyelin eksiklikleri sürebilir. Böyle erken malnütrisyon hücrelerde geriye dönmeyen hasar meydana getirebilir ve izleyerek defektif miyelin oluşumuna yol açar(12).

DEMİYELİNASYONUN ÖZELLİKLERİ

Demiyelinasyon yapan hastalıklarda sorun oligodendroglia / Schwann hücre sisteminin ürünü olan miyelin kılıfındadır. Akson ve sinir hücresi sağlamdır, ancak son dönemde akson etkilenebilir. Aksine, Wallerian ya da aksonal dejenerasyon hasar yerinden distale doğru tüm nöronu etkiler. Örneğin poliomiyelitte ön boynuz hücresinde olduğu gibi.

Diabetik polinöropati, Guillain-Barré sendromu gibi PSS'nin gerçek demiyelinizan hastalıklarında bir internodun besleyici hücresinin ölümünü ya da hastalanmasını izleyerek tam bir internodal segment etkilenir, buna segmental demiyelinasyon denir.

SSS'de segmental ya da internodal demiyelinasyon oligodendroglia hastalandığı zaman görülür(13,14). Bununla birlikte oligodendroglianın birçok SSS noduyla kompleks ilişkileri, oluşan segmental hasarın tanınmasını güçleştirir.

REMİYELİNASYON

Segmental demiyelinasyonda hasara uğrayan periferik sinir Schwann hücresindeki düzelmeyi izleyerek haftalar içerisinde hızla onarılır. Aksine, akson, miyelin ve Schwann hücresinden oluşan unit komple Wallerian dejenerasyona uğradığında onarım yavaştır. Burada sinir yavaş olarak, sinirin kalan santral parçasının filizlenmesi ile rejenere olur. SSS'de onarım tartışmalı bir konudur. Aksonal filizlenmenin, bazen yetersiz nörotropik stimülasyonun ya da ikisinin birlikte, ayrıca nöroglial aşırı büyümenin engelleyici olduğu düşünülür. Eğer akson sağlamsa SSS miyelini oligodendroglia tarafından onarılabilir, genişliği çeşitli koşullara bağlıdır. Lizolesi-

tin ve kuprizon ile oluşturulan demiyelinasyonda, remiyelinasyon tamamlanır(15,16,17). Bununla birlikte MS'te onarım ve remiyelinasyon tartışmalıdır(18,19). Ancak ince miyelinli aksonlara oldukça sık rastlanır(14,20,21). Gölge plakların, remiyelinasyon oluşan liflerin odakları olduğu düşünülür. Yetersiz ince kılıfı olan bazı sinir telciklerinde remiyelinasyon oluşması olasıdır, fakat remiyelinasyonun daha direkt bulgularının yokluğunda bütün liflerin iyileştiği sonucuna varmamak gerekir(17). Öte yandan bazı gölge plaklar ödem ya da miyelinasyonun durmasından meydana gelir. Schwann hücreleri spinal ve kranial sinirlerin çıkış noktalarındaki demiyelinize alanlardan remiyelinize olabilir. SSS remiyelinasyonu sırasında Schwann hücrelerinden meydana gelen periferik tip miyelin normal SSS miyeliniinden daha kalın ve daha koyu boyanır ve sınırlayıcı bazal membrana sahiptir(19,22). Schwann hücreleriyle kontrol edilen omurilikteki remiyelinasyon alanlarında astrosit telcikleri yoktur. Bu SSS'de astrositlerin remiyelinasyonu inhibe edebileceğini ortaya koyar. Yoksa oligodendrositlerin remiyelinasyon bakımından Schwann hücrelerinden bir farkı yoktur. En az 20 internodun bir oligodendrosit tarafından remiyelinize edilebileceğine dikkat çekilir(25). Ayrıca beyinde oligodendrositler azalmıştır, satellit oligodendroglialar da bu amaca katılabilir. Ayrıca hasara uğrayan periferik sinire makrofajların gelmesi, hızlı, SSS'de ise yavaştır(23).

Klinik iyileşme bir remiyelinasyon indeksi için yeterli değildir. Pek az yeni miyelin lamelinin oluşumundan sonra bile sinir iletimi düzelebilir. Akut lezyona eşlik eden ödemin azalması, dokudaki basıncın azalmasına neden olur, bu da iletinin düzelmesini sağlar. Ayrıca MS'li hastaların serumunda bulunan IgG sinaptik nöroelektrik blok yapan faktörün MS'teki sinir ileti defektindeki rolü henüz bir soru olarak kalır(24).

ÇOCUKLUK ÇAĞININ DİSMİYELİNİZAN VE DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARI

Miyelin membranı SSS'inde sinir impulslarının hızlı iletimi için temel bir yapıdır. Miyelinasyonun yetersizliği, dismiyelinasyon, demiyelinasyon çeşitli mekanizmalarla oluşur. *Dismiyelinasyonda* özel bir miyelin

proteininin sentezi defektif olabilir. Örneğin; PMH'de proteolipid proteinin olduğu gibi.

Ak maddede yaygın bir azalma şeklinde görülen *miyelinasyon gecikmesi*; galaktozemi, glutarik asidüri tip 1 ve infantil refsum hastalığının katıldığı birçok herediter metabolik hastalık için niteleyicidir. Genellikle bir enzim defektine bağlı *miyelin yıkımı* ise MLD Krabbe hastalığı, mitokondrial bozukluklar, ALD, CH, AL'de karakteristiktir.

Dördüncü grup ise malformasyon sendromlarını kapsar. Cockayne, Fukuyama, Walker-Warburg ve Angelman sendromları bu grupta yer alır. *Demiyelinasyon* prototipi MS olmak üzere inflamatuvar miyelin hastalıklarının önemli bir bulgusudur(26,27,28,29,30).

Bu çalışmayla önemli referans merkezlerinden biri olan Çocuk Nörolojisi Ünitimize yapılan başvurular arasında,

- 1- Çocukluk çağı miyelin hastalıklarının sık karşılaştığımız BT/MRG örneklerini belirlemek,
- 2- Uygulamaya konması gereken biyokimyasal testleri saptamak,
- 3- Literatürde az sayıda çalışmanın bulunduğu çocukluk çağı MS'i, miyelinoklastik diffüzkleroz (MDS, Schilder tip 1912) CH ve MLD konusunda kendi birikimimizin özelliklerini belirlemek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Santral sinir sisteminin miyelin hastalıkları geniş ve heterojen bir grup oluşturur. Nöropatolojik özelliklerine göre başlıca 2 gruba ayrılırlar:

- 1- Başlıca miyelin ya/ya da oligodendroglanın etkilendiği; akson, nöron, diğer hücrel elemanların ve kan damarlarının sağlam kaldığı durumlar,
- 2- Ön planda nöron akson, kan damarlarının; miyelinin ise ikincil olarak etkilendiği durumlar .Bu son grupta motor nöron hastalığı, nekrotizan ensefalopatiler, miyelopatiler, strok (in-me), sistemik lupus erythematosus gibi kollagen vasküler hastalıklar yer alır.

Başlıca miyelinin yapım ve sürdürülmesinden sorumlu olan oligodendrosit ya/ya da onun ürünü olan miyelinin etkilenmesiyle oluşan hastalıklar ise iki grupta incelenebilir.

- A. Miyelinin biyokimyasal bileşimindeki kalıtsal bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar (Krabbenin hücre lökodistrofisi, MLD, CH vb).
- B. Biyokimyasal yapısı normal miyelinin hastalıkları. Bu grup, subakut sklerozan panensefalit, MS, ADEM, ATM, PML gibi sık rastlanan miyelin hastalıklarından oluşur. MRG örnekleri temel alınarak miyelin hastalıklarının sınıflaması tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1 : Miyelin hastalıklarının sınıflaması(98)

Hereditör miyelin bozuklukları

1. Lizozomal bozukluklar
 - a) Metakromatik Lökodistrofi
 - b) Krabbe'nin globoid hücre lökodistrofisi
 - c) Wolmann hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığı
 - d) Niemann-Pick hastalığı
 - e) GM₁ Gangliosidoz
 - f) GM₂ Gangliosidoz
 - g) Fukosidoz
2. Mitokondrial disfonksiyon ile miyelin tutulumu
3. Peroksizomal bozukluklar
 - a) Zellweger serebrohepatorenal sendrom
 - b) Neonatal adrenolökodistrofi
 - c) İnfantil Refsum hastalığı
 - d) Hiperpipekolik asidemi
 - e) Psödo-neonatal adrenolökodistrofi
 - f) Psödo-Zellweger sendromu
 - g) X'e bağlı neonatal adrenolökodistrofi
 - h) Adrenomiyelonöropati
 - i) Klasik refsum hastalığı
4. Nükleer enzim defektleri
 - a) Cockayne hastalığı
5. Aminoasit ve organik asit metabolizması bozuklukları
 - a) Canavan hastalığı
 - b) Diğer
6. Gangliozid anabolizma bozuklukları
 - a) GM₃ Gangliosidozis
7. Bilinmeyen metabolik defektle birlikte olan demiyelinasyon bozuklukları
 - a) Pelizeaus - Merzbacher hastalığı
 - b) Alexander hastalığı
 - c) Lökodistrofinin eşlik ettiği muskuler distrofi
 - d) Serebrotendinöz ksantomatozis
 - e) Abetaulipoproteinemi

Akiz Miyelin bozuklukları

1. Non-infeksiyöz inflamatuvar bozukluklar
 - a) Multipl skleroz
 - b) Nöromiyelitis optika
 - c) Konsantrik skleroz
 - d) Schilder diffüz sklerozu (miyelonikloastik diffüz skleroz)
 - e) Akut dissemine ensefalomiyelit ve akut hemorajik ensefalomiyelit
2. İnfeksiyöz-inflamatuvar bozukluklar
 - a) Progresif multifokal lökoensefalit
 - b) Subakut sklerozan panensefalit
 - c) Progresif rubella panensefaliti
 - d) Subakut HIV ansefaliti
 - e) Creutzfeldt - Jakob hastalığı
 - f) Diğer infeksiyonlar
3. Toksik metabolik bozukluklar
 - a) Santral pontin ve ekstrapantin miyelinolizis
 - b) Vitamin B₁₂ eksikliği
 - c) Marchiafava-Bignami hastalığı
 - d) Malnütrisyon
 - e) Toksik lökoensefalopatiler (endojen ve eksojen toksinler)
4. Hipoksik iskemik bozukluklar
 - a) Posthipoksik lökoensefalopati
 - b) Binswanger hastalığı
 - c) Diğer hipoksik iskemik ak madde lezyonları
5. Travmatik bozukluklar
 - a) Radyasyon
 - b) Hidrosefali

Bu hastalıkları tanıma, klinik, radyolojik, histolojik incelemelere ve bazılarında biyokimyasal testlere dayanır. Klinik tanı, tipik hastalarda kolay olmasına karşın atipik olgularda, hastalıkların erken dönemlerinde güç olabilir. Bu durumda radyoloji (BT/MRG) tanıyı destekleme ve uygun biyokimyasal testi seçmede önemli rol oynar. Son yıllarda lizozom, mitokondri ve peroksizomlarda bulunan enzim defektlerinin önemli nörolojik hastalıklar meydana getirdiği görülmektedir. Bu hastalıklar, başlıca gri maddeyi, hem gri hem ak maddeyi ya da başlıca ak maddeyi etkileyebilirler.

Bu bölümde, yukarıdaki sınıflama gözönüne alınarak başlıca ak maddeyi ve ak madde ile gri maddeyi birlikte etkileyen hastalıklar gözden geçirilecektir.

**BAŞLICA AK MADDEYİ ETKİLEYEN ÇOCUKLUK ÇAĞININ
METABOLİK HASTALIKLARI
(Lökodistrofiler)**

Lökodistrofiler SSS'i ak maddesinde yaygın dejeneratif değişiklikler yapan heterojen bir gruptur. Bazen dismiyelinizan hastalıklar olarak adlandırılırlar (Tablo 2)(28).

Tablo 2 : Lökodistrofiler

<i>Adı</i>	<i>Ayır tuturucu özellikleri</i>
Metakromatik LD Krabbe H.	Mikroskobik: metakromatik cisim, demiyelinasyon Bazal ganglia kalsifikasyonu. Mikroskobik: Globoid ve epiteloid hücre kümeleri, demiyelinasyon
Adrenal LD	Ağır miyelin kaybı Önce oksipital sonra frontal etkilenme Mikroskobik: demiyelinasyon, inflamasyon

Alexander H	Büyük beyin Frontal, izleyerek oksipital tutulma Periventriküler kontrast tutulumu Mikroskobik: Rosenthal lifleri
Canavan H	Büyük beyin Subkortikal arkuat liflerin seçici olarak tutulması Mikroskobik: süngersi dejenerasyon demyelinasyon
Pelizeaus-Merzbacher LD Cockayne sendromu	Lepoard derisi demiyelinasyon " " " Bazal ganglia ve sentrum semiovalede geniş kalsiyum birikintileri
Sudanophilic LD Diğerleri	

LD: Lökodistrofi H: Hastalık

Metakromatik Lökodistrofi (MLD):

Lizozomal bozuklukların en tanınmışıdır. Arylsülfataz-A (ASA) eksikliği ile birlikte. Bu enzim, miyelin kılıfının önemli elemanlarından biri olan sülfatidlerin normal metabolizması için gereklidir. MLD'de sülfatid, glia hücreleri ve nöronlar içersinde birikir ve niteleyici metakromatik reaksiyon verir. MLD tanısı lökositlerde ve idrarda enzimin aktivitesi belirlenerek desteklenir. Yanlış pozitiflik görülebilir. ASA eksikliği ile giden tablolar klinik belirtiler temelinde, infantil, juvenil ve erişkin olarak sınıflandırılır.

Bazen bulgular doğumda belirgin olur ve progresif bir seyirle ilerleyici mental-motor gelişme bozukluğu ve nöbetlerle fatal sonlanır. En sık 1-4 yaşlarında polinöropati (PNP) ile başlar PNP'yi ataksi progresif mental yıkım önce alt sonra üst ekstremitelerin etkilenmesiyle spastik tetraparezi izler. Juvenil grupta ise demans, davranış bozukluklarına eşlik eden spastik paraparezi ön plandadır. Erişkin yaşta başlangıç nadirdir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genellikle demans ve psikiyatrik bulgularla ortaya çıkar. Piramidal bulgular eklenebilir.

BT/MRG, bulguları karakteristiktir. Özellikle geç infantil tipinde sentrum semiovalenin ak maddesinde yaygın simetrik bozukluk görülür. BT'de hipodens görülen bu bölgeler MRG'de hiperintensdir(118) (Resim 22,23). Periferik ak madde arkuat lifler dahil olmak üzere, hastalığın geç dönemine kadar etkilenmez. Bu değişiklikler inflamatuvar reaksiyon eşlik etmeksizin demiyelinasyon ve gliozisten oluşur, bu nedenle anormal kontrast tutulumu yoktur. Hastalık ilerledikçe artan atrofiye beyin maddesinde azalma, dansite, sinyal değişiklikleri görülür. Beyinte atrofi gelişirken, ventriküler genişler(106,107).

Ak madde donuk, teberişimsi beyazdan griye renk alır. Serebellum küçük foliaları atrofiktir. Ak madde de sülfatid birikimi gösteren metakromatik granüler cisimler görülür(28).

Krabbe'nin globoid hücre lökodistrofisi

Burada galaktoserebrozid betagalaktosidaz eksikliği serebrosidin normal yıkımını durdurur. Tanıya lökositlerde enzim eksikliğinin gösterilmesiyle varılır. Miyelinasyon ve miyelin yapım-yıkımı oluşur, oluşmaz serebrozid ak madde içindeki histiositlerin lizozomlarında birikir. Globoid hücrelerin oluşumu hastalık için karakteristiktir. Ayrıca, oligodendrositler üzerine toksik etkisi olabilen galaktosfingosin oluşur, böylece miyelin yapımı kusurlu olur.

Hastalık genellikle 1-6 aylar arasında belirginleşir, fakat bazen neonatal dönemde görülebilir. Klinik olarak psikomotor gerileme, hipertoni, ateş, körlük, opistotonus, vejetatif duruma geçiş ile 1-3 yaşları arasında ölümle sonlanır. Nadiren hastalık daha geç başlar ve çok sinsi seyreder. BOS'ta hafif protein artışı görülebilir. Hastalığın belirtileri sinir sistemine sınırlıdır. Yaygın serebral demiyelinasyon vardır. Arkuat lifler etkilenme eğilimindedir. Sekonder akson kaybı ve gliosis eşlik edebilir. BT hastalığın erken döneminde kaudat başlarında, talamusta, yüksek dansite gösterir. Buna perietal lobların ak maddesindeki düşük dansite eşlik edebilir. Hafif periferik kontrast tutulumu tanımlanmıştır. MRG'de özellikle parie-

tal loblarda olmak üzere derin serebral ak maddede değişen non-spesifik sinyal artışı vardır. Hastalık ilerledikçe diffüz serebral atrofi gelişir.

Krabbe hastalığında demiyelinasyon örneği klasik demiyelinasyonlardan biridir. Beyin genellikle küçük ve atrofiktir. Serebrum kesiti, subkortikal arkuat liflerin korunmasıyla korona radiata ve sentrum semiovale'nin renk değişimiyle birlikte tipik lökodistrofi görünümüne sahiptir. Ağır etkilenen bölgelerde ak madde küçük kistik alanlarda fibröz ağ yapısındadır. Serebellar ak madde de daha az olmak üzere etkilenir.

Histolojik görünüm tipiktir, astrogliosis ile belirgin miyelin kaybı, globoid ve epiteloid hücrelerin demiyelinasyon alanlarında kümelenmesi görülür(28).

Adrenölokdistrofi (ALD): Peroksizomal hastalıkların en sık karşılaşılanıdır. X'e bağlı geçiş gösteren hereditör bir hastalıktır. Acyl-CoA sentetaz eksikliğinden ileri gelir. Bu eksiklik çok uzun zincirli yağ asitlerinin etkin yıkımını önler.

ALD dört klinik biçimde ortaya çıkabilir. Klasik ALD Adrenomiyelonöropati (AMN), neonatal ALD, semptomatik heterozigotlar. Belirtiler genellikle 5-7 yaşları arasında görülür. Nörolojik bulgular adrenal yetersizliğin önüne geçebilir ve araya giren infeksiyonlarla hızlanabilir. En sık karşılaşılan bulgular, regresyon, davranış bozuklukları ile birlikte görme, işitme bozukluklarıdır.

Ak maddedeki simetrik değişiklikler, genellikle peritrigonal bölgelerde ilk bulgudur, korpus kallosum ve spleniuma doğru uzanır. Oldukça karakteristik olan bu bulgu, juvenil başlangıçlı Krabbe hastalığında olduğu gibi diğer bazı durumlarda da görülebilir. Bozukluk çevreleyici bir şekilde oksipital lobları ve hemisferlerin daha ön bölgelerini etkiler. Medial ve lateral genikulat cisimler ve komşu talamus, üst ve alt brakiumlar genellikle etkilenir. Piramidal yollarda ve krus serebrinin medial parçasında fronto-pontin liflerin kurtulmasıyla oksipito-temporo-parieto-pontin liflerde

değişiklikler vardır. Lateral leminiskuslar ve serebellar ak madde etkilenir. Hastalığın diğer lobların ak maddesini etkileyerek ya da asimetrik tek yanlı başladığı atipik olgular bildirilmiştir(28,30,98).

Etkilenen serebral ak madde tipik olarak 3 bölgeden oluşur:

- 1- Glial lif ağının, miyelinin yerini aldığı *santral bölge*. Bazen bu bölgede kavitasyon ve kalsifikasyonla birlikte nekroz görülür.
- 2- Aktif enflamatuar değişikliklerinin eşlik ettiği demiyelinasyonun bulunduğu *ara bölge*. İntravenöz kontrast tutan bölgedir.
- 3- Enflamatuar reaksiyonsuz demiyelinasyonun görüldüğü *periferik bölge*(107).

Kontrastsız BT'de tüm anormal bölge düşük dansitelidir, fakat kontrast tutan bölge hiperdens bir band şeklinde daha belirgindir. MRG'de lezyon T_2W 'de yüksek sinyal, T_1W 'de düşük sinyal gösterir. Sinyal değişikliği periferde daha belirgindir. Hastalığın ilerlediği olgularda atrofi görülür ve düşük dansite daha az belirgin hale gelir, atrofi baskın bulgu olur.

X'e bağlı adrenomiyelonöropati (AMN) nedeni, ALD'ye benzer bir enzim eksikliğidir. ALD'nin görüldüğü ailelerde saptanır. ALD'den farklı olarak erişkin yaşlarda ortaya çıkar. Demiyelinasyon, kortikospinal ve spinoserebellar yollarda en belirgindir, beyin sapına uzanır. Fronto-pontin kadar, oksipito-temporo-parieto-pontin lifler etkilenir, böylece sinyal değişikliği krus serebrinin bütün genişliğini çarpazlaşmış olarak görülür. Bu bölge medial leminiskusu içine almasıyla devam edebilir. Serebellar ak madde de etkilenir, fakat serebral ak madde çoğunlukla sağlamdır. Genellikle MRG bulgu verinceye kadar hastalık ilerlemiştir. X'e bağlı geçişli ALD'de belirti veren kadın taşıyıcılarda hastalığın seyri genellikle selimdir, ve AMN'ye benzer. BT bulguları, normal ya da, AMN ya da ALD'ye benzer değişiklikler gösterebilir.

Otopside ALD'de sık karşılaşılan bulgu serebral atrofi ve ventriküler dilatasyondur. Bununla birlikte, serebral korteks normal, bozukluk ak maddeye sınırlıdır. Hastalığın erken dönemlerinde değişiklikler oksipital bölgede en belirgindir.

Hastalık ilerledikçe, demiyelinasyon oksipitalden parietal ve posterior temporal loblara doğru ilerler. Bu bölgeler, fiksasyondan önce sert ve jelatinimsi kahverengi görünür. Demiyelinizasyon, miyelinin korunduğu, bazı küçük alanların olabildiği diğer lökodistrofilere göre yaygın ve tamdır. Demiyelinasyon oksipital bölgede, simetrik frontal loblarda asimetrik olma eğilimindedir. Kortikospinal yollardaki sekonder dejenerasyon, kapsula internanın arka bacağına, serebral pedonküllerde, ponsta gri, büzüşmüş görünüme neden olur. Serebellar ak madde de tutulur.

Histolojide, korteks normaldir. Değişiklikler ak maddeye sınırlıdır. Ak maddedeki değişiklikler tam miyelin kaybı, yaygın astrogliazistir. Subkortikal ak madde korunmuştur. ALD'de perivasküler inflamatuvar hücrelerin birikmesiyle belirgin inflamatuvar reaksiyon görülür(28).

Alexander hastalığı (AL)

Süt çocuklarında, genç erişkinlerde ve erişkinlerde bildirilen nadir bir hastalıktır. Enzim defekti saptanamamıştır. Çocuklarda, hidrosefali, spastisite, nöbetler ile psikomotor retardasyon ve megalensefali vardır. Belirgin ailevi özellik göstermeksizin sporadik olarak görülür. BT'de başlıca frontal ak maddeyi tutan, diğer bölgelerin nispeten etkilenmediği hipodensite görülür.

Özellikle frontal hornlarda olmak üzere yan ventriküllerde genişleme olabilir, kaudat çekirdeklerde kontrast tutulumu bildirilmiştir. Tanı sadece beyin biyopsisi ile kesinleştirilebilir. Biyopsi örneğinde demiyelinasyon ve çok sayıda Rosenthal benzeri cisimlerin gösterilmesi tanıya götürür(28,41).

Canavan Hastalığı (CH)

Canavan hastalığı ya da sinir sisteminin süngersi dejenerasyonu daha sık musevi çocuklarda bildirilmiştir. Matalon ve ark. CH'da aspartoacylase eksikliğiyle N-acetyl aspartic asidüri tanımlamıştır. CH üç klinik formda görülebilir: konjenital, klasik infantil ve juvenil. literatürde 150 civarında hasta bildirilmiştir(32,33,115,116,117,118,119).

Tipik olarak yaşamın ilk 6 ayında başlar, apati, motor aktivite azalması, hipotoniyi izleyerek spastisite körlük ve sonunda dekortikasyon gelişmesiyle karakterizedir. Koreoatetoid hareketler ve miyoklonik nöbetler olabilir(28,41,107). Çarpıcı bulgusu makrosefalidir. Klasik bilgi ölümün genellikle 4 yaşından önce olduğu şeklindeyse de son yayınlar ve bizim verilerimiz bu sürenin en az 2 katı kadar aşılabileceği yolundadır(33). Hastalık nadiren doğum sırasında ortaya çıkar ve birkaç hafta içerisinde ölümle sonlanır. Bazen de hastalık daha geç ortaya çıkabilir ve makrosefalisiz seyredebilir(41,118).

BT ve MRG T₁W'de bütün serebral ak maddede düşük dansite görülür. Uygun klinik tabloda bu değişiklikler karakteristiktir, fakat patognomik değildir.

Bazı olgularda arkuat liflerin sentripetal yayılımla erken dönemde etkilendiği görülür, bazı olgularda ise arkuat lifler nispeten sağlam kalır. Özellikle hızlı progresyon gösteren olgularda, internal ve eksternal kapsüller etkilenir. Serebellar ak madde de genellikle etkilenir. Patolojik kontrast tutulması yoktur. Hastalık ilerledikçe atrofi çarpıcı bir bulguya dönüşür(107,118,121,122).

Beyin normalden ağırdır. Koronal kesitlerde ak madde demiyelinize, yumuşak jelatinimsi, gri renkte ve süngersi yapıdadır. Diğer lökodistrofilerin aksine CH'nın demiyelinasyonu öncelikle "U" liflerini tutar. Oksipital loblar frontal ve parietal loblardan daha çok etkilenmiştir. Globus pallidus ağır şekilde etkilenirken beyin sapı ve M.spinalis daha az etkilenir. Serebellum atrofiktir(28).

Pelizeaus - Merzbacher Hastalığı (PMH):

PMH'nin klasik formu yaşamın ilk dekadında klinik olarak belirginleşir.

Yavaş ilerleyen, X'e bağlı resesif bir bozukluktur. Nistagmus, başın aralıklı sallanma hareketleri, ataksi, koreoatetoid hareketler ve psikomotor gerilik ile karakterizedir. Yakında Koeppen ve ark., proteolipid appoprotein (Lipophilin)'nin yokluğu ile miyelin lipidlerinde belirgin eksiklikler buldu(34). Genetik kusur X kromozomuna lokalize edilmiştir(35).

PMH'nin klinik olarak klasik, konjenital ve transizyonel olmak üzere 3 tipi vardır. Klinik tablo oldukça tipiktir, belirgin görme kaybı olmaksızın çarpıcı nistagmus görülür. Genellikle ilk yaş içerisinde başlar. Horizontal ya da rotatuar olan nistagmusa osilatuar baş hareketleri eşlik eder.

Bir erkek çocukta konjenital stridorla birlikte nistagmoid göz hareketlerinin görülmesi PMH kuşkusunu artırır. BT/MRG'de beyin ve serebellum atrofik, ventriküller geniş, korteks normalden yama şeklinde demiyelinasyon görülür. Nöropatolojide, yama şeklinde demiyelinasyona değişen ölçüde astroglizis'in eşlik ettiği görülür. Kan damarları çevresindeki alanlarda miyelin daha iyi korunmuştur ve "tigroid" ya da "leopard derisi" örneğinde demiyelinasyon görülür. Mikroskopik olarak lipid içeren makrofajların birikimiyle demiyelinasyon bulgusu vardır. Aksonlar oldukça iyi korunmuştur(28).

Cockayne sendromu:

Cockayne sendromu geç süt çocukluğu döneminde görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Cücelik, sağırılık, katarakt, retinal pigmentasyon, optik atrofi kalınlaşma kafa duvarı, mental gerilik başlıca bulgulardır. Enzim defekti gösterilememiştir(41).

BT/MRG'de bazal ganglia ve periventriküler ak madde de kalsifikasyon, lobar ve periventriküler ak madde de birbiriyle birleşen hafif demiyelinasyon, bildirilen olgularda arkuat lifler sağlam kalmıştır(98).

Nöropatolojik değerlendirmede, beyin küçük, leptomeninksler diffüz kalındır. Optik atrofi saptanır. Koronal kesitte özellikle bazal ganglia'da olmak üzere yaygın kalsifikasyon ile uyumlu kumlu bir yapı görünür. Ventriküler sistem orta derecede genişlemiştir. Serebellum'da atrofiktir.

Mikroskopik olarak, ak maddede "leopar derisi" örneğinde demiyelinasyon ve kalsifikasyon görülür, oysa diğer alanlarda kalsifikasyon kan damarlarıyla ilişkisizdir(28,107).

Sudanofilik Lökodistrofiler

Sudanofilik lökodistrofiler terimi radyolojik, biyokimyasal ve nöropatolojik olarak sınıflandırılmayan lökodistrofiler için kullanılır.

Nöropatolojide, demiyelinasyon alanlarında MLD'deki gibi metakromatik cisim, Krabbe hastalığındaki gibi epiteloid hücreler, AL'deki gibi Rosenthal lifleri ya da Canavan hastalığındaki gibi süngersi değişiklikler görülmez. Bu tabloların biyokimyası ve moleküler biyolojisi berraklaştıkça bu tablolar sudanofilik lökodistrofiler grubundan daha spesifik ve uygun gruplara ayrılacaktır(28,41,107).

GRİ VE AK MADDEYİ BİRLİKTE ETKİLEYEN ÇOCUKLUK ÇAĞININ METABOLİK BOZUKLUKLARI

Çoğu metabolik hastalıklar, biri diğerinden daha belirgin olmak üzere gri ve ak maddeyi etkilerler. Bazı durumlarda ise gri ve ak madde eşit düzeyde etkilenir. Mitokondri ve peroksizomlardaki enzim eksiklikleriyle birlikte olan bozukluklar bu gruba en iyi uyanlardır.

Mitokondrial bozukluklar

Mitokondriler, sitoplazmik iplikli yapılardır. Solunum zincirine katılan çok sayıda polipeptid enzimlerin yapımı için gereklidirler.

Mitokondrial sitopatiler, mitokondri disfonksiyonunun karakteristik bir grubunu oluştururlar. Mendel yasalarına göre geçmezler, maternal kalıtım gösterirler. Biyokimyasal temellere göre sınıflandırılırlar(38).

Görüntüleme yöntemleriyle saptanan morfolojik değişiklikler, bu grup hastalıkları işaret eder, fakat özel bir enzim defekti için genellikle spesifik değildir. Subakut nekrotizan ensefalomiyelit (Leigh sendromu), MELAS (mitokondrial ensefalomiyelopati, laktik asidoz ve inmeye benzer epizodlar), MERRF (miyoklonik epilepsi ile "ragged red fiber"), Kearns-Sayre sendromu bu grubun tipik örnekleridir.

Mitokondrial bozuklukların tanısı en uygun olarak klinik radyolojik, patolojik, biyokimyasal ve moleküler bozuklukların birlikte değerlendirilmesiyle konur. Mitokondrial bozukluklar genellikle yaygındır, kas biyopsisi tanı sürecinde ilk adımlardan biridir. Gomori'nin modifiye trikom boyasıyla biyopside "ragged red fiber" elektron mikroskopisinde ise mitokondri bozukluklarının spektrumu, mitokondrilerin, büyüklük, şekil, krista örnekleri, inklüzyon bozuklukları gösterilir(38).

Peroksizomal bozukluklar

Peroksizomlar, küçük intraselüler organellerdir. Bir matriksi çevreleyen tek yapraklı bir membrandan oluşurlar. Hem membranlarında hem de matrikslerinde solunum enzimlerini taşırlar. Peroksizomlar çok uzun zincirli yağ asitleri ve doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu için yaşamsaldır. Peroksizomal bozuklukların temelinde birçok herediter, metabolik kusur vardır. Bu enzimlerin bir ya da birkaçının eksik fonksiyonu ya da yokluğu bu grup hastalıkları oluşturur. Bunların çoğunda santral ve periferik sinir sistemi etkilenir.

SSS'de başlıca nöronal migrasyon bozukluklarına ve simetrik demiyelinizasyona neden olurlar.

Peroksizomal hastalıkların bazısında tanıdan klinik olarak kuşku- lanılabılır fakat diğerlerinde ortaya çıkış şekli özgül olmaktan uzaktır. Tanı biyokimyasal olarak doğrulanır.

Bu gruptaki hastalıkların çoğunda görüntüleme yöntemlerinden elde edilen veriler az çok spesifiktir ve birçok klinik bozukluklardan önce görülebilir.

Bu gruptaki hastalıklar tek bir enzim aktivitesindeki azalma ya da çok sayıdaki enzim aktivitesindeki değişmeye göre iki gruba ayrılır. Birinci grubun prototipik üyesi ALD'den daha önce söz edilmişti. Burada patoloji ve nörolojik görüntüleme bakımından ilginç olan neonatal ALD ve Zellweger sendromuna değinilecektir.

Neonatal ALD'de sentrum semovolede ağır ve belirgin miyelin kaybıyla çarpıcı bulgular ak maddeye sınırlıdır. Neonatal ALD, ağır demiyelinasyon ve belirgin oksipital lob etkilenmesiyle klasik ALD'ye benzer. Neonatal ALD, kortekste ince polimikrogrfi göstermesiyle klasik ALD'den ayrılır.

Zellweger sendromu gibi peroksizomal bozukluklarda alışılmamış kombinasyonlarda bozukluklar vardır. Bunlar beynin olgunlaşması sırasında peroksizomal enzim disfonksiyonunun etkisini gösteren nöronal migrasyon ve peroksizomların süren disfonksiyonuyla uyumlu aktif demiyelinasyondur.

Zellweger sendromunda, gri madde nöronal heterotopi ile birlikte belirgin polimikrogri gösterir. Ak maddede ise hafi demiyelinasyon ve astrogliosis vardır. Zellweger sendromunda diğer bulgular, dismorfik yüz (yüksek alın, epkantal kıvrım), oküler bulgular ve patellanın kalsifik beneklenmesidir.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NON-İNFEKSİYÖZ ENFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR

Bu grupta miyelinoklastik bozukluklar yani inflamatuvar sürecin miyelin yıkımına sebep olduğu hastalıklar yer almaktadır. Bunlar sırasıyla MS, Devic hastalığı, Balo'nun konsantrik sklerozu, miyelinoklastik difüz skleroz (Schilder 1912 tipi), transizyonel skleroz, akut dissemine ensefalomiyelit, akut hemorajik lökoensefalopatidir(40,41).

Burada başlıca çocukluk çağı MS'i ve MDS gözden geçirilecektir.

Çocukluk çağında multipl skleroz

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin multifokal, yineleyici belirtilerle seyreden enflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıdır. 20-40 yaşlarındaki genç erişkinlerde en sık rastlanan nörolojik hastalıktır. Ekvatordan kutuplara doğru ılıman kuşakta MS sıklığı belirgin artar. Bu epidemiyolojik özellik, çevresel bir faktörün (virus ?), genetik yatkınlığı olan kişilerde bu tabloyu ortaya çıkardığını düşündürür(39,40). Hastalık kadınlarda erkeklere göre daha sık (2:1) görülür. Sağlık koşulları daha iyi olanlarda sık görülmesi, bu bölgelerde yaşayan çocukların MS'e karşı bağışıklık sağlayan bazı faktörlerle karşılaşmamasıyla açıklanır.

Hastalık tek yanlı optik nöropati gibi monosemptomatik ya da beyin sapı bulguları gibi polisemptomatik başlayabilir. Hastaların büyük bir grubunda yineleyici (remitting-relapsing), nispeten küçük bir grupta ise progressif seyrederek. MS tanısı klinik bir tanı olup, özgül bir tanı testi yoktur. BOS incelemesi, uyarılmış potansiyeller, MRG bulgularıyla desteklenir(41).

Görüntüleme yöntemlerine çarpıcı bulgular, özellikle T₁W MRG görüntülerinden elde edilir. Burada küçük izole lezyonların asimetrik, başlıca lobar ve periventriküler dağılımı dikkat çeker. Arkuat liflerde % 40 oranında lezyon bulunur. Olguların % 17'sinde kortikal lezyonlar görülür. Korpus kallosum, kapsula niterna, beyin sapı, serebellar ak madde ve serebellar pedonküller genellikle etkilenir. Aktif lezyonlar kontrast tutar(98).

MS'in nöropatolojik işareti perivenüler inflamasyon ve demiyelinizasyon ile karakterize MS plaklarıdır.

Çocukluk çağında MS sık olmasa da karşılaşılan bir tablodur. Hastalığın 10 yaşından önce ve 50 yaşından sonra başlama olasılığı % 5'ten azdır(40). 10 yaşın altında MS sıklığı % 2.2 olarak bildirilmiştir(41). Gall'in 40 oğludan oluşan serisinde başlangıç yaşı 12-13'tür(50).

MS'in çocukluk çağında gerçek sıklığı nedir?

Burada na sorun pediatrik nörologların çocukluk çağında gördükleri gelip geçici belirti ve bulguları (optik nöropati, diplopi, ataksi vb) ve nedeni anlaşılmasından düzelen atipik ensefaliti olan çocukları ileri yaşlarda izleyememeleridir. Klasik tablonun gelişmesi için gereken süre çocukluk çağından uzundur(41).

MS'in erişkindeki sık ortaya çıkış biçimi optik ya da retrobulber nevrittir. Bu tür nöropati çocukluk çağında siktir. Bir çalışmada, nedeni bilinmeyen optik nöropati geçiren çocuklar 5-15 yıl izlendiğinde, 8 (% 27) olgu orjinal hastalıktan sonra değişik dönemlerde MS geliştirmiştir. 6 çocukta, optik nöropatiden 2.5 yıl sonra disseminasyon bulguları gözlenmiştir. Diğer 2 olguda ise 12-16 yıl sonra MS ortaya çıkmıştır.

Bye ve ark.'nın 5 olguluk grubunda, 3 olguda MS ensefalopatik bir tabloyla başlamış, mental bozukluklar eklenirken, erişkin MS'te nadir görülen epileptik nöbetler 3 olguda saptanmıştır(51).

MS'in 16 yaşın altında başladığı 125 olguyu içeren Kanada çalışmasında ise tablonun kızlarda sık görüldüğü, duysal tutulumun tam düzelmeye ön planda görüldüğü ve yineleyici tipte seyrettiği ortaya konmuştur(46).

Çocukluk çağı MS'inin ayırıcı tanısında infeksiyöz, parainfeksiyöz, toksik, metabolik, vasküler ve neoplastik nedenlerin dışlanması gerekir. Yineleyici seyir, Leigh hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, moya moya hastalığı, homosistinüri, hiperammonyeminin çeşitli formlarında görülebilirse de klinik ve laboratuvar bulguları genellikle doğru tanıyı gösterir.

Miyelinoklastik diffüz skleroz (MDS, Schilder 1912 tip)

Schilder 1912'de ilk olarak "encephalitis peraxialis diffusa" adıyla tabloyu tanımlamıştır. İzleyerek bu tablo Schilder hastalığı adını almıştır(55).

İzleyen yıllarda Schilder hastalığının tanımı konusunda bir karışıklık belirmiştir. Schilder'in 1912'deki olgudan sonra tanımladığı iki olgudan birinin "subakut sklerozan panensefalit" diğerinin ise "Adrenolökodistrofi" olduğu anlaşılmıştır. Poser MDS'nin MS'in farklı ve oldukça nadir bir formu olduğunu belgelemiştir(56,57). MDS başlıca çocukları etkiler, radyolojik, biyokimyasal patolojik incelemelerde belgelenmiş olgu sayısı azdır. En önemli özelliklerinden biri kortikosteroidlere verdiği dramatik yanıtıdır(56,57,58).

BT'de 1 ya da 2, büyük, genellikle sentrum semiovale de hipodens, kitle etkisi olan, kontrast verdikten sonra halka şeklinde kontrast tutan lezyonlar görülür(56,57). MRG'de ise uygun bölgelerde T₂W görüntülerde hiperintens, orta kısımda kistik bölüme karşılık gelen hipointens alanlar saptanır(58). Bu kistik değişiklikler ve kitle etkisi gösteren demiyelinasyon alanları radyolojik olarak hatta bazen biyopsi örneklerinde bile yanlışlıkla primer ya da metastatik SSS tümörleriyle karışabilir(58,59).

Bildirilen çalışmalarda lezyonların nöropatolojisi MS ile uyumlu bulunmuştur(56,57). Otuzbir olgunun yayınlandığı benzer olguları içeren bir çalışmada bu lezyonların MS ile ADEM arasında histolojik özellikler gösterdiği bildirilmiştir(59).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi poliklinik ve servisinden 1988-1994 Nisan ayları arasında izlenen 16 yaşın altında, öykü, nörolojik muayene ve inceleme yöntemleriyle (kan, idrar incelemeleri, idrar ve lökositlerde ASA aktivitesi ölçümü, ACTH stimülasyon testi aminoasidüri, BOS incelemesi, EMG, EEG, UP, BT/MRG gibi nörolojik görüntüleme yöntemleri, nöropiskolojik değerlendirme sural sinir ve beyin biopsisi gibi) SSS'i ak madde hastalığı tanısına varılan olgular seçilmiştir. Seçilen bu olgularda klinik, yapılabilen biyokimyasal testler yanısıra başlıca nörolojik görüntüleme yöntemleri tanıda temel alınmış, diğer bulgularla tanı desteklenmiştir. Tanıya varırken Tablo 2,3,4,5'teki özellikler ve kaynaklar gözönüne alınmıştır(62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98).

BT/MRG incelemelerinde farklı cihazlar kullanılmıştır.

BT'lerin hepsinde, MRG'lerin bazılarında kontrast madde kullanılmıştır.

ASA tayini Austin ve ark.'nın yöntemi kullanılarak Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalında yapılmıştır(108). Görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesinde kullanılan tanı sınıflaması ve kaynaklar tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 : Görüntülerin değerlendirilmesinde kullanılan tanı sınıflaması ve kaynaklar

	<i>Kaynak No</i>
<i>Herediter bozukluklar</i>	
1. Lizozomal bozukluklar	66,67
2. Mitokondrial bozukluklar	62,63
3. Canavan Hastalığı	102
4. X'e bağlı adrenölokodistrofi	65,68
5. Adrenomiyelonöropati	64,69
6. Psödoneonatal adrenolökodistrofi	64,70
7. RHizamelik kondroplazi kalsifikans punctata	64,71
8. Cockayne hastalığı	72,73
9. Kromozom bozuklukları	74,75
10. Aminoasidopatiler, organik asidopatiler	76,77
11. Pelizeaus-Merzbacher H.	78,79
12. Kongenital muskuler atrofi ve lökodistrofi	80,81
<i>Akiz Bozukluklar</i>	
12. Multipl skleroz	82,83,101
13. Diğer non-infeksiyöz inflamatuvar bozukluklar	84,85
14. AIDS ensefaliti	86
15. Diğer infeksiyöz inflamatuvar bozukluklar	87,88
16. Santral pontin miyelinolysis	87,88
17. Diğer toksik metabolik bozukluklar	86,90
18. Hipoksik-iskemik bozukluklar	91,92
19. Direkt travma	
20. Hidrosefali	93
21. Radyasyon	94,95
22. Gliomatozis diffuza	96,97
23. Birden fazla olasılık	
24. Bilinmiyor	

Olguların radyolojik incelemeleri, anomalinin, yapısal elemanlarla ilişkisinin gözönüne alındığı standart bir listeye göre analiz edilmiştir.

Yapısal elemanlar Tablo 3'te sıralanmıştır.

Tablo 3 : Radyolojik değerlendirmede gözönüne alınan yapısal elemanların listesi

Serebral korteks	oksipital/frontal/temporal/parietal
Arkuat lifler	oksipital/frontal/parietal/temporal
Lobar ak madde	oksipital/frontal/parietal/temporal
Periventriküler ak madde	oksipital/frontal/parietal/temporal
Kapsula interna	
Eksternal kapsül+ ekstrem kapsül	
Kaudat nukleus	
Putamen	
Globus pallidus	
Talamus	
Korpus kallozum	
Serebellar korteks	
Serebellar ak madde	
Serebellar pedonkulus	
Nukleus dentatus	
Mezensefalon :	santral parça/periferik kenar/kortikospinal yol/tektum/tegmentum
Pons :	santral parça/periferik kenar/kortikospinal yol/tektum/tegmentum

Değerlendirme: Etkilenmemiş/hafif orta etkilenme/ağır etkilenme

Tablo 4 : Lezyonların niteliklerinin değerlendirilmesi

Simetri	: Tamamen simetrik/hafif asimetrik/asimetrik
Yayılım	: Küçük izole lezyonlar/büyük izole lezyonlar/düzensiz birleşmiş lezyonlar/birleşmenin çok belirgin olduğu lezyonlar/bunların kombinasyonu
Sinyal Yoğunluğu	: Hafif-orta anormal/önemli ölçüde bozuk/karışık
Homojenite	: Homojen/non-homojen/iki bölge
Sınır	: Keskin/kuşkulu/karışık

Tablo 5 : Dikkate alınan diğer özellikler

Kalsiyum birikimi	: Yok/var
Gd-DTPA tutulumu	: Yok/var
Ventriküler genişleme	: Yok/hafif-orta/ağır
Serebellar atrofi	: Yok/hafif-orta/ağır
Miyelinasyon	: normal/gecikmiş/yok, çok az miyelinasyon

Elde edilen verilere göre olgular demiyelinizan ve dismiyelinizan SSS hastalığı gruplarına ayrıldı.

Demiyelinizan hastalıklar grubu, çocukluk çağı MS ve MDs grubu olarak sınıflandırıldı. Birinci gruba MS'in çocukluk çağına başladığı, 1971-1994 tarihleri arasında Anabilim Dalımızdan izlenmekte olan 19 olgu katıldı. Dismiyelinizan hastalıklar grubu ise CH ve MLD grubu olarak sınıflandırıldı.

Olgular yaş, cinsiyet, klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından değerlendirildi.

MS grubunda tanıya Poser ve ark.'nın ölçülerine göre varıldı(60). Bu grubun özürülük durumları ise Kurtzke'nin ölçeğine göre değerlendirildi(61). MS grubunda ayrıca hastalığın başlangıç yaşı ve süresi yanında, seyir tipi, özürülük derecesi değerlendirildi.

B U L G U L A R

Serimiz, 27 çocukluk çağı MS'i 12 Canavan hastalığı 5 MLD, 4 MSD olmak üzere 48 olgudan oluşmuştur.

A. NON-İNFEKSİYÖZ ENFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR

I. Çocukluk Çağında MS:

Poser ve ark ölçütlerine göre, 24'ü klinik olarak kesin, 3'ü klinik olarak muhtemel Ms olmak üzere 27 çocukluk çağı MS olgusu incelenmiştir(60).

Olguların 17'si kız, 10'u erkek olup kız/erkek oranı 1.7'dir.

Hastalığın başlangıç yaşı 3-16 arasında değişmektedir. Beş olguda hastalık 10 yaşından önce başlamıştır. 10 yaşın altında MS sıklığı % 0.9 olarak belirlendi. 600 olgudan oluşan erişkin MS grubunun % 4.5'inde hastalık 16 yaşından önce başlamıştır. Hastalığın ilk belirtisinin görüldüğü en küçük yaş 3'tür. Olguların 20 (% 74)'si yineleyici, 7 (% 26)'si sekonder progressif seyir göstermiştir.

Başlangıç kriterleri, olguların 15 (% 56)'inde monosemptomatik, 12 (% 44)'sinde polisemptomatiktir. Mono ve polisemptomatik başlangıç belirtileri tablo 6'da görülmektedir.

Monosemptomatik grupta en sık (% 52) başlangıç belirtisinin unilateral ve bilateral retrobulber nevrit olduğu, polisemptomatik başlangıçta ise en sık (% 48) beyin sapı belirtileriyle karşılaşıldığı belirlenmiştir.

Tablo 6 : Çocukluk çağı MS'inde başlangıç belirtileri

<i>Monosemptomatik</i>		<i>Polisemptomatik</i>	
	<i>Olgu Sayısı (n=14)</i>		<i>Olgu Sayısı (n=13)</i>
Retrobulber nevrit	7	Dengesizlik	1
Unilateral(4)		Paraparezi	2
Bilateral(3)		Beyin sapı sendromu	6
Parestezi	3	Hemiparezi	4
Fasiyal miyokimi	1		
Fasiyal paralizi	1		
N.Abducens felci	1		
Arka kordon ataksisi	1		

Nonsemptomatik duysal belirtiler ise % 21 oranında bulunmuştur.

Hastalık süresi 1-20 yıl arasında değişmektedir. Olguların hastalık süresi tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7 : Çocuk Çağı MS'inde hastalık Süresi

<i>HS</i>	<i>Olgu Sayısı (n=27)</i>
1-5	6
5-10	8
≥	13

HS: Hastalık süresi:

Kurtzke'nin özürlülük ölçeğine göre hastalığın 5 yılı aştığı 21 olguda özürlülük dağılımı tablo 8'de gösterilmiştir.

Hastalığın başladığı 2 yıl içerisinde BT/MRG 4 olguya yapıldı. Bunlar sırasıyla 12 ve 14'er yaşlarındaydı.

Tablo 8 : Çocukluk çağı MS'inde özürlülük durumu

<i>Özürlülük durumu</i>	<i>Olgu Sayısı (n=2)</i>
Minimal nörolojik bulgu ya da özürlülük (1-2.5)	10
Orta derecede özürlülük (3-6.5)	6
Tekerlekli sandalye/yatağa bağımlılık (7-8.5)	5

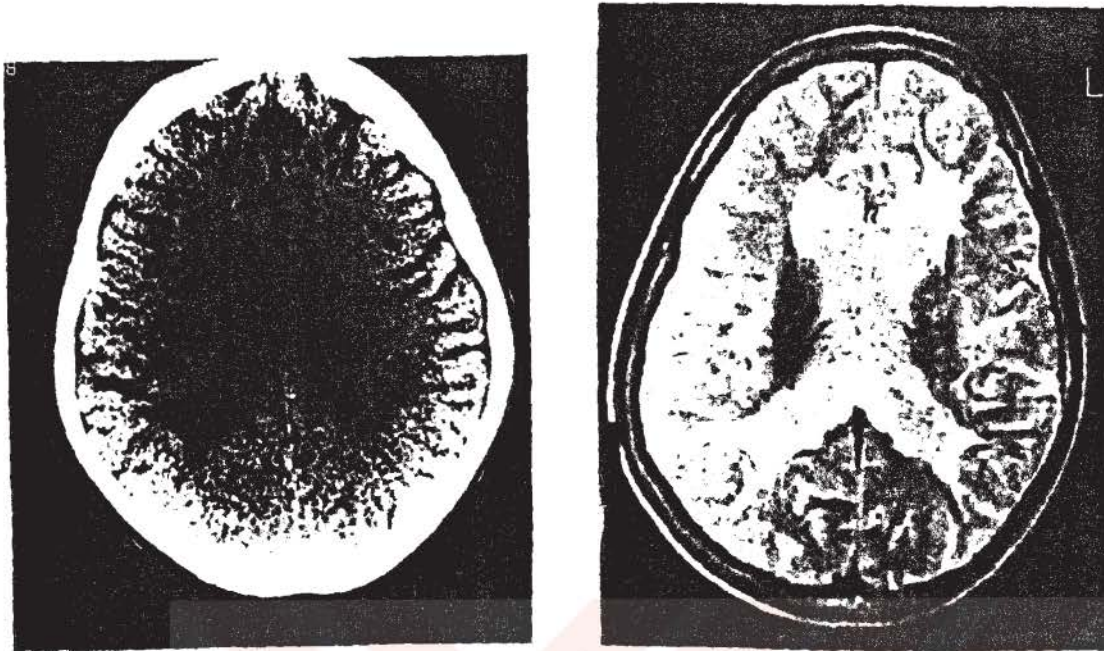
Bu olgulardan biri, ilk yakınmalarının başladığı 12 yaşında (1982) "moya moya" ön tanısıyla incelenmişti. O dönemde, BT'de periventriküler ve subkortikal ak madde de dağınık, sol temporal bölgede konglomerat yapmış hipodens ve kontrast tutan MS plakları saptanmıştır. Aynı olgunun 8 yıl sonra yapılan MRG'sinde T₂W görüntülerinde hemisferlerin arka yarısında, oksipital horna komşu, periventriküler ak maddeyi, simetrik iki yanlı kaplayan ve sağda önde frontal horna komşu hiperintens MS lezyonları görüldü (Resim 2).



Resim 2

Tek yanlı görme kaybı ile başvuran bir olgunun BT'sinde ise yaşıyla uyuşmayan yaygın kortikal ve serebellar atrofi saptanmıştır. MRG'sinde ise periventriküler ve subkortikal ak madde de yer yer kortekse yakın multifokal, T₂W'de hiperintens görünen ve Gd-DTPA tutmayan hiperintens demiyelinizan lezyonlar saptandı (Resim 3a,b).

12 yaşında yineleyen sağ hemiparezi atakları nedeniyle vasküler etyoloji araştırılan bir olguda ise göz ve beyin sapı bulgularının eklenmesi ve MRG bulguları BOS'ta oligoklonal band pozitifliği MS tanısını kesinleştirmiştir (Resim 4).



Resim 3a,b



Resim 4

Sonuçlarımız: 1. MS'in çocukluk çağında % 4.5 oranında görüldüğü; 2. kızlarda daha sık rastlandığını (1.7/1); 3. Başlangıç belirtisinin monoseptomatik optik nöropati (% 52) olduğunu, 4. Ataklardan iyileşmenin tam; özür lülüğün, hastalık süresi 5 yılı aşan olguların % 48'inde minimal bulgular düzeyinde olduğunu 5. Hastalığın, olguların % 74'ünde yineleyici tipte seyrettiğini ortaya koymuştur.

II. Miyelinoklastik diffüz skleroz grubu:

Biri kız, 3'ü erkek olmak üzere, yaşları 4.5, 12,13,14 olan 4 olguda BT/MRG, 2 olguda beyin biopsisi ve klinik izlemeyle MDS tanısına varılmıştır. Birinci olguda tablo monofazik seyrederken 2. ve 3. olguda ATM'den 2 ve 6 yıl sonra gelişmiştir. 4. olguda ise 5 ay sonra klinik ve radyolojik nüks görülmüştür.

Tablo 9 : MDS gelişen olguların klinik özellikleri

No	C	DT	HBV	KLİNİK TABLO
1/DA	K	1986	4.5	Somnolans, hemiparezi, ataksi
*2/EÖ	E	1977	14(8)	Mental yavaşlama, paraparezi
*3/3EA	E	1979	14(12)	Subakut sağ hemiparezi
4/SK	E	1980	13	Konvülziyon, sol hemiparezi

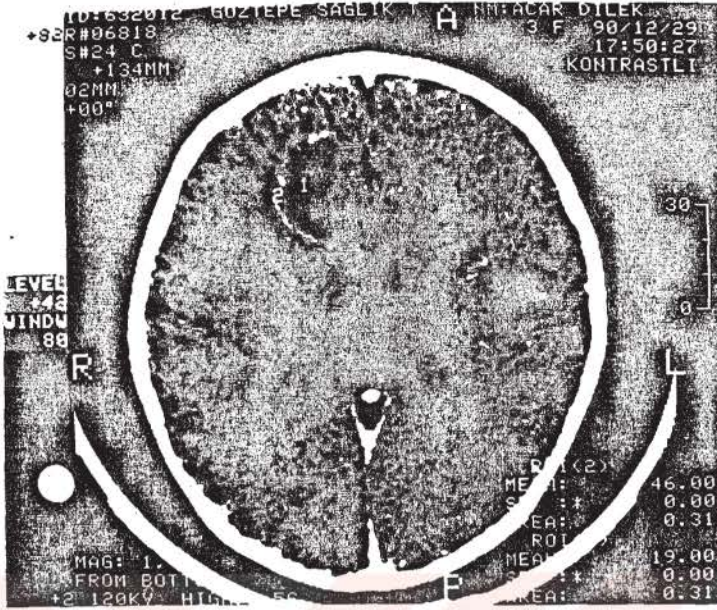
* Bu iki olgu 8-12 yaşlarında ATM geçirmiştir.

Tablo 10 : MDS gelişen olguların laboratuvar özellikleri

<i>No</i>	<i>BOS</i>	<i>EEG</i>	<i>BT</i>	<i>MRG</i>
1/DA	Hafif lenfosit↑	Patolojik	(Resim 5)	(Resim 6,6a)
2/EÖ	Hafif protein↑	Patolojik	0	(Resim 7)
3/EA	N	N	(Resim 8,9)	(Resim 10,11)
4/EK	0	Patolojik	0	(Resim 12,13)

MDS gösteren olguların klinik özellikleri tablo 9'da laboratuvar özellikleri tablo 10'da gösterilmiştir. Olguların EMG ve ileti hızı incelemeleri normaldir.

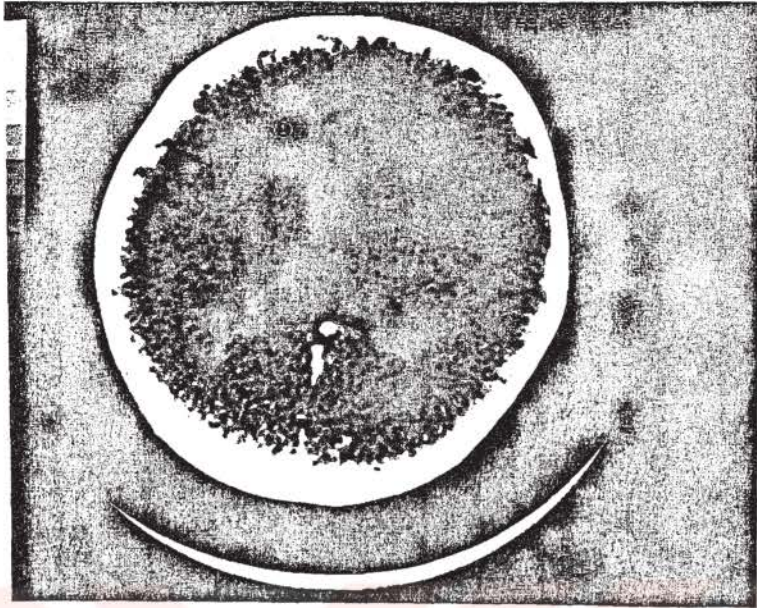
Olguların BT/MRG incelemelerinde, 2 no'lu olgu dışında sentrum semiovale ve periventriküler ak maddede yan ventriküllere ön ya da arka horn'da komşu, 1-2 adet; BT'de hipodens, kitle etkisi olan ve halka şeklinde kontrast tuttuğu; MRG'de T₁W'de aynı özellikleri gösterdiği T₂W'de bu lezyonların hiperintens olduğu görüldü (Resim 5,6,9,10,12,13). Lezyonların merkezlerinin kistik görünümde olduğu dikkati çekmiştir. Bu görünümler apse ve SSS neoplazmı olarak rapor edilmiştir. Lezyonların kortikosteroid tedaviyle kontrast tutmaz hale geldiği ve küçüldüğü izlenmiştir (Resim 6a,b,11). Resim 8'de 3 no'lu olgunun MDS'den 2 yıl önce geçirdiği ATM sırasında üst servikal m.spinalisteki homojen şişmesi görülmektedir. 2 no'lu olguda ise ATM'den 7 yıl sonra gelişen durgunluk ve parapezi tablosu sırasında çekilen MRG Resim 7a,b'de görülmektedir. Sağ'da frontal ve oksipital, solda frontal, perietal oksipital başlıca ak maddeyi tutan, kistik kavitasyon gösteren kitle etkisi olmayan lezyonlar saptanmış ve steroksik girişim yapılmıştır. Lezyonlar ve klinik Adrenokortikotrop hormon tedavisiyle düzelmiştir.



Resim 5 (m.bkz)



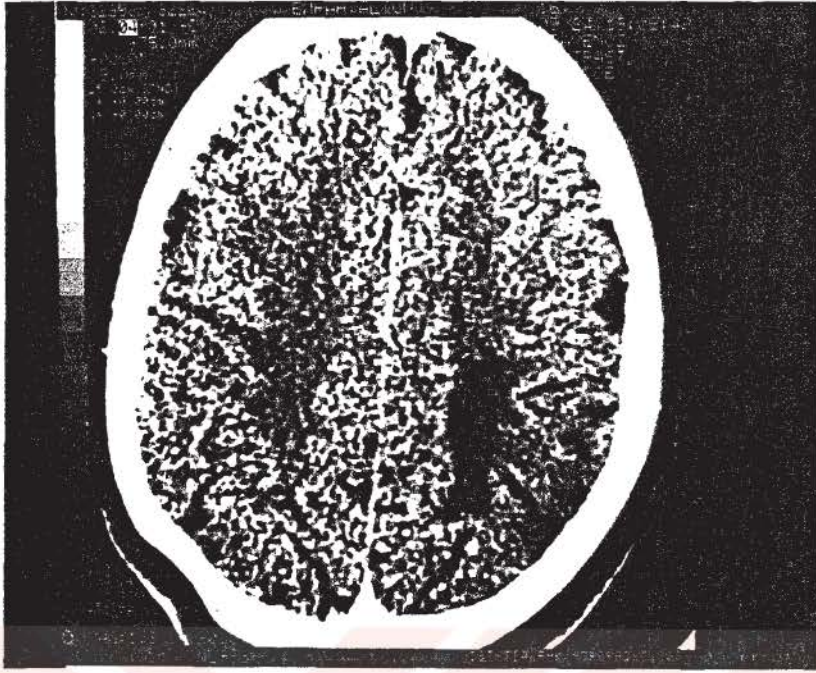
Resim 6a (m.bkz)



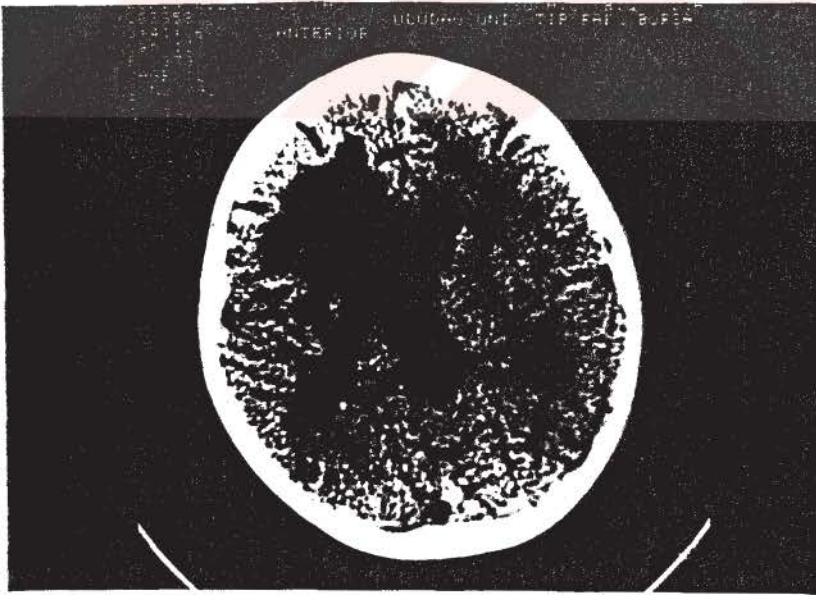
Resim 6b (m.bkz)



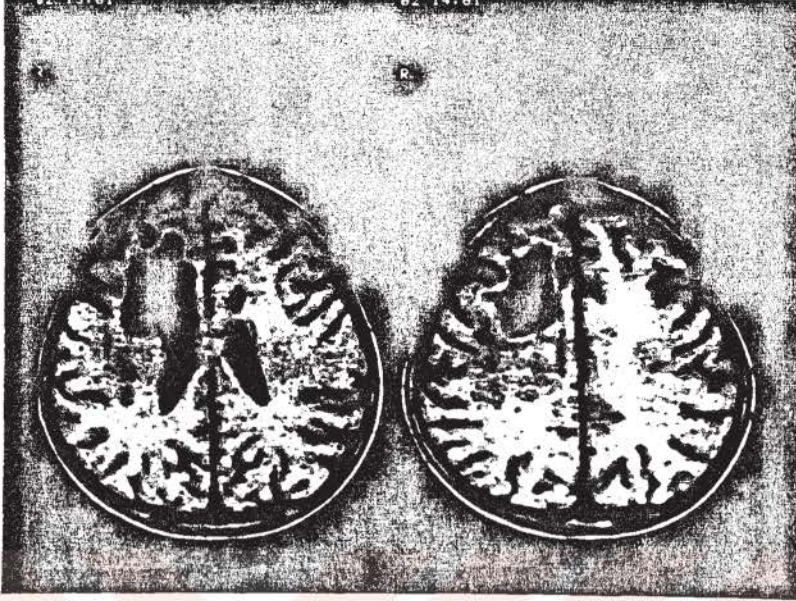
Resim 7a,b (m.bkz)



Resim 11 (m.bkz)



Resim 12 (m.bkz)



Resim 13 (m.bkz)

Resim 12, 13 (No.4, MDS) (BT/MRG): Ventriküler ve supraventriküler seviyede belirgin olarak sağ fronto-parietal lokalizasyonda ve daha az olarak sol lateral ventrikül frontal hornuna komşu bölgede kısa TR/TE kesitlerde belirgin hipointens, uzun TR/TE kesitlerde hiperintens kontrast injeksiyonu sonrası boyanma gösteren bağda belirgin kitle etkisi olan lezyonlar.

Sol frontal bölgedeki lezyona yapılan girişimde, kistten protein konsantrasyonu yüksek bir sıvı elde edilirken lezyondan biyopsi materyali elde edilmiştir. Işık mikroskopisi incelemesinde ince kistik boşlukları içeren ince lifsel özellik kazanmış nöropil üzerine serpilmiş seyrek, çoğu astrosit olan glial hücreler görülmüştür. Örneğin elektron mikroskopisi için hazırlanan blokların incelemesi yurt dışında sürmektedir. No.4'ten ise hem sterotaksi hem de subtotal rezeksiyon sırasında alınan biyopsi örneklerinde gliosis saptanmıştır.

Tüm olgular klinik ve radyolojik olarak tedaviye dramatik yanıt vermiştir (Resim 6a,b, 11) No 1,2,3 sağlıklı ve minimal nörolojik bulgularla izlenmektedir. No.4 spastik sol hemipleji ve kognitif fonksiyon bozukluklarıyla izlenmektedir.

Bulgularımız, MDS'nin monofazik ya da yineleyici tipte MS'e benzer şekilde seyrettiğini, radyolojik bulguların neoplazm ya da abseye benzeyebildiğini, biyopsi verilerinin her zaman yönlendirici olmadığını ortaya koymuş, tablonun kortikosteroidlere verdiği dramatik yanıtı dikkat çekmiştir.

B. LÖKODİSTROFİ GRUBU

III. Canavan hastalığı

Öykü, klinik bulgular ve başlıca görüntüleme yöntemleriyle diğer olasılıklar dışlanarak (Tablo 2. gözönüne alınarak) Canavan hastalığı tanısına varılan 12 hastanın 7'si erkek 5'i kızdır(1.4/1).

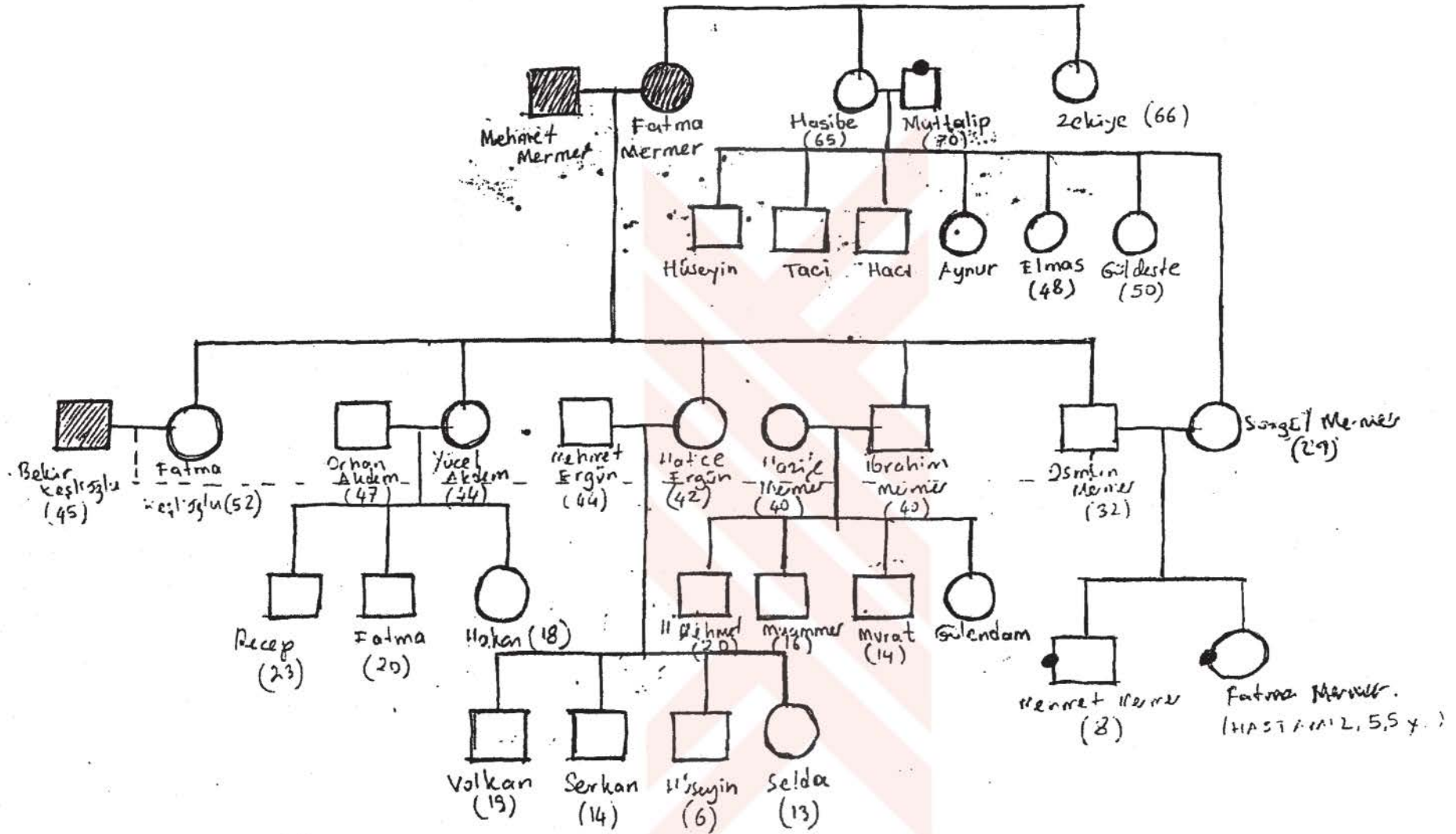
Hastalığın başlangıç yaşı 6-24 ay arasında değişmekte olup, ortalama 18 aydır.

Hastalık süresi 2-14 yıl arasında değişmekte olup ortalama süre 7.4 yıldır

Hastalığın klinik özellikleri tablo 11'de gösterilmiştir.

No 5,6, ayrıca No 7,8 kardeş çocuklarıdır. No.5,6'nın soyağacı Resim 14'de sunulmuştur. No 9, 10 teyze ve amca çocuklarıdır. No 12'nin aile öyküsünde ise 3 başı büyük olan 2 tane de epilepsi akraba tanımlanmıştır. Bunların incelenmesi planlanmıştır.

Olgularda nörolojik görüntüleme yapıldığı dönemde saptanan nörolojik bulgular tablo 12'de sunulmuştur. Olgu 7,8'deki tipik makrosefali bulgusu Resim 15,16'da görülmektedir.



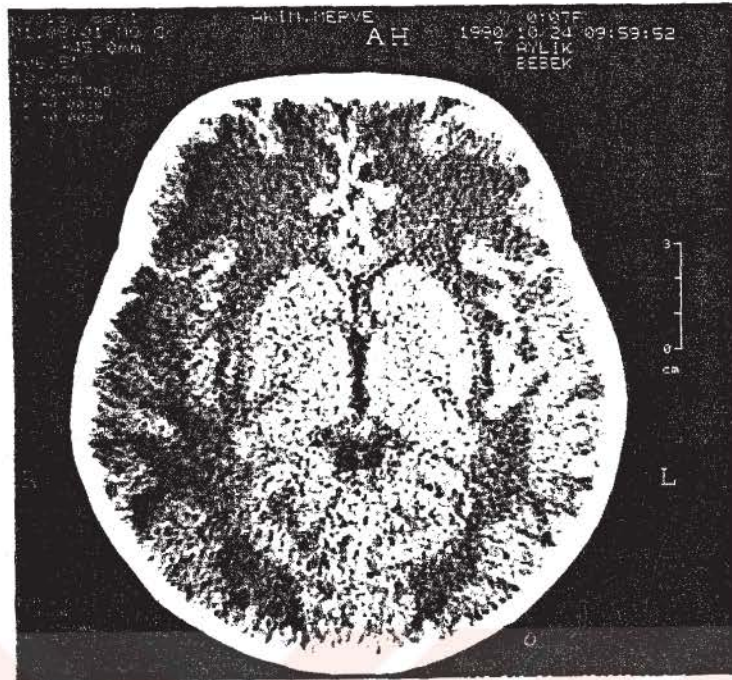
Erkek
 Ex. Erkek
 Kafası büyük Erkek
 Kadın
 Ex. Kadın
 Kafası büyük ~~Kadın~~



Resim 15 (m.bkz)



Resim 16 (m.bkz)



Resim 17 (m.bkz)



Resim 18 (m.bkz)



Resim 19 (m.bkz)



Resim 20 (m.bkz)

Tablo 11 : Canavan hastalığında klinik özellikler

No	C	AÖ	DT	HBY(ay)	BBTS(yıl)	Başlangıç belirtileri
1/GB	K	+	1980	18	10	Dengesiz yürüme
2/HT	K	+	1980	18	22	Dengesizlik
3/MA	E	+	1986	22	6	Baş büyüklüğü, zihinsel yavaşlık, konuşma yetersizliği
4/HA	E	+	1980	18	3.5	Baş büyüklüğü, zihinsel yavaşlık
5/FM	K	+	1987	11	6	Dengesizlik, epilepsi
6/MM	E	+	1986	12	7	Baş büyüklüğü
7/MA	K	+	1990	6	4	Baş büyüklüğü
8/MA	E	+	1986	İntrauterin	4	Baş büyüklüğü, dengesizlik
9/YA	E	+	1989	İntrauterin	1	Baş büyüklüğü
10/EU	E	+	1978	18	10	Baş büyüklüğü, zihinsel yavaşlık
11/ES	K	+	1992	6	1	Motor mental gelişme gerilemesi
12/TK	E	+	1985	6	7	Baş büyüklüğü, motor gelişme gecikmesi epilepsi gecikmesi

C: Cinsiyet, AÖ: Aile öyküsü, DT: doğum tarihi, HBY: Hastalığın başlangıç yaşı, BBTS: Başlangıç belirtilerinin farkedilmesiyle tanı konması arasında geçen süre.

Tablo 12 : CH'de görüntüleme döneminde saptanan nörolojik bulgular

<i>No</i>	<i>C</i>	<i>Y</i>	<i>Nörolojik bulgular</i>
1/GB	K	14	Piramido serebellar sendrom, makrosefali, epilepsi optik disklerde solukluk, epilepsi
2/HT	K	14	Altta paraparezinin eşlik ettiği piramido serebellar sendrom, optik atrofi, makrosefali, mental yavaşlama epilepsi
3/MA	E	8	Makrosefali, mental retardasyon, piramidal bulgular, gövde ataksisi, epilepsi
4/HA	E	5	Makrosefali, motor gelişme gecikmesi, kemik veter reflekslerinde artma
5/FM	K	7	Makrosefali, alt ekstremitelerde baskın piramidal bulgular, epilepsi, optik disklerde solukluk
6/MM	E	8	Makrosefali
7/MA	K	4	Makrosefali
8/MA	E	8	Makrosefali, piramidal bulgular, epilepsi
9/YA	E	15	Makrosefali
10/EU	E	16	Makrosefali, motor, mental yıkım, spastik paraplejiyle giden piramido serebellar sendrom optik atrofi
11/ES	K	2	Motor, mental gelişme gecikmesi
12/TK	E	9	Makrosefali, motor mental gelişme gecikmesi serebellar sendrom

Tablo 13'de CH'de laboratuvar bulguları görülmektedir.

Tablo 13 : CH'de laboratuvar bulguları

<i>No</i>	<i>ASAA</i>	<i>Aminoasidüri</i>	<i>BOS</i>	<i>EEG</i>
1/GB	(-)	non-spesiik	Hafif protein†	Patolojik
2/HT	(-)	(-)	N	"
3/MA	(-)	(-)	N	"
4/HA	(-)	(-)	θ	"
5/FM	(-)	non-spesifik	θ	N
6/MM	θ	(-)	θ	N
7/MA	(-)	(-)	θ	Patolojik
9/MA	(-)	(-)	θ	"
9/YA	(-)	(-)	θ	"
10/EU	(-)	(-)	N	"
11/ES	(-)	(-)	θ	"
12/TH	(-)	(-)	N	"

(-): negatif, θ : Yok, N: normal, ASAA: Arylsulfataz A aktivitesi

Olguların EMG ve ileti hızı incelemeleri normaldi.

Nörolojik görüntülerinin (BT/MRG) değerlendirilmesinde, hemisferlerin lobar, periventriküler ak maddesinin tamamen simetrik, yaygın, homojen tutulduğu, arkuat liflerin istihatsız bütün olgularda etkilendiği, kapsula interna, eksternal kapsül serebellar ak maddenin de tutulduğu görüldü. Anılan dağılımdaki anomali BT'de yaygın homojen hipodensite

şeklinde izlendi ve kontrast madde tutmadı. MRG'de ise özellikle T₂W görüntülerde, belirtilen dağılımda yaygın sietrik homojen hiperintensite görüldü. No 1,2 ve 10'da hafif ventrikül genişlemesi ve serebellar atrofi saptandı. Miyelinasyon yetersiz (Resim 17, 18, 19, 20).

İki olgumuzda (No 2, 10) sural sinir ve beyin biopsisi no.1'de yalnız sural sinir biyopsisi yapılmıştır. Sural sinir biyopsileri normal bulunurken, beyin biyopsisinde yaygın demiyelinasyon ve gliosis ile giden beyin parankim dokusu saptanmıştır.

Son yıllarda CH'nda idrarda N.acetylaspatik asit bakılmasının tanıyı yönlendirmede önemli olduğu bildirilmiştir(44,45). Olgularımızın bu yönden değerlendirilmesi planlanmıştır.

Serimizde, makrosefalinin çarpıcı ve sık bir bulgu olduğu görülmüştür. İki olguda (No 8 ve 9) makrosefalinin intrauterin ultrason incelemesiyle farkedildiği belirlenmiştir. No 6 ve 7 ise klinik belirti veren kardeşleri nedeniyle muayene edildiklerinde makrosefali saptanmıştır. Başka klinik bulgu saptanmayan bu olguların, BT/MRG'leri CH için tipiktir. Kardeş olan No 7 ve No 8'in ebeveynleri dışında tüm olguların anne, babası 1. ya da 2. derece akraba bulunmuştur. Soy ağaçları incelendiğinde otozomal resesif geçişle uyumludur.

Makrosefaliden sonraki çarpıcı bulgular, dengesiz yürüme epilepsi ve optik disklerde soluktur.

Dengesiz yürümenin ön planda gövdeyi etkileyen serebellar ve tarafları etkileyen piramidal bulgulardan kaynaklanan kombine bir yürüyüş kusuru olduğu belirlenmiştir. Epilepsi'nin, olguların büyük çoğunluğunda küçük bir travmadan sonra ortaya çıktığı ve nörolojik tabloyu aşikar hale getirdiği gözlenmiştir. Epilepsi antiepileptiklerle kolay kontrol altına alınabilmiştir. Optik atrofi 4 olguda (3:1) saptanmıştır. Ancak olgularda işbirlikleri oranında belirgin görme kusuru saptanmamıştır.

UP, bazı olgulara uygulanmışsa da sonuçlar değerlendirmeye elverişli bulunmamıştır.

II. Metakromatik Lökodistrofi (MLD)

Beş olgunun 4'ü kız biri erkektir (4:1) klinik tablonun başlangıç yaşı 6-36 ay arasında değişmektedir. Ortalama 26 aydır. Olguların yaş, cinsiyet, akrabalık özellikleri ve başlangıç belirtileri tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14 : MLD olgularının klinik özellikleri

No	C	AÖ	DT	HBV(ay)	BBTS(ay)	Başlangıç belirtileri
1/FA	K	+	1987	42	11	Dengesizlik, düşme
2/KÇ	K	+	1991	18	6	Düşme, yürümeme
3/UG	E	+	1991	22	4	Yürüyememe
4/SU	K	+	1984	36	5(yıl)	Sık düşme, parmak ucunda yürüme
5/YA	K	-	1989	6	6	Motor gelişmede gerileme

C: Cinsiyet, AÖ: Akrabalık öyküsü, DT: Doğum tarihi HBV Hastalığın başlangıç yaşı, BBTS: Başlangıç belirtileriyle tanı konması arasında geçen süre

BT/MRG incelemesi yapıldığı sıradaki nörolojik tablo, tablo 15'de özetlenmiştir.

Tablo 15 : BT/MRG sırasında nörolojik bulgular

NO	
1/FA	Tetraparezi, hiporefleksi, hipotoni, Babinski bulgusu, optik atrofi
2/KÇ	Alta spastisitenin eşlik ettiği tetraparezi, hiporefleksi. Babinski bulgusu, mental retardasyon, optik atrofi
3/UG	Spastik paraparezi, hiporefleksi, Babinski bulgusu mental yıkım
4/SU	Spastik parapleji, hiperrefleksi, Babinski bulgusu optik atrofi, mental yıkım
5/YA	Ağır hipotoni, tetraparezi, arefleksi

Resim 21,22'de 2 nolu olgunun dekortikasyon postürü ve vertikal süspansiyonda parmak uçlarına basması ve genu recurvatum (periferik sinir tutulumu üzerine yerleşen spastisitenin ifadesi) görülmektedir.

Olguların laboratuvar incelemeleri ise tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16 : MLD olgularının laboratuvar bulguları

<i>No</i>	<i>BOS</i>	<i>İdrar ve lökosit ASA aktivitesi</i>	<i>EEG</i>	<i>EMG</i>
1/FA	Protein↑	N↓	N	PN (demyelinizan)
2/KÇ	N	"	Patolojik	"
3/UG	Protein↑	"	Patolojik	"
4/SU	N	"	Patolojik	N
5/YA	N	"	N	PN (demyelinizan)

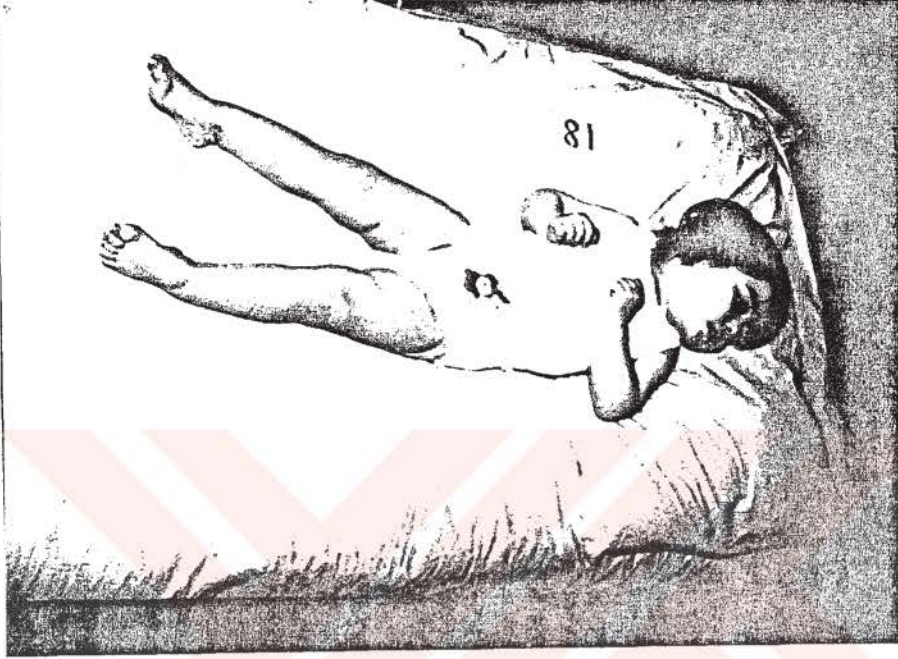
PN: Polinöropati, N: Normal

Beş olgunun hepsinde ayrıca 2 ve 3 no'lu olguların ebeveynlerinde idrar ve lökosit ASA aktivitesi düşük bulunmuştur. Beş olgudan 4'ünde demiyelinizan polinöropati saptanmıştır. EEG'de iki olguda non-spesifik bulgular elde edilmiştir. BOS'ta 2 olguda hafif protein artışı saptanmıştır.

BT/MRG incelemelerinde no 1,2 ve 5'te çok tipik olarak sentrum semiovalenin ak maddesinin simetrik, yaygın, oldukça homojen tutulduğu, periventriküler bölgede bifrontal ve biparietal ak maddede, farklı fokal alanların birleştiği; bu lezyonların BT'de hipodens olduğu, kontrast tutmadığı, MRG T₂W görüntülerde yaygın, homojen hiperintens olduğu saptandı (Resim 23,24).

Olgularımızın hepsinde klinik belirti ve bulgular 4 yaşın altında başlamış olup, geç infantil formu uyumludur. Bununla birlikte 4'nolu olguda periferik sinir tutulumu olmaması, klinik seyrin yavaş olması ve yaşam süresinin 10 yaşını aşması erken juvenil formu uyumlu bulunmuştur.

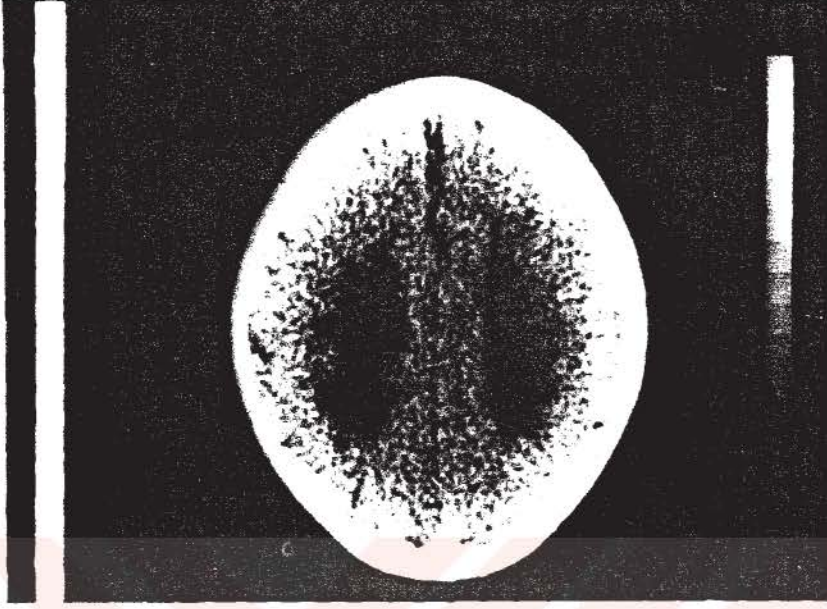
Diğer olguların hespinde tablonun yerleşmesi ve seyri hızlı olup, No 1 ve 5, 2 yıl içersinde kaybedilmiştir.



Resim 21 : 18 aylık, MLD'li kız çocuğunda dekortikasyon postürü (No:2)



Resim 22: Aynı çocuğun vertikal süspansiyonda parmak uçlarına bastığı (spastisite) ve genu recurvatum görünümünü izlenmektedir (No 2)



Resim 23: (BT Sentrum Semiovelede yaygın, simetrik, homojen hipodensite, (kontrast tutmayan)



Resim 24: Aynı olgunun MRG T₂W görüntülerinde, sentrum semiovelede yaygın simetrik homojen hiperintensite. Arkuat lifler tutulmamıştır.

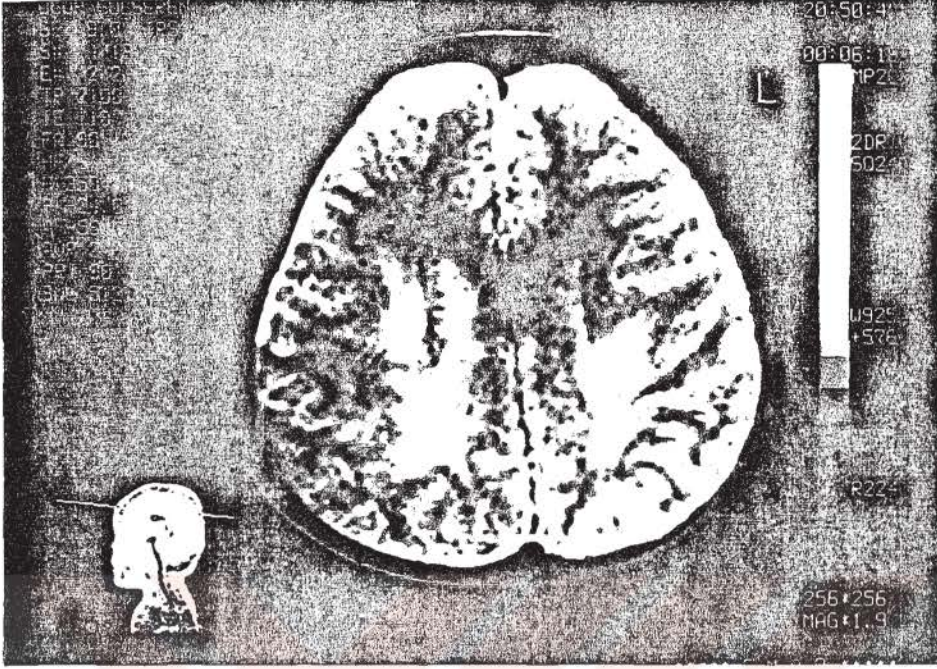
Arkuat liflerin kapsula interna eksternal kapsülün tutulmadığı görüldü. No 5'te yaygın, simetrik homojen hipodensiteye kortikal atrofi ve hafif-orta ventrikül genişlemesinin eşlik ettiği saptandı (Resim 25).



Resim 25: No 5'te yaygın, simetrik homojen ak madde hipodensitesine kortikal atrofi ve hafif-orta ventrikül genişlemesi eşlik etmekteydi.

No 3'te BT ve MRG de ak madde lezyonunun oksipital bölgeden başladığı belirlendi. Lezyon BT'de de MRG'de de kontrast tutmadı. Olgunun ALD yönünden yapılan incelemeleri negatif sonuç verirken, ASA aktivitesi anlamlı düzeyde düşüktü.

Bulgularımız, 1 MLD'nin ortalama 28. ayda yürüme güçlüğüyle başladığını, 2. tablonun kızlarda daha sık görüldüğünü (4:1); 3. İlk bulguların, alt ekstremitelerde zaaf, hipotoni hipo-, arefleksi olduğunu (demyelinizan PNP), bunu alt ekstremiteler de spastisite ve mental yıkımın izlediğini; 4. Anne-baba akrabalığının sık olduğunu; 5. ASA aktivitesinin tüm olgularda ve bazı ebeveynlerde düşük bulunduğunu; 6 BT/MRG'nin tanıyı desteklemede önemli bir rolü olduğunu ancak her zaman klasik görüntünün elde edilemeyeceğini ortaya koymuştur.



Resim 26: No 3 MLD'li olguda ak madde lezyonunun oksipital bölgeden başladığı görülmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Seksenli yılların ikinci yarısında MRG'nin yaygın kullanımı ile SSS'i yapıları özellikle miyelin bozuklukları hakkında daha fazla bilgi elde edilmiştir. MRG bulgularıyla otopsi bulguları arasında yakın bir uyumluluk gösterilmiştir(98,99). Ancak MRG'nin özgüllüğü duyarlılığından azdır(100,101). Son yıllarda, bu tekniğin günlük kullanıma girmesiyle ak madde lezyonu olan, farklı klinik tablolar gösteren çok sayıda hasta ile karşılaştık. Tablo 1'de görüldüğü gibi bu grup hastalıklar geniş bir yelpaze oluşturmakta, tanının, klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra başlıca biyokimyasal ve elektrofizyolojik testlerle desteklenmesi gerekmektedir. Ülkemizde, biyokimyasal testlerin bazılarının son yıllarda bazı merkezlerde uygulanabilmesi radyolojik tanıyı ön plana çıkarır.

Çalışmamızda 27 çocukluk çağı MS'ı incelenmiştir. MS genellikle 20-40 yaşları arasında görülür. Serimizde 10 yaşın altındaki olguların sıklığı 1000'de 9'dur. Diğer çalışmalarda 1000'de 1.5-3 arasında değişir(46,47,48).

Serimizde MS'ın başlangıç yaşı <16 olan olgu oranı % 4.5'tir. Müller, 810 olgudan oluşan serisinde başlangıç yaşı <16 olan olgu oranını % 5.6 olarak bildirmiştir(47).

MS'in en erken başladığı olgumuz 3 yaşındadır. Bilgilerimize göre literatürde MS'in en erken görüldüğü yaş 2'dir(46,47).

1975'te Ülkü ve Yarbaş, MS'in 5 ve 8 yaşlarında başladığı iki olgu bildirmiştir. Bu çalışma bilgilerimize göre Türkiye'de çocukluk çağı MS'ine ilişkin ilk bildirimdir(49).

Hastalığın kız çocuklarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir (1.7/1. Dağılım diğer erişkin ve çocukluk çağı MS serileriyle uyumludur(39,46,47,50). Kendi erişkin serimize göre (1.4/1) de kızlarda daha siktir.

Serimizde retrobulber nöropati en sık karşılaşılan (% 52) başlangıç belirtisidir. Genel izlenimde optik nöropati ve papillitin çocuklarda erişkinlere göre daha sık görüldüğü şeklindedir. MS gelişme riski bakımından da önemli bir bulgudur(40,41,46).

Çocukluk çağıında MS geliştiren olguların antesedanın da atipik belirli bir tanıya varılmamış, ansefolomiyelit, diplopi bulunması dikkatimizi çekmiştir. Beş yaşında atipik ensefalomiyelit nedeniyle izlediğimiz bir olgumuz, 10 yaşından sora yineleyici MS tablosu geliştirmiştir. Benzer olgulara literatürde de rastlanır(51,52). Mental bozukluklar ve epilepsi çocukluk çağı MS'inde dikkat çekilen diğer belirtilerdir(51,53).

MRG bulgularımız erişkinlerde saptananlarla uyumludur. Bir İtalyan çalışmasında 19 MS'li çocuk UP ve MRG ile değerlendirilmiş ve sonuçlar erişkinle uyumlu bulunmuştur(55).

Miyelinoklastik diffüz skleroz, son yıllarda kimliğini kazanmış, genellikle çocukluk çağıında görülen bir akut MS formudur(55,56). Schilder'in 1912'de tanımladığı tabloya uyumludur(54). Erişkin MS'lilerde de yaşamın bir döneminde görülebilir(57,58,59). Tablonun en önemli özelliği BT/MRG'de hemisferlerde başlıca sentrum semiovalede 1,2 adet, kitle etkisi olan, halka şeklinde kontrast tutan lezyonlar oluşturmasıdır. Kortikosteroid, klinik ve radyolojik olarak dramatik yanıt vermesi en ilginç yönlerinden biridir. Olgular tümör, abse vb tanılarla ameliyat edilebilir, biopsi de yanlış yorumlanabilir(58,59). Bizim olgularımız radyolojik olarak

apse (No 1), glial tümör (No 3,4) tanıları ayrıdır. No 3 ve 4 daha önce ATM tanısıyla incelendikleri için daha kolay tanınmışlardır. MDS'nin primer ve metastatik SSS tümörleri ile karışması muhtemel, kortikosteroide dramatik yanıtı bir çocukluk çağı multipl skleroz formu olduğunun bilinmesi önemlidir.

Serimizde sık karşılaştığımız diğer bir grup Canavan hastalığı olmuştur. Süt çocukluğu döneminin letal bir nörodejeneratif hastalığı olan CH, otozomal resesif geçişlidir(41,119,120). Serimizde de hem ebeveynler arasında yakın akrabalık saptanmıştır, hem de kardeş olgular sıktır. Soyağaçlarında başı büyük ve epilepsisi olan ileri yaşlara ulaşmış erişkinlerin bulunması dikkat çekici diğer bir özelliktir. Erişkin grubumuz içerisinde de 3.-4. dekada ulaşmış MS düşünülmüş ve ailelerinde minimal semptom, belirgin radyolojik bulgu veren CH olguları vardır.

CH'nin nedeni kesin olarak bilinmez. Bugüne değin 150 civarında olgu tanımlanmıştır(32,33,115,116,117,118,119,120,121). Genellikle ilk 1 yaş içerisinde başlayan tablonun en çarpıcı bulgusu makrosefalidir. No 8'de 7. fetal ayda ultrasonografi de makrosefali saptanmıştır. No 7 ve 9'da ilk yaş içerisinde makrosefali ve radyolojik bulgu saptanmasına karşın motor-mental gelişmelerinin normal olması dikkat çekicidir. Brismar ve ark. benzer bir olgu tanımlamışlardır(118).

5 no'lu olgumuzun 8 yaşındaki erkek kardeşi (No.6) yakınması olmamasına karşın makrosefalisi nedeniyle incelendiğinde BT'si CH ile uyumlu bulunmuştur. Bu çocuk 2 sınıfa devam etmektedir. Bu gözlemler, radyolojik çok belirgin ak madde hastalığıyla, klinik bulgular arasındaki ilişkinin her zaman uyumlu gitmediğini düşündürür.

No 1,2,10, 14-16 yaşlarına ulaşmıştır. Hogan ve Richardson serilerinde ortalama yaşam süresini 19 ay olarak bildirmiştir(119). Yeni bir çalışmada yaşam süresi 6 yaş olarak bildirilmiştir. Bu fenotipik örneğin genetik heterojeniteden çok iyi tedavi ve bakımla ilgili olduğu öne sürülmüştür(33). Gerek minimal belirti ve makrosefali ile ileri yaşlara ulaşmış

aile bireylerinin olması, gerekse bazı olgulardaki ılımlı seyrin sadece iyi tedavi ve bakımla açıklanamayacağını düşünüyoruz.

Olgularımızdaki motor bulguların mental bulgulardan daha ön planda olduğu ve mental yıkımın nispeten hafif olduğu saptanmıştır. Olguların yarısının ilkokulu bitirmesinin ve ilkokula devam etmesinin bu gözlemi destekleyeceğini düşünüyoruz.

Diğer bir özellik, hastayı hekime götüren yakınmanın küçük bir travmanın ardından ortaya çıkıp epileptik nöbetler olmasıdır. Bunu genellikle kalıcı defisitler izlemiştir.

Dört olguda optik disklerde solukluk saptanmıştır. Olguların işbirliği oranında belirgin bir görme kaybı saptanmamıştır. Oysa optik atrofi ve körlük önemli bir bulgu olarak bildirilir(40,119).

Serimizde kaybedilen olgu yoktur, nöbetler antiepileptiklere iyi yanıt verir. MLD grubundan farklı olarak CH grubunda epilepsiye daha sık rastlanmıştır. Bu CH'de arkuat liflerin istinasız erken dönemde tutulması ve korteks irritasyonuna yol açmasıyla açıklanabilir.

BOS ve EEG bulguları non-spesifiktir. EMG ve ileti hızı incelemeleri bildirilenlerle uyumlu olarak normaldir(40).

BT'de ise semptomatik/asemptomatik olguların hepsinde serebral ve serebellar ak maddede yaygın, simetrik, homojen hipodensite saptanmıştır (Resim 16,18). Lezyon kontrast tutmamıştır. Bu veriler bildirilenlerle uyumludur(42,100,101,118,119,120). Arkuat liflerin sıklıkla etkilendiği, hastalığın ağır seyrettiği küçük çocuklarda bazal ganglionlar ve talamusun etkilenebileceği bildirilir(121,122). MRG T₂W'de diffüz yüksek sinyal alanları bildirilmiştir(118).

Uygun klinik tabloda, niteliyici fakat patognomik olmayan BT ve MRG bulguları, biyokimyasal testin bulunmadığı durumlarda önemli bilgiler sağlar. Son yıllarda "aspartoacylase" enzim eksikliğinin Canavan hastalığına eşlik ettiği, idrar ve plazmada miktarlarının arttığı bildirilmiştir(32,43,44,45).

MLD lizozomal bir depo hastalığı olup ASA eksikliği önemli bir bulgudur(108,109,110). MLD'de erken gelişme genellikle normal olur, hastalık 30 aydan önce başlar(28,109). Serimizde 26 ay olarak belirlenmiştir. MLD her iki cinsi eşit olarak etkilerse de, olgularımızda kızlarda daha sık (4:1) görülmüştür(40).

MLD'nin sık görülen şekli geç infantil form 12-24 ay, juvenil form 4-10 yaşlarda başlar. Juvenil formu erişkin formdan ayıran sınır ise bazılarında göre 16 yaş, diğerlerine göre 21 yaştır(102,103). Olgularımız genel özellikleriyle MLD'nin sık görülen formu olan geç infantil forma uymaktadır. Geç infantil form genellikle 5 yaşına kadar fatal sonlanırken No.4 bunun dışında kalmıştır. MLD'de sık karşılaşılan genetik heterojenite ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Olguların başlangıç belirtileri ve bulguları, seyirleri klasik tablolara uymaktadır(40).

Olgularımızda ASA aktivitesi anlamlı düzeyde düşüktür. Ebeveynler'de de düşük bulunmuştur. Kakack ve Howell deri fibroblast kültüründe, hastalarda çok belirgin taşıyıcılarda orta derecede ASA eksikliği göstermiştir(110). Austin testi idrarda ve lökositlerde ASA'nın eksikliğini ortaya koyarak erken tanı için yararlıdır(108,109).

Erişkin ve infantil MLD'nin allelik bir bozukluğa bağlı olduğu düşünülür. Bu özellikten dolayı MLD tarama testlerinde düşük ASA'nın hastalığı göstermesi gerekmez. Farrel ve ark. MLD'nin klinik tipleriyle (juvenil, geç infantil) ilişkili olan ASA izoenzimlerinde farklılıklar bulmuştur(111). ASA'da "yalancı eksiklik" alleline ise Shaap ve ark değinmiştir(112). MLD'li hastaların sağlıklı akrabalarında ASA düzeyini MLD'li hastalar düzeyinde bulmuşlardır. Sebebi "yalancı eksiklik" olan olgularda

fibroblast kültüründe serebrozid sülfatın katabolize olması MLD'li hastalarında ise olmamasıdır(112). Zlotogora ve Bach, MLD, Tay-Sachs, Fabry ve Krabbe hastalıklarında lizozomal hidrolazların eksikliğinin sağlıklı kişilerde de bulunduğuna dikkat çekmiştir. Bu son grubun eksik allel için heterozigot olduğu diğer allelin in vitro düşük enzim kodladığını öne sürmüştür(113). Kihara ise MLD'nin 5 allelik formunu (geç infantil, juvenil ve erişkin formlar, kısmi serebrozid sülfat eksikliği, psödoarylsulfataz A eksikliği) ve 2 non-allelik formunu (serebrozid sülfataz aktivator eksikliği ve multipl sulfataz eksikliği) tanımladı(114). Bütün bu genetik heterojenitenin klinik tablolarında farklılıklara yol açacağı aşikardır. Olguların BOS ve EEG'lerinde saptanan bulgular non-spesifiktir. Bir olgu dışında tüm olgularda demiyelinizan PNP saptanmıştır. No.4'de PN olmaması klinik seyrin daha ılımlı olmasının, genetik heterojenite ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

No 3 dışında olguların BT/MRG bulguları literatürle uyumludur(104,105,106). No 3'de MRG lezyonlarının oksipital bölgede arka hornlara komşu başlaması, ALD ile incelikli ayırıcı tanıyı gerektirmiştir (Resim 25).

Demiyelinasyonun herediter nedenlere bağlı olduğu MLD ve CH gibi hastalıklarda tanı biyokimyasal ya da histolojiktir. Görüntüleme tanıyı belirlemede, progresyonu izlemede, tedaviye cevap, ya da komplikasyonları değerlendirmede önemli bir role sahiptir.

Ö Z E T

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Ünitinden 1988-1994 Nisan tarihleri arasında 48 ak madde lezyonu gösteren ve belirli tanıya ulaşılan olgu izlenmiştir. Olguların 27'si çocukluk çağı MS'i, 12'si Canavan Hastalığı, 5'i Metakromatik lökodistrofi ve 4'ü Miyelinoklastik diffüz sklerozdur.

MS'in çocukluk çağında % 4.5 oranında görüldüğü, kızlarda daha sık rastlandığı (1.7/1), başlangıç yaşının ortalama dokuz, en küçük başlangıç yaşının ise 3 olduğu belirlenmiştir. En sık karşılaşılan başlangıç belirtisi monosemptomatik optik nöropatidir (% 52). Ataklardan iyileşme tam, özürüllüğün hastalık süresi 5 yılı aşan olguların % 48'inde minimal bulgular düzeyinde olduğu; hastalığın olguların % 74'ünde yineleyici tipte seyrettiği belirlenmiştir. Öte yandan, çocukluk çağı MS'inin tanınmasında bazı güçlükler olabileceğine dikkat çekilerek, atipik ve nedeni belirlenemeyen ensefalomiyelitlerde, yineleyen nörolojik tablolarda (optik nöropati, diplopi, ataksi vb), MS'in 10 yaşın altında da düşünülmesinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. MDS'li dört olgu tanıtılarak, MDS'nin çocukluk çağının akut bir MS formu olduğu vurgulanmıştır. Gelişen SSS lezyonlarının radyolojik ve histolojik olarak SSS'nin tümör vb. lezyonlarına benzeyebileceğine lezyonların kortikosteroidlere verdiği dramatik klinik ve radyolojik yanıt dikkat çekilmiştir.

SSS'nin süngersi dejenerasyonu ile seyreden Canavan hastalığı gösteren 12 olgu incelenmiştir, erkek/kız oranı 1.4/1 olup, hastalığın ortalama başlangıç yaşı 18 aydır. Hastalık süresi ortalama 7.4 yıldır.

Makrosefalinin en çarpıcı klinik bulgu olduğu bunu, motor bulgular (başlıca piramidal), mental yavaşlama, epilepsi ve optik atrofinin izlediği saptanmıştır. Başlangıç belirtisinin ise dengesizlik ve yürüme güçlüğü şeklinde olduğu belirlenmiştir. Hastalığın otozomal resesif geçişiyle uyumlu soyağaçları elde edilen ailelerde makrosefali dışında klinik bulgu vermemen fakat radyolojik bulgu veren olguların saptanması dikkat çekicidir.

Mental yıkımın ve göz bulgularının (görmenin) diğer bulgulara göre geri planda kaldığı belirlenirken epilepsinin MLD'ye göre sık bir bulgu olduğu saptanmıştır.

BT/MRG bulgularının, patognomik olmamakla birlikte niteleyici olduğu, ülkemiz gibi her biyokimyasal testin yapılamadığı durumlarda uygun klinik tabloyla tanıyı destekleyebileceği sonucuna varıldı.

Beş MLD olgusunun incelenmesiyle, hastalığın ortalama 28. ayda yürüme güçlüğüyle başladığı, kızlarda daha sık görüldüğü (4:1) belirlenmiştir. İlk bulguların alt ekstremitelerde zaaf, hipotoni, hipo/arefleksi şeklinde (demyelinizan PNP) başladığı, bunu alt ekstremitelerde spastisite ve mental yıkımın izlediği, ASA aktivitesinin tüm olgularda ve bazı ebeveynlerde düşük bulunduğu saptanmıştır. BT/MGR'nin tanıyı desteklemede önemli bir yeri olduğu ancak her zaman klasik görüntünün elde edilemeyeceğini ortaya koymuştur.

S U M M A R Y

Forty-four patients with white-matter disease were managed at our child Neurology Unit between April 1988 and April 1994. We encountered 27 patients with childhood multiple sclerosis (MS), 12 patients with Canavan disease and 5 with metachromatic leukodystrophy.

Twenty-seven patients (seventeen female, ten male) with childhood MS were evaluated. Of 600 MS patients, 27 (4.5%) had initial manifestations before 16 years. The age at which first symptoms occurred varied from three to fifteen years. The incidence of MS before age 10 years was 9 per 1000. MS was more frequent in girls (1:1.7 in the childhood group, compared with 1.4 in the total MS population). Initial symptoms were optic neuritis in 52%, purely sensory in 21%. The disease course was frequently relapsing remitting (74%) and secondary progressive in 26%. Progression of the disease was slow, 76% of patients were not confined to a Wheelchair.

We described a series of 12 patients (7 male, 5 female) clinical features consistent with Canavan disease, in one patient the disease was proved by biopsy. The mean age of onset was 18 months. Except for two siblings all of the patients has consanguineous parents. Pedigrees strongly suggest autosomal recessive trait in our series. Apart from this, we encountered some of the healthy adult relatives who had macrocephaly and

epilepsy in the pedigree. Striking enlargement of the head was seen in all of the patients except for two. Epilepsy was one of the most common manifestations and it could be easily managed with antiepileptics.

Three of 12 patients with infantile onset Canavan disease survived beyond 13 years. It might be the result of the genetic heterogeneity rather than better medical management and care. All patients were examined with CT and MRI. In every instance, both CT and MRI showed white-matter disease and the clinical presentation, 3 patients with severe white matter disease was clinically normal.

Five patients (four female, one male) with metachromatic leukodystrophy were investigated. The age at which first symptoms seen varied from 6 to 42 months. Initial symptoms were gait disorder and deteriorated motor-mental development. Hypotonia and hyporeflexia and Babinski's sign were the most prominent findings in the early period.

Arylsulfatase-A deficiency established in white blood cells and urine in all of the patients and two parents. Both CT and MRI showed extensive symmetrical abnormality of the white-matter of centrum semiovale except for one patient.

In many of demyelination related to inborn errors, diagnosis is biochemical, but imaging has a significant role in suggesting diagnosis and documenting progression, response to therapy or complications.

KAYNAKLAR

- 1- Kirschner DA, Ganser AL: Diffraction studies of molecular organization and membrane interaction. In Myelin, ed Morell P, Plenum Press, New York 1984:51-95.
- 2- Hartmann BK, Agrawal HC, Kalmbach S, Shearer WT: A comparative study of the immunohistochemical localisation of basic protein to myelin and oligodendrocytes in rat and chicken brain. *J. Comp Neurol* 1979, 188:273-290.
- 3- Gregson NA, Leibowitz S: IgM paraproteinemia, polyneuropathy and myelin associated glycoprotein (MAG): *Neuropathol Appl Neurobiol* 1985, 11:329-347.
- 4- Itoyama Y, Sternberger NH, Webster H, et al: Immunocytochemical observations on the distribution of myelin associated glycoprotein and myelin basic protein in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1980, 7:167-177.
- 5- Norton WT: Biochemistry of myelin. In: Basic and clinical Electrophysiology, eds Waxman SG, Ritchie JM, Raven Press, New York, 1982:93-121.

- 6- Peters A, Vaughan JE; Morphology and development of the myelin sheath. In Myelination, eds Davison A.N, Peters A, Thomas CC, Springfield, Illinois, 1970:3-79.
- 7- Yakolev P, Lecours AR: The myelinogenetic cycles of regional maturation of the brain. In Regional Development of the Brain in Early Life ed. Minkowski A, Blackwell, Oxford, 1967:3-70.
- 8- Dalal KB, Valcana T, Timiras PS, Einstein ER: Regulatory role of thyroxine on myelinogenesis in the developing rat brain. *Neurobiology*, 1971; 1:211-224.
- 9- Anderson CA, Higgins RC, Smith ME, Osburn BI: Border disease virus induced decrease in thyroid hormone levels with associated hypomyelination. *Lab Invest* 1987, 57:168-175.
- 10- Bunge MB, Bunge RP, Pappas GD: Electron microscopic demonstration of connections between glia and myelin sheathes in the developing mammalian CNS. *J Cell Biol* 1962, 12: 448-453.
- 11- Dobbing J: Vulnerable periods in developing brain. In: Applied Neurochemistry, eds. Davison AN, Dobbing J, Blackwell, Oxford, 1968:287-316.
- 12- Bass NH, Netsky MG, Young E: Effect of neonatal malnutrition on developing cerebrum. *Arch Neurol* 1970, 23:303-313.
- 13- Suzuki K, Andrews JM, Naltz JM, Terry RD: Ultrastructural studies of multiple sclerosis. *Lab Invest* 1969, 20: 444-454.
- 14- Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer L: Continual break down and regeneration of myelin in progressive multiple sclerosis plaques. *Ann NY Acad sci*, 1984, 436:11-32.

- 15- Smith KJ, Blakemore WF, McDonald WI: The restoration of conduction by central remyelination. *Brain* 1981, *104*: 383-404.
- 16- Ludwin SK: Demyelination and remyelination. In: *Demyelinating Disease: Basic and Clinical Electrophysiology* eds. Waxman SG, Ritchie JM, Raven Press, New York, 1981:123-168.
- 17- Ludwin SK: Remyelination in demyelinating diseases of the central nervous system. *Critical Rev. Neurobiol* 1987, *3*: 1-28.
- 18- McDonald WI: Remyelination and clinical lesions of the central nervous system. *Brit. Med Bull* 1974, *30*: 186-189.
- 19- Harrison BM: Remyelination in control nervous system. In: *Multiple Sclerosis* eds Hallpike JM, Adams CWM, Tourtellotte WW. Chapman & Hall, London. 1983:461-478.
- 20- Prineas JW: The neuropathology of multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*, eds Vinken PJ, Bruyn GW and Klawans HL. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, V.47, 1985:213-257.
- 21- Raine CS: Multiple sclerosis and relapsing EAE. Comparative ultrastructural neuropathology. In *Multiple Sclerosis*, eds Hallpike JF, Adams CW., Tourtellotte WW, Chapman & Hall, London. 1983, 413-460.
- 22- Itoyama Y, Ohnishi A, Tatelshi J, Kuroiwa Y, Webster HF: Spinal cord MS lesions in Japanese patients: Schwann cell remyelination occurs in areas that lack glial fibrillary acidic protein (GFAP). *Acta neuropathol*, 1985, *65*:217-223.
- 23- Perry VH, Brown MC, Gordon S: The macrophage response to central and peripheral nerve injury. A possible role for macrophages in regeneration. *J Exp Med*, 1987, *165*:1218-1223.

- 24- Schauf CL, Schauf V, Davis FA, Mizer MR: Complement dependent serum neuroelectric blocking activity in multiple sclerosis *Neurology* 1978, 28: 426-430.
- 25- Adams CWM: A Colour Atlas of Multiple Sclerosis & Other Myelin Disorders, Wolfe Medical Publications, Edinburg, 1989.
- 26- Kolodny EH: Dysmyelinatig and demyelinating conditions in infancy. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993, 3:379-386.
- 27- Poser CM. Leukodystrophy and the concept of dymyelination. *Arch Neurol* 1961, 4: 323-332.
- 28- Becker EL: Lysosomes, peroxisomes and Mitochondria: Function and Disorder. *AJNR*, 1992, 13:609-620.
- 29- Baker RH, Trautmann JC, Younge BR, Nelson KD; Zimmerman D: Late juvenil onset Krabbe's disease. *Ophtalmology*, 1990, 97 1176-1180.
- 30- Uchiyama M, Hata Y, Tada S: MR imaging in adrenoleukodystrophy. *Neuroradiology* 1991, 33: 25-29.
- 31- Maser HW, Moser AB, Kawamura N et al: Adrenoleukodystrophy: Studies of the phenotype genetics and biochemistry *John Hopkins Med J* 1980, 147:217-224.
- 32- Matolon R, Kaul R, Michals K: Canavan disease: biochemical and molecular studies. *J inherit Metab. Dis* 1993, 4:744-752.
- 33- Zelnik N, Luder AS, Elpeleg ON et al: Protracted clinical course for patients with Canavan disease. *Dev Med Child Neurol* 1993, 4:355-358.

- 34- Koeppen AH, Ronca NA, Greenfeld EA et al: Defective biosynthesis of proteolipid protein in Pelizeaus - Merzbacher disease. *Ann Neurol*, 1987, 21: 159-170.
- 35- Willard HF, Riordan JR: Assignment of the gene for myelin proteolipid to the X chromosome: implication for X-Linked myelin disorders. *Science* 1985, 230: 940-942.
- 36- Becker LE, Yates A: Inherited metabolic disease. In Davis RL, Robertson DM eds. Textbook of neuropathology. 2 nd ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1990:331-427.
- 37- Black DN, Booth F, Watlers GW, et al: Leukodystrophy among native Indian infants in northern Quebec and Manitoba. *Ann Neurol* 1988, 24:490-496.
- 38- Morgan-Hughes JA: Mitochondrial myopathies. In: Mastalgia FL, Walton J eds. Skeletal muscle pathology. Edinburg, Churchill Livingstone 1982:309-339.
- 39- Sandyk R., Averbuch GI: Multiple sclerosis: relationship between seasonal variations of relapse and age of onset. *Int J Neurosci* 1993, 1-4: 145-157.
- 40- Volmer TL, Waxman SG: Multiple sclerosis and other Demyelinating Disorders. In: Rosenberg RN ed. Comprehensive Neurology. New York, Raven Press, 1991:489-523.
- 41- Brett EM ed. Paediatric Neurology, Edinburg, Churchill Livingstone 1991.
- 42- Patel PJ, Kolawole TM, Mahdi AH et al: Sonographic and computed tomographic findings in Canavan's disease. *Br J Radiol* 1986 59:1266-1269.

- 43- Matalon R, Michals K, Sebesta D, et al: Aspartoacylase deficiency and, N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan's disease. *Am J Med Genet* 1988, 29:463-471.
- 44- Matalon R, Kaul R, Casanova J et al: Aspartoacylase deficiency the enzyme defekt in Canavan disease *J Inherited Metab Dis* 1989, 12 [Suppl 2]:329-331.
- 45- Mores A, Sperner J, Michael T et al: Variable Course of Canavan Disease in two boys wwith early infantile aspartaoacylase deficiency *Dev Med Clin Neurol* 1991, 33: 824-828.
- 46- Duquette P, Murray T.J, Pleines J. et al: Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients *J. Pediatr* 1987, 111:359-63.
- 47- Müller R: Studies on disseminated multiple sclerosis, with special reference to symptomatology, course and prognosis. *Acta Med Scand [Suppl]* 1949, 133:61-64.
- 48- Brandt S, Glydensted C, Offner H, Melhior JC: Multiple sclerosis with onset in a two year old boy. *Neuropediatrics* 1981, 12: 75-82.
- 49- Ülkü A, Yabas Z: Çocukluk yaşlarında multipl skleroz. *Ege Üniv Tıp Fak Derg.* 1975; 14 133-140.
- 50- Gall J, Hayles AB, Siekert RG et al: Multiple sclerosis in children *Pediatrics* 1958; 21:703-709.
- 51- Bye AME, Kendall B, Wilson J: Multiple Sclerosis in Childhood. A new look. *Dev Med Child Neurol* 1985, 27:215-222.
- 52- Hanefeld F, Bauer HJ, Christensen HJ et al: Multiple sclerosis in childhood: report of 15 cases. *Brain Dev* 1991, 130 410-416.

- 53- Tsuda M, Miyazaki M, Tanaka Y, Kuzuhara S: A case report of childhood multiple sclerosis with periodic synchronous discharge on EEG. *No-To Hottatsu* 1991; 23: 612-616 (medline).
- 54- Scaioli V, Rumi V, Cimino C, Angelini L: Childhood multiple sclerosis (MS): Multimodal evoked potentials (EP) and magnetic resonance imaging (MRI) comparative study. *Neuropediatrics* 1991, 22:15-23.
- 55- Schilder P: Zur Kenntnis der sogenannten diffusen sclerose *Z.Gesamte Neurol Psychiatr* 1912, 10: 1-60.
- 56- Poser CM: Myelinoclastic diffuse sclerosis. In: Vinken Bruyn GW, Klawans H, eds. Handbook of clinical neurology, Vol 47. Amsterdam: North Holland, 1985:419-428.
- 57- Poser CM, Goutieres F, Carpentier M, Aicardi J. Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis. *Pediatrics* 1986, 77: 107-112.
- 58- Kepes JJ: Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: Intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study o 31 patients. *Ann Neurol* 1993; 33: 18-27.
- 59- Peterson K, Rosenblum M.K., Powers JM et al: Effect of brain irradiation on demyelinatign lesions. *Neurology* 1993, 43: 2105-2112.
- 60- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983 3:227-231.
- 61- Kurtzke J.F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS) *Neurology* 1983, 33:1444-1452.

- 62- Davis PC, Hoffman JC, Braun IF, Ahmann P, Kraviecki N: MR of Leigh's disease (Subacute necrotizing encephalomyelopathy) *AJNR*, 1987, 8: 71-75.
- 63- Von Henkes H, Sperner J, Stoltenburg-Didinger G.: Kernspintomographischer Aspekt der Enzephalomyopathie *Forstchr Röntgenstr*, 1987, 147:214-216.
- 64- Van der Knaap MS, Valk J: The MRI spectrum of peroxisomal disorders, *Neuroradiology* 1991, 33:640-646.
- 65- Van der Knaap Ms, Valk J, MRI of adrenoleukodystrophy histopathologic correlations. *AJNR*, 1989, 10:s.12-s.14.
- 66- Ieshima A, Eda I, Matsui A, Yoshino K, Takashima S, Takeshita K: Computed tomography in Krabbe's diseases: Comparison with neuropathology. *Neuroradiology*, 1983, 5:323-327.
- 67- Schipper HI, Serdel D: Computed tomography in late onset metachromatic leukodystrophy *Neuroradiology* 1984, 26:39-44.
- 68- Kumar AJ, Rosenbaum AE, Naidu S, et al: Adrenoleukodystrophy: Correlating MRI imaging with CT. *Radiology*, 1987 165: 497-504.
- 69- Bewermeyer H, Bamborsche S, Ebhardt G, Hünemann B, Heiss WD: MR imaging in adrenoleukomyeloneuropathy. *J Comput Assist Tomogr* 1985, 9:793-796.
- 70- Poll BT, Roels F, Ogier H, et al: A new peroxisomes and a specific deficiency of acyl-CoA oxidase (pseudo neonatal adrenoleukodystrophy). *Am J Hum Genet*, 1988, 42:422-434.

- 71- Gilbert EF, Opitz JM, Spranger JW, et al: Chondrodysplasia punctata rhizomelic form. Pathologic and radiologic studies of three infants. *Eur J Pediatr*, 1976, 123:89-109.
- 72- Bolthausen E, Yalçinkaya C, Wichmann W, Reutter F, Prader A, Valavanis A: MRI in Cockayne Syndrome type I. *Neuroradiology* 1989, 31: 276-277.
- 73- Nishio H, Kodama S, Matsuo T, et al: Cockayne syndrome: magnetic resonance images of the brain in a severe form with early onset. *J Inherited Metab Dis*, 1988, 11:88-102.
- 74- Wardinsky TD, Weinberger E, Pagon RA et al: Partial detection of the long arm of chromosome 11 with abnormal white matter. *Am J Med Genet*, 1990, 35: 60-63.
- 75- Wisniewski KE, Schmidt - Sidor B: Postnatal delay of myelin formation in brains from Down Syndrome infants and children *Clin Neuropathol* 1989, 8: 55-62.
- 76- Brow LW, Rorke BL, Deray MT, Smith SB, Altman N: Psychomotor retardation and macrocephaly in an infant. *Pediatr Neurosci*, 1985-86, 12: 266-271.
- 77- Shaw DWW, Weinberger E, Maravilla KR: Cranial MR in phenylketonuria. *J Comput Assist Tomogr*, 1990, 14: 458-460.
- 78- Van der Knaap MS, Valk J: The reflection of histology in MR imaging of Pelizeaus - Merzbacher disease *AJNR*, 1989, 10:99-103.
- 79- Silverstein AM, Hirsh DK, Trobe JD, Gebarski SS: MR imaging of the brain in five members of family with Pelizeaus-Merzbacher disease. *AJNR* 1990, 11:495-499

- 80- Echenne B, Arthuis M, Billard C et al: Congenital muscular dystrophy and cerebral CT scan anomalies. *J. Neurol Sci*, 1986, 75:7-22.
- 81- Yoshioka M, Kuroki S, Mizue H: Congenital muscular dystrophy of non-Fukuyama type with characteristic CT images. *Brain Dev*, 1987, 9:316-318.
- 82- Ormerod IEC, Miller DH, McDonald WI, et al: The role of NMR imaging in assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. *Brain* 1987, 110: 1579-1616.
- 83- Koopmans RA, Li DKB, Oger JJF, Mayo J, Pathy DW: The Lesion of multiple sclerosis: Imaging of acute and chronic stages. *Neurology* 1989, 39: 959-963.
- 84- Kesserling J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, du Boulay EPGH, McDonald WI: Acute disseminated encephalomyelitis MRI findings and distinction from multiple sclerosis. *Brain*, 1990, 113:291-302.
- 85- Barth PG, Derix MMA, de Krom MCTFM, Valk J, Theunissen PMVM: Schilder's diffuse sclerosis: Case study with three years' follow-up and neuro-imaging. *Neuropediatrics* 1989, 20: 230-23.
- 86- Jarvik JG, Hesselink JR, Kennedy C, et al: Acquired immunodeficiency syndrome. Magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation *Arch Neurol*, 1988, 45: 731-736.
- 87- Miller GM, Baker HL, Okazaki H, Whisnant JP: Central pontin myelinolysis and its imitators. MR findings *Radiology*, 1988, 68: 795-802.

- 88- Brunner JE, Redmond JM, Haggar AM, et al: Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*, 1990, 27: 61-66.
- 89- Valk J: The concept of topistic areas in MR of toxic encephalopathies (abstract) In: Book of abstracts: Society Magnetic Resonance in Medicine, vol 2. Society of Magnetic Resonance in Medicine, Berkeley, 1990:663.
- 90- Walters EC, Van Jinggaarden GK, Stam FC, Rengelink H, Lousberg RJ, Schipper MEI, Verbeeten B: Leukoencephalopathy after inhaling heroin pyrolysate. *Lancet*, 1982, II:1233-1237.
- 91- Flodmark O, Lupton B, Li D, Stimac GK, et al: MR imaging of periventricular Leucomalacia in Childhood. *AJNRe*, 1982, 10: 111-118.
- 92- Plum F, Posner JB, Hain RF: Delayed neurological deterioration after anoxia. *Arch Intern Med*, 1962, 110:18-55.
- 93- Gerard G, Weisberg LA: Magnetic resonance imaging in adult white matter disorders and hydrocephalus. *Semin Neurol*, 1986, 6: 17-23.
- 94- Curnes JT, Laster DW, Ball MR, Moody DM, Witcofski RL: Magnetic resonance imaging of radiation injury to the brain. *AJNR* 1986, 7: 389-394.
- 95- Doods GC, Hecht S, Brant-Zawadzki M, Berthiaume Y, Norman D, Newton TH: Brain radiation lesions: MR imaging *Radiology*, 1986, 158:149-155.
- 96- Hayek j, Valavanis A: Computed tomography of gliomatosis cerebri. *Comput Radiol*, 1982, 6:93-98.

- 97- Spagnoli MV, Grossman RI, Packer RJ, et al: Magnetic resonance imaging determination of gliomatosis cerebri. *Neuroradiology*, 1987, 24:15-18.
- 98- Van der Knaap, Valk J, Neeling N, Nauta JJP: Pattern recognition in magnetic resonance imaging of white matter disorders in children and young adults. *Neuroradiology*, 1991, 33: 478-493.
- 99- Van der Knaap, Valk J, Neeling N, Nauta JJP: Pattern recognition in magnetic resonance imaging of white matter disorders in children and young adults. *Neuroradiology*, 1991, 33:478-493.
- 100- Ford CC, Ceckler TL, Karb J, Hernden RM: Magnetic resonance imaging of experimental demyelinating lesions *Mag Res Med* 1990, 14:461-481.
- 101- Miller DH, robb SA, Ormerod EC, et al: Magnetic resonance imaging of inflammatory and demyelinating white matter disease of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1990, 32:97-107.
- 102- McAdams HP, Gayer CA, Done SL et al: CT and MRI imaging of Canavan disease. *AJNR* 1990, 11:397-399.
- 103- Schutta HS, Prat RTC, Metz H, et al: A family study of the late infantil and juvenil forms of metachromatic Leukodystrophy. *J Med Genet* 1966, 3: 86-91.
- 104- Van Fugura K, Steckel F, Conary J, Hasılık A, Shaw E0 Heterogeneity of late onset metachromatic Leukodystrophy; effect of inhibitors of cysteine proteinases. *Am J Hum Genet* 1986, 39: 371-382.
- 105- Valk J, Van de Knaap MS: MR of myelin, myelinasyon and myelin disorders. *Metachromatic Leukodystrophy*. Springer, Berlin, 1989:68-76.

- 106- Demarel P, Faubert C, Wilms G, et al: MR findings in leukodystrophy *Neuroradiology* 1991, 33:368-371.
- 107- Kendall BE: Disorders of Lysosomes, Peroxisomes, and Mitochondria. *AJNR* 1992 (March/April), 13: 621-653.
- 108- Austin J, McAfee D, Armstrong D, O'Rourke M, Shearer, L, Bachawat BK: Abnormal sulfatase activities in two human disease (metachromatic leukodystrophy and gangliosidosis) *Biochem J* 1964, 93: 15C-17C.
- 109- Austin J, Armstrong D, Shearer L: Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis V. The nature and significance of low sulfatase activity. A controlled study of brain, liver and kidney in four patients with metachromatic Leukodystrophy (MLP) *Arch Neurol* 1965, 13:593-614.
- 110- Kaback MM, Howell RR: Infantile metachromatic leukodystrophy: heterozygote detection in skin fibroblasts and possible applications to intrauterine diagnosis. *N Eng J Med* 1970, 282: 1366-1340.
- 111- Farrell DF, MacMartin MP, Clark AF: Multiple molecular forms of arylsulfatase A in different forms of metachromatic Leukodystrophy (MCD) *Neurology* 1979 29: 16-20.
- 112- Shaap T, Zlotogora J, Elian E, Barak Y, Bach G: The genetics of the aryl sulfatase A locus. *Am J Hum Genet* 1981, 33:531-539.
- 113- Zlotogora J, Bach G: Deficiency of lysosomal hydrolases in apparently healthy individuals. *Am J Med Genet* 1983, 14: 73-80.
- 114- Kihara H: Genetic heterogeneity in metachromatic Leukodystrophy. *Am J Hum Genet* 1982, 34: 171-181.

- 115- Buchanan DS, Davis RL: Spongy degeneration of the nervous system. A report of four cases with a review of the literature *Neurolog* 1965, *15*: 207-222.
- 116- Banker BQ, Victor M: Spongy degeneration in infancy. In: Goodman RM, Motulsky AG, eds. Genetic diseases among Ashkenazi Jews. New York: Raven 1979; pp. 201-217.
- 117- Ungar M, Goodman RM: Spongy degeneration of the brain in Israel: a retrospective study. *Clin Genet* 1983; *23*: 23-29.
- 118- Brismar J, Brismar G, Gascon G, Ozand P: Canavan Disease: CT and MR imaging. *AJNR* 1990 (July/August) 1:805-810.
- 119- Hogan GR, Richardson EP: Spongy degeneration of the nervous system (Canavan's disease). Report of a case in a Irish-American Family. *Pediatrics* 1965; *35*: 284.
- 120- Lane B, Carroll BA, Pedley TA et al: Computerized cranial tomography in cerebral diseases of white matter. *Neurology* 1978, *28*:533-538.
- 121- Rushton AR, Shaywitz BA, Duncan CD et al: CT in diagnosis of Canavan disease. *Ann Neurol* 1981, *10*: 57-60.
- 122- Kingsley DPE, Kendal BE: Maladies demyelinisantes et, neurodegeneratives de l'enfance: Aspects tomodensitometriques et diagnostic differential *J. Neuroradiology* 1983, *8*:243-247.